

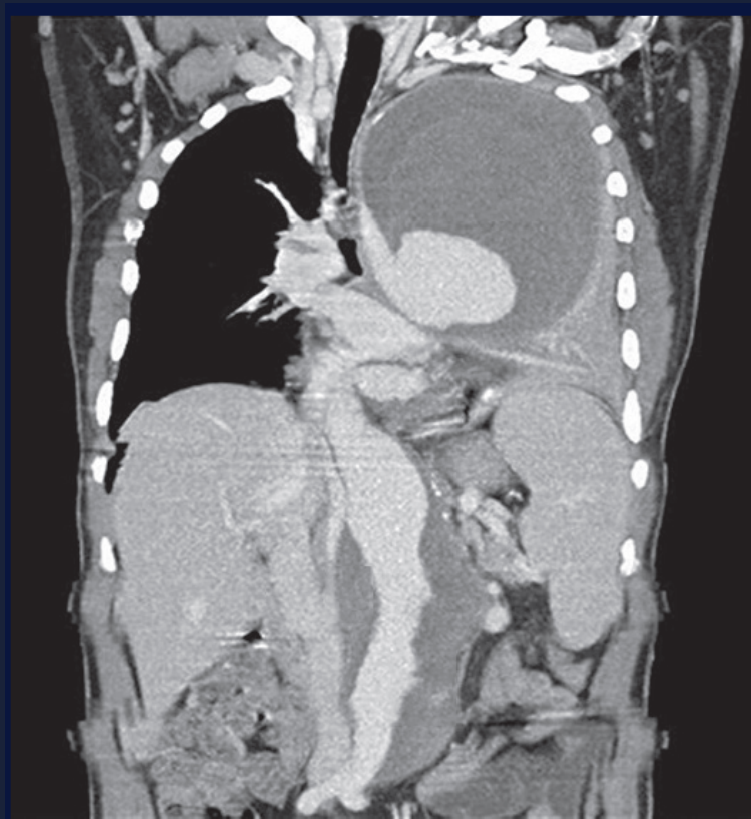
Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF
DISEASE IN
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



thorax.bmj.com
adc.bmj.com



BMJ



Veja a diferença nos seus doentes

NÃO ESPERE - RECOMENDE

ANORO® ELLIPTA®

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



ANORO® ELLIPTA®
umeclidínio/vilanterol

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

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

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

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

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



©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.



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 Mohlekesi (USA) P O'Byrne (Canada)

Statistical Editors

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

Journal Club Editor

P Murphy (UK)

President, British Thoracic Society

Professor M Woodhead

Editorial Office

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

T: +44 (0)20 7383 6373

E: thorax@bmj.com
Twitter: @ThoraxBMJ

ISSN: 0040-6376 (print)

ISSN: 1468-3296 (online)

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

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

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

Acceptance of advertising does not imply endorsement. To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of Thorax or any information in it whether based on contract, tort or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on. Copyright: © 2018 BMJ Publishing Group Ltd and the British Thoracic Society. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without the prior permission of Thorax.

Thorax is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Exeter Premedia Services Private Ltd, Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper. Thorax (ISSN No: 0040-6376) is published monthly by BMJ Publishing Group and distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431.

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

Índice Volume 2 Número 2

Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

março / abril 2018

Edição Portuguesa N.º 2 março / abril 2018 - Volume 2

53 Editorial

56 Editorial

56 As infeções respiratórias do trato respiratório inferior nos primeiros anos de vida estão associadas a asma no futuro

58 Como melhorar a formação em fisiologia pulmonar e a interpretação dos testes de função pulmonar?

60 Doença pulmonar obstrutiva crónica

60 Existem realmente subtipos de DPOC? Heterogeneidade da DPOC e agrupamento de dados em 10 coortes independentes

68 Sono

68 Vídeo educacional para melhorar a utilização de CPAP em doentes com apneia obstrutiva do sono em risco de fraca adesão: um ensaio controlado aleatorizado

75 Epidemiologia respiratória

75 Um estudo de coorte prospetivo, de base populacional, sobre a influência das infeções das vias aéreas no início de vida na função pulmonar e na asma em idade escolar

81 Impacto, ao nível da população, da vacinação infantil com vacina pneumocócica conjugada 10-valente sobre as hospitalizações de adultos devido a pneumonia, na Finlândia

88 Reabilitação

88 Comparação de um programa de reabilitação domiciliário e estruturado com a reabilitação pulmonar supervisionada convencional: um ensaio de não inferioridade aleatorizado



Thorax

com artigos do
Archives of
Disease in Childhood

Edição bimestral em língua portuguesa
Editada por:

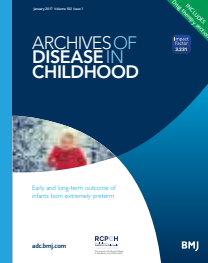
Medjournal

Rua Bernardo Costa nº127, 1º Esquerdo
2775-809 Carcavelos
Contacto: 938311875
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/](http://thorax.bmj.com/pages/authors/). Articles must be submitted
electronically [https://mc.
manuscriptcentral.com/thorax](https://mc.manuscriptcentral.com/thorax). Authors
retain copyright but are required to
grant *Thorax* an exclusive licence
to publish [http://authors.bmj.com/
submitting-your-paper/copyright-and-
authors-rights/](http://authors.bmj.com/submitting-your-paper/copyright-and-authors-rights/)

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

Editors-in-Chief

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

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK)
R Chambers (UK)
T Coleman (UK)
GJ Criner (USA)
J Davies (UK)
A Floto (UK)
M Griffiths (UK)
L Heaney (UK)
N Hopkinson (UK)
S Janes (UK)
B Kampman (UK)
B Mokhelesi (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/](http://www.bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/permissions/)

Supplement Enquiries

T: +44 (0)20 7383 6057

E: hspilberg@bmj.com

Subscriptions

T: +44 (0)20 7111 1105

E: support@bmj.com

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

Display Advertising Sales

Sophie Fitzsimmons (Sales Manager)

T: +44 (0)20 7383 6783

E: sfzsimmons@bmj.com

Online Sales Advertising

Marc Clifford (Sales Manager)

T: +44 (0)20 7383 6161

E: mclifford@bmj.com

W: [http://www.bmj.com/company/
raise-visibility-and-reach/](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/](http://www.bmj.com/company/bmj-for-institutions/) or
contact Subscription
(see above right).

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

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

Personal Rates 2018

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

Online only

£182

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

Editorial

Caros colegas,

A edição em língua portuguesa de artigos selecionados das revistas *Thorax* e *Archives of Disease in Childhood* continua a ser um grande sucesso e a proporcionar à comunidade científica de língua portuguesa a oportunidade de ler de forma mais acessível a seleção de artigos da responsabilidade da equipa de diretores médicos. Além da sua função de divulgação científica, a revista é também um veículo de informação sobre reuniões e eventos científicos relevantes para os leitores.

Uma vez que se aproxima a data de realização da 9ª Conferência Mundial do International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) e 1ª Conferência Ibero-Americana de Saúde Respiratória em Cuidados Primários, é oportuno dar a conhecer algo mais sobre o evento e, em nome dos Comitês Organizadores Internacional e Espanhol-Português, convidar todos os leitores interessados a participarem na Conferência.

A Conferência Mundial do IPCRG vai ter lugar entre 31 de maio e 2 de junho de 2018 no Centro de Congressos da Alfândega do Porto, um local único para conferências e um edifício premiado localizado no centro histórico da cidade, nas margens do rio Douro.

Com base no sucesso das nossas anteriores conferências, trabalhamos afincadamente com uma equipa internacional de médicos e outros profissionais para produzir um programa variado e inspirador que aborda muitos dos problemas que enfrentamos no dia-a-dia para melhorar os cuidados às pessoas com problemas respiratórios em cuidados de saúde primários. Esperamos que o nosso lema “Acrescentar Valor num Mundo com Recursos Limitados” venha ao encontro das expectativas dos participantes.

Tive a honra e o prazer de trabalhar com um fantástico Comité Científico e Organizador e quero agradecer a todos pelo empenho e pelo árduo trabalho. Um agradecimento muito especial é devido aos colegas do GRESP, o Grupo de Estudos de Doenças Respiratórias da APMGF (Associação Portuguesa de Medicina Geral e de Familiar). O seu apoio constante e o empenho dos colegas da coordenação foram de enorme relevância para ajudar a construir esta grande Conferência. Gostaria também de agradecer o apoio recebido do Conselho de Administração do IPCRG, que tive o prazer de presidir nos últimos dois anos.

O objetivo da Conferência foi de reunir médicos de família, internos de medicina geral e familiar e de outras especialidades, pacientes, outros profissionais de cuidados de saúde primários e colegas de diferentes disciplinas com interesse em saúde respiratória trabalham em conjunto para obter os melhores resultados para os doentes com doenças respiratórias. Os nossos palestrantes abordarão temas e assuntos relevantes para todos os países, numa mistura de sessões plenárias, debates, sessões interativas e workshops, oferecendo novas perspetivas, conhecimentos e competências.

A IPCRG Porto 2018 oferece um programa científico abrangente, bem como importantes oportunidades de trabalho em rede, permitindo que os participantes se reúnam com outros colegas para discutir cuidados respiratórios e novos desenvolvimentos. A Conferência IPCRG Porto 2018 oferece aos participantes uma atualização ampla sobre as melhores práticas de cuidados respiratórios em cuidados de saúde primários e a oportunidade de ouvir, apresentar e debater resultados de investigação e de conhecer as novidades mais recentes em medicina respiratória.

Estamos muito satisfeitos com a resposta à conferência em termos de número de inscrições que irão superar em muito a Conferência de 2016 em Amsterdão. Tivemos também um aumento de 30% no número de comunicações que foram submetidas, demonstrando a qualidade e quantidade da investigação e refletindo o trabalho existente nos cuidados de saúde primários em todo o Mundo. Isto reforçou ainda mais a qualidade do nosso ambicioso programa científico, que contém temas interessantes para todos os médicos de família e outros profissionais.

A Conferência de abertura será proferida pelo Prof. Rafael Bengoa de Bilbao. O Prof. Bengoa tem uma experiência importante em cuidados de saúde primários e secundários e como responsável político da saúde na região Basca. É o primeiro de um conjunto de palestrantes de grande qualidade no qual se destacam vários outros, tais como a Prof.^a Helen Reddel investigadora no Woolcock Institute of Medical Research da Universidade de Sidney e que é também a presidente do Comité Científico da Global Initiative for Asthma (GINA); Harry Campbell, professor de Genética, Epidemiologia e Saúde Pública na Universidade de Edimburgo e codiretor da Global Health Unit on Respiratory Health e especialista em infeção pediátrica em países de baixos recursos; a Prof.^a Lara Fairall, especialista em investigação sobre implementação e líder da Knowledge Translation Unit do Lung Institute da Universidade de Cape Town e que também aceitou o nosso convite; muitos dos leitores terão já ouvido falar do Prof. Jean Bousquet professor de Pulmonary Medicine na Universidade de Montpellier em França e um especialista reconhecido em alergia; o Dr Shawn Aaron, um professor e cientista reconhecido em Otava, Canadá que tem publicado numerosos artigos sobre DPOC, asma e fibrose cística; por último importa mencionar o Prof. Henrique Barros, Catedrático da Faculdade de Medicina e Diretor do Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto que fará a conferência de encerramento com o tema “A Saúde como um movimento social”. São muitos outros os palestrantes que irão estar presentes e entre os quais convém igualmente destacar vários líderes e investigadores próximos do IPCRG tais como o Prof. Janwillem Kocks, o Prof. Aziz Sheikh, o Prof. Niels Chavannes, o Prof. Onno van Schayck, o Prof. David Price e a Prof.^a Hilary Pinnock. Alguns conhecidos clínicos e investigadores portugueses e brasileiros estarão também na Conferência: Prof.^a Raquel Duarte, Prof. João Fonseca, Prof. Agostinho Marques, Dr. Mário Morais de Almeida, Prof. Rafael Stelmach (São Paulo) e Prof. Álvaro Cruz (Salvador).

O programa Ibero-Americano percorre em paralelo todo o programa científico da Conferência, onde os participantes terão acesso a mesas redondas e a comunicações livres em português e castelhano. Embora a língua oficial da conferência seja o inglês, haverá sempre uma sessão disponível em português e uma sala com tradução simultânea.

Quer o seu interesse seja asma, DPOC, dispneia, metodologias de investigação ou se quer aprender mais sobre Tuberculose ou Cancro do Pulmão, esta é uma oportunidade única de assistir a um evento internacional de grande qualidade perto de si. Contamos consigo!

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 Läer
Vic Larcher
Cynthia Mollen
Colin Powell
John Puntis
A V Ramanan
Andrew Riordan
Helen Sammons
Donna Stephenson
Robert Tasker
Paul Turner
Colin Wallis

Guidelines for Authors and Reviewers

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

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

Statistical Editor

Tim Cole

Statistical Advisors

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

International Advisors

Zulfi A Bhutta
Leyla Namazova-Baranova

RCPCH Liaison

Anne Greenough Vice President
Science & Research

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne

Problem solving in clinical practice
Greg Skinner

Pharmacy update
Sharon Conroy, Steve Tomlin

Illuminations
Helen Williams

Dermatophile
Peter Lio

Interpretations
Sam Behjati

Learning and teaching
DG Murdoch-Eaton

Guidelines
Philippa Prentice

Picket
Giordano Perez-Gaxiola

Equipped
Ian Wacogne and Bob Klaber



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



Neonatal & Paediatric Pharmacists Group

The Journal of the Royal College of Paediatrics and Child Health

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



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

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

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

Subscription information

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

Institutional rates 2018

Print
£941

Online

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

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

Personal rates 2018

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

Online only
£193

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

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

Contact Details

Editorial Office

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

Publisher

Christiane Notarmarco

Associate Publisher

Richard Sands

Senior Production Editor

Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com

Permissions

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

Supplement Enquiries

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

Subscriptions (except USA)

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

Display Advertising Sales

Sophie Fitzsimmons
T: +44 (0)20 7383 6783
E: sfitzsimmons@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>

**1ª Conferência Ibero-Americana de Saúde
Respiratória em Cuidados Primários e
9ª Conferência Mundial do IPCRG
Porto, Portugal
31 maio - 2 junho 2018**

SAÚDE RESPIRATÓRIA Acrescentar Valor num Mundo com Recursos Limitados

Alcançar um maior valor para os pacientes deve ser a principal meta da prestação de cuidados de saúde, sendo valor definido como "os resultados de saúde alcançados por dólar gasto".

Michael Porter, NEJM 2010

Que resultados medimos? Quem os define? Quais os custos - como medimos desperdício, carbono, pessoas, instalações e medicamentos?

*O que são **Cuidados Respiratórios Certos**? Quais são as coisas certas a fazer em cuidados de saúde primários e como ajudamos a que estas sejam feitas de forma correta?*

*Porto 2018 oferece uma **atualização abrangente** sobre as melhores práticas em cuidados respiratórios em medicina familiar e uma oportunidade para ouvir, apresentar e debater o que há de mais recente em investigação e pensamento sobre medicina respiratória.*

Inscrição e submissão de resumos

www.IPCRG2018.org



Em colaboração com

GRESP Portugal GRESP Brasil GRAP Espanha GRAP Chile

As infecções respiratórias do trato respiratório inferior nos primeiros anos de vida estão associadas a asma no futuro

Theo J Moraes,¹ Malcolm R Sears²

A asma é a doença respiratória crônica com maior prevalência em todo o mundo.¹ Embora se tenham registado muitos progressos na compreensão das determinantes da asma, o motivo pelo qual uma determinada pessoa desenvolve asma não é inteiramente claro. Neste contexto, é de assinalar que a asma não é uma doença homogênea, ou seja, existem muitos (endó)tipos de asma.² Nas crianças, o padrão mais comum é uma resposta imunológica T2 exagerada, com um papel importante desempenhado por eosinófilos e interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13. Embora a asma seja claramente uma doença complexa, algum do ruído na literatura em torno das determinantes da asma resulta da definição da doença. A presença de pieira ou de um FEV₁ reduzido, poderá representar vários endótipos de asma ou, até mesmo, fenótipos que não são de asma.

Tendo em consideração este pressuposto, é evidente que as infecções virais e a sensibilização alérgica são fatores-chave associados a um diagnóstico de asma.³ Vários estudos epidemiológicos e experimentais demonstraram esta associação. Um conhecido paradigma postula que infecções virais respiratórias recorrentes em períodos críticos de desenvolvimento imunológico e pulmonar na infância e na pré-adolescência, em conjunto com sensibilização alérgica, estão associadas ao desenvolvimento de asma.⁴ O que é frequentemente questionado é o sentido desta associação: uma criança com um fenótipo de asma subjacente tem maior probabilidade de sofrer infecções virais e desenvolver alergia? Ou, pelo contrário, é a criança saudável que sofre infecções virais que desenvolve mais tarde um fenótipo de asma? Como acontece em muitas questões em que se comparam opções, a resposta é provavelmente “sim”, ou seja, ambas as possibilidades ou nenhuma delas podem aplicar-se a diferentes situações. Com efeito, uma vez que a asma é tão heterogênea, é lógico que possa haver várias formas de obter este diagnóstico.

Na *Thorax*, van Meel *et al.* fornecem mais evidências que associam as infecções das vias aéreas nos primeiros anos de vida a um diagnóstico de asma e a função pulmonar reduzida posteriormente.⁵ Este trabalho é baseado no *Generation R Study*, uma grande coorte de nascimento bem caracterizada dos Países Baixos.⁶ Esta coorte de população geral oferece resultados que podem se aplicar melhor à generalidade da população do que coortes anteriores, que eram frequentemente de “risco elevado” e

seleccionadas com base num historial de asma ou alergia parental. A ocorrência de infecções virais durante os primeiros 6 anos de vida foi documentada com recurso a questionários. Posteriormente, as crianças foram submetidas a espirometria aos 10 anos e a presença de asma nessa idade foi definida como um diagnóstico médico da doença, sempre com sintomas ou medicação nos últimos 12 meses. Os autores concluíram que as infecções das vias aéreas inferiores antes dos três anos de idade tinham uma associação forte e consistente à redução da função pulmonar (FEV₁) e a um diagnóstico de asma aos 10 anos. No entanto, o efeito na função pulmonar, embora significativo, foi relativamente pequeno, conforme avaliado por uma alteração no *score z*. As infecções das vias aéreas inferiores entre os 3 e os 6 anos de idade estiveram também associadas a um diagnóstico de asma, mas não foi observado um efeito significativo destas infecções na função pulmonar.

Os autores admitem a hipótese de que as infecções das vias aéreas nos primeiros anos de vida possam ter um efeito direto no desenvolvimento pulmonar e no risco de asma, e sustentam em parte esta posição com base na modelação estatística utilizada, nomeadamente a modelação de referências cruzadas, para inferir o sentido da associação entre infecções e asma. Assim, as infecções das vias aéreas nos primeiros anos de vida foram associadas a uma posterior função pulmonar reduzida e a um diagnóstico de asma, mas não vice-versa. De qualquer forma, não se trata de um estudo experimental de intervenção e qualquer atribuição de causalidade deve ser ponderada tendo isso em consideração.

Há evidências crescentes de interações genéticas com pieira associada a infecções por rinovírus⁷ e estudos identificaram polimorfismos de nucleótidos simples e específicos associados a sibilância induzida por vírus.⁸ Outros estudos indicam que uma resposta imunológica deficiente a infecções virais poderá ser um indicador da persistência da asma.⁹ Estes e muitos outros estudos demonstram a grande complexidade da asma, mesmo quando restrita à associada a infecções virais.

Um conjunto de trabalhos significativo associa também a sensibilização aos alérgenos a posterior pieira.¹⁰ A “marcha alérgica”, em que crianças suscetíveis desenvolvem progressivamente alergias, a dermatite atópica, a asma e a rinite alérgica, tornou-se quase um dogma na área da asma.¹¹ Assim, é interessante que a sensibilização alérgica não tenha sido tida em conta nas associações observadas na coorte *Generation R*. Os alérgenos testados não foram incluídos no relatório do estudo, mas foram presumivelmente incluídos os ácaros do pó doméstico (uma vez que a “sensibilização alérgica por inalação” foi testada); a sensibilização a alérgenos alimentares não foi documentada. É possível que se viesse a observar um efeito

de sensibilização alérgica com um conjunto mais alargado de alérgenos, um limiar inferior para a definição da sensibilização ou com testes precoces. No nosso *Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study*, a sensibilização alimentar foi dominante em crianças com 1 ano de idade, enquanto a sensibilização por inalação foi mais evidente em crianças entre os 3 e os 5 anos; a disponibilidade de medições da função pulmonar infantil e de dados virais objetivos nessa grande coorte de população geral irá fornecer mais dados objetivos para abordar esta questão.^{12,13}

Embora existam vários estudos de coortes que associam as infecções nos primeiros anos de vida à pieira e à asma, é interessante comparar o *Generation R Study* com o *Tucson Children's Respiratory Study*.¹⁴ Nessa coorte baseada na população geral, os fenótipos de pieira foram descritos com base na prevalência de pieira ao longo dos primeiros 6 anos de vida: a pieira transitória manifestou-se nos primeiros 3 anos de idade, a pieira não atópica manifestou-se cedo e, posteriormente, a prevalência de pieira diminuiu ao longo do tempo. As crianças com asma (que tiveram também uma maior sensibilização atópica) tiveram uma pieira mais persistente, embora não tão prevalente nos primeiros 3 anos de idade. Este facto sugere que os sintomas nos primeiros anos de vida, poderão ter uma associação menos forte à atopia, o que é semelhante ao que foi relatado por van Meel *et al.* Assim, o tipo de asma descrito neste estudo poderá incluir um fenótipo não alérgico que poderá estar associado a múltiplas infecções virais nos primeiros anos de vida, com ausência de sensibilização alérgica, embora 32% da coorte tenham demonstrado sensibilização alérgica aos 10 anos de idade (Figura 1).

Van Meel *et al.* relataram também que a gastroenterite nos primeiros anos de vida estava associada a asma (mas não a alterações na função pulmonar) aos 10 anos de idade. Esta associação não foi generalizada para qualquer infecção, uma vez que não foi observada infecções das vias urinárias (embora o número destas infecções não fosse grande). Os autores sugerem que as infecções gastrointestinais poderão alterar o microbioma intestinal nos primeiros anos de vida e, consequentemente, levar ao desenvolvimento da asma. Esta é uma hipótese interessante, uma vez que existem fortes evidências experimentais que corroboram o papel do microbioma e a sua influência na função pulmonar e na asma nos primeiros meses de vida.¹⁵ No entanto, a utilização de antibióticos foi analisada neste estudo e não foram registadas associações. Assim, embora a associação de infecções gastrointestinais à asma seja interessante. A sua relevância permanece incerta.

Os autores reconhecem que o estudo atual tem algumas deficiências, nomeadamente a definição das infecções por relatório e não por amostragem microbiológica, e a definição da asma por questionário e não por medições objetivas. No entanto, dada a dimensão do estudo, estas limitações são compreensíveis. Além disso, as medições da função pulmonar e a sensibilização alérgica foram obtidas num único ponto no tempo, pelo que uma análise longitudinal não era possível. Especificamente, não é claro se a função pulmonar era normal

¹Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

²Department of Medicine, St. Joseph's Healthcare and McMaster University, Hamilton, Canada

Correspondência para Professor Malcolm R Sears, Firestone Institute for Respiratory Health, St. Joseph's Healthcare and McMaster University, Hamilton, Ontario L8N 4A6, Canada; searsm@mcmaster.ca

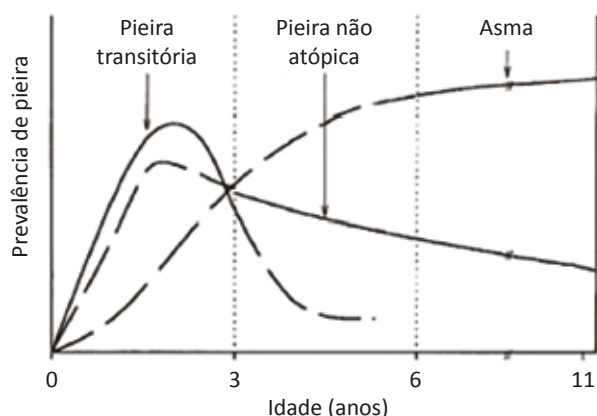


Figura 1 Pico de prevalência hipotética de diferentes fenótipos de pieira aos 3 anos de idade. A prevalência para cada intervalo etário deve encontrar-se sob a curva. Não implica que os grupos sejam exclusivos (reproduzido com a autorização de Taussig *et al*¹⁴).

antes das infeções virais. Por último, embora a coorte *Generation R* seja muito grande, a população do estudo foi de pouco mais de 50% da coorte original e foram observadas diferenças consideráveis entre a população incluída e a não incluída. Estas diferenças incluíam fatores como tabagismo durante a gravidez, amamentação e frequência de infante, que influenciam reconhecidamente as infeções pulmonares e/ou a função pulmonar. Apesar destas limitações, o estudo atual é um contributo para o conjunto de trabalhos que demonstram que as infeções virais respiratórias nos primeiros anos de vida estão associadas a um diagnóstico de asma e a uma função pulmonar reduzida.

Em resumo, embora os estudos epidemiológicos nunca possam determinar ver-

dadeiramente se as infeções virais causam ou são a base para algumas variantes de asma, a realidade é que esta questão não será inteiramente respondida se não conseguirmos definir de forma mais precisa a multiplicidade de fenótipos, genótipos e endótipos daquilo que conhecemos como asma.

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 Moraes TJ, Sears MR. *Thorax* 2018;73:105–106. Publicado primeiro online a 23 de novembro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210149>
Thorax 2018;73:105–106.
 doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211104

REFERÊNCIAS

- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5:691–706.
- Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2017.
- Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, et al. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1–12.
- Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med* 2012;18:726–35.
- van Meel ER, den Dekker HT, Elbert NJ, et al. A population-based prospective cohort study examining the influence of early-life respiratory tract infections on school-age lung function and asthma. *Thorax* 2018;73:167–73.
- Kooijman MN, Kruitthof CJ, van Duijn CM, et al. The generation R study: design and cohort update 2017. *Eur J Epidemiol* 2016;31:1243–64.
- Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013;368:1398–407.
- Amat F, Louha M, Benet M, et al. The IL-4 rs2070874 polymorphism may be associated with the severity of recurrent viral-induced wheeze. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:1435–42.
- Baraldo S, Contoli M, Bonato M, et al. A deficient immune response to viral infections in children predicts later asthma persistence. *Am J Respir Crit Care Med* Published Online First: 1 Sep 2017. doi:10.1164/rccm.201706-1249LE.
- Gold DR, Adamkiewicz G, Arshad SH, et al. NIAID, NIEHS, NHLBI, and MCAN workshop report: the indoor environment and childhood asthma-implications for home environmental intervention in asthma prevention and management. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:933–49.
- Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, et al. Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? a systematic review of sibship and twin data. *Allergy* 2018;73:17–28.
- Subbarao P, Anand SS, Becker AB, et al. The Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study: examining developmental origins of allergy and asthma. *Thorax* 2015;70:998–1000.
- Moraes TJ, Lefebvre DL, Chooniedass R, et al. The Canadian Healthy Infant Longitudinal Development birth cohort study: biological samples and biobanking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:84–92.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661–75.
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015;7:307ra152.



A única associação corticoide inalado / broncodilatador aprovada para doentes a partir dos 4 anos de idade¹



Posologia: 2 inalações, 2 vezes/dia¹

Acompanha o seu doente ao longo da vida

As cefaleias e a nasofaringite são os efeitos secundários mais frequentes¹

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO: Seretaide Inalador. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada dose calibrada contém: 25 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafolato de salmeterol) e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona. Isto é equivalente a uma dose libertada de 21 microgramas de salmeterol e 44, 110 ou 220 microgramas de propionato de fluticasona. **FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensão pressurizada para inalação. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Tratamento regular da asma, quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (agonista β₂ de longa duração de ação e corticosteroide inalado), i.e., em doentes não controlados adequadamente com corticosteroides inalados e quando necessário, agonistas β₂ de curta duração de ação inalados, ou em doentes já controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista β₂ de longa duração de ação. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Via inalatória. Os doentes devem ser informados de que, para obtenção do benefício máximo, Seretaide tem de ser administrado diariamente, mesmo quando assintomáticos. Os doentes devem ser regularmente avaliados pelo médico para assegurar que a dosagem que utilizam se mantém adequada, devendo esta ser alterada apenas por indicação do médico. A dose deve ser ajustada à dose mínima que permita manter o controlo eficaz dos sintomas. Nos casos em que se mantém o controlo dos sintomas com a dosagem mais baixa da associação, duas vezes por dia, poderá, numa fase seguinte, indur testar a monoterapia com corticosteroide inalado. Como alternativa, para os doentes que necessitem de um agonista β₂ de longa duração de ação, a dose de Seretaide pode ser titulada para uma administração diária. No caso da posologia indicada ser de uma administração por dia, esta deve ser feita de manhã ou de noite conforme o doente apresentar respetivamente uma história de sintomatologia diurna ou noturna. Os doentes deverão receber a dosagem de propionato de fluticasona apropriada à gravidade da sua doença. **Adultos e adolescentes (≥ 12 anos):** duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. Poderá considerar utilizar Seretaide a curto prazo, como terapêutica inicial de manutenção em adultos ou adolescentes com asma moderada persistente, para os quais, um rápido controlo da asma é essencial. Nestes casos, a dose inicial recomendada é de duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia. Uma vez conseguido o controlo da asma, o tratamento deve ser revisto e deverá considerar-se a possibilidade de os doentes passarem para a monoterapia com corticosteroide inalado. É importante a avaliação regular dos doentes quando a terapêutica é reduzida. Na ausência de um ou dos dois critérios de gravidade da doença não foi demonstrado um benefício claro comparativamente à monoterapia de propionato de fluticasona inalado como terapêutica inicial de manutenção. Em geral, os corticosteroides inalados, continuam a ser a terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes. Seretaide não se destina ao controlo inicial de asma leve. A dosagem de 25 microgramas/50 microgramas não é adequada para adultos e crianças com asma grave; recomenda-se que a dose apropriada de corticosteroide inalado seja estabelecida antes de usar qualquer associação fixa em doentes com asma grave. **Crianças (≥ 4 anos):** duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia. A dose mínima de propionato de fluticasona aprovada nas crianças é fornecida por Seretaide 4 e 100 microgramas duas vezes/dia. Recomenda-se utilizar uma câmara expansora com Seretaide Inalador em doentes que tenham ou sejam suscetíveis de ter dificuldade em coordenar a atuação com a inalação. **Grupos especiais de doentes:** Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso renal. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Seretaide em doentes com compromisso hepático. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Não deve ser utilizado

no tratamento dos sintomas agudos da asma. Podem ocorrer acontecimentos adversos graves relacionados com a asma e exacerbações durante o tratamento. O aumento da necessidade de utilização de medicação de alívio ou a diminuição da resposta à medicação de alívio indicam deterioração do controlo da doença. O tratamento não deve ser interrompido bruscamente devido ao risco de exacerbação. Administrar com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente e em caso de infeções fúngicas, víricas ou outras infeções das vias respiratórias, em doentes com problemas cardiovasculares graves ou arritmias cardíacas e em doentes com diabetes mellitus, tireotoxicose, hipocalcemia não corrigida ou em doentes predispostos a baixos níveis séricos de potássio. Poderá ocorrer broncopneumopatia paradoxal. Foram notificados os efeitos indesejáveis farmacológicos da terapêutica com agonistas β₂ e poderão ocorrer efeitos sistémicos dos corticosteroides, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos prolongados. O tratamento prolongado com doses elevadas de corticosteroides inalados pode resultar em depressão da função suprarrenal e crise adrenalectomia aguda. Os doentes transferidos da terapêutica com esteróides orais poderão permanecer em risco de diminuição da reserva suprarrenal. O ritonavir (e outros inibidores potentes do CYP3A4) pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Houve um aumento das notificações de infeções do trato respiratório inferior (particularmente pneumonia e bronquite) em doentes com DPOC. Doentes idosos, doentes com um índice de massa corporal baixo (<25 kg/m²) e doentes com doença multi-graue (VE<30%) apresentaram um maior risco de desenvolver pneumonia independentemente do tratamento. A segurança e eficácia de Seretaide Inalador não foram estabelecidas em doentes com DPOC. O uso concomitante de cetozazolol sistémico aumenta significativamente a exposição sistémica ao salmeterol, o que poderá levar ao aumento da incidência de efeitos sistémicos (p.e., prolongamento do intervalo QTc e palpitações). **Precaução na gravidez:** Crianças e adolescentes (<16 anos) que tomem doses elevadas de propionato de fluticasona (normalmente >1000 microgramas/dia) poderão estar particularmente em risco de **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** Muito frequentes: cefaleia, nasofaringite. Frequentes: candidíase da boca e garganta, pneumonia, bronquite, hipocalcemia, irritação da garganta, nouquidolência, sinusite, contusões, cãibras musculares, fraturas traumáticas, artralgia e mialgia. Pouco frequentes: reações de hipersensibilidade cutâneas, sintomas respiratórios (dispneia), hiperemia, ansiedade, alterações do sono, tremor, cataratas, palpitações, taquicardia, fibrilhação auricular e angina de peito. Raros: candidíase esofágica, angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo), sintomas respiratórios (broncospasmo), reações anafiláticas incluindo choque anafilático, síndrome de Cushing, manifestações de Cushingoides, supressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, alterações comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora e irritabilidade (predominantemente em crianças), glaucoma, arritmias cardíacas (incluindo taquicardia supraventricular e extrasístoles), broncospasmo paradoxal. **Desconhecido:** depressão, agressividade (predominantemente em crianças). **TITULAR DA AIM:** Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 Arquiparque, Miraflores 1499-031, Alges. **DATA DE REVISÃO DO TEXTO:** Janeiro 2018. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informação deverá contactar o titular da AIM. **COMPARTICIPAÇÃO:** Medicamento Sujeito a Receita Médica. Regime Geral 69%, Regime Especial 31%. 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 2141 29500. As Marcas Registradas são propriedade ou licença das empresas do grupo GSK. ©2018 as empresas do grupo GSK ou sob licença. GlaxoSmithKline Produtos Farmacêuticos, Lda, N.º Conto: 539 962, Rua António Borges 3 ARQUIPARQUE Miraflores, 1499-031 Alges.

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

Como melhorar a formação em fisiologia pulmonar e a interpretação dos testes de função pulmonar?

Gerrard Phillips

Há muitos anos, a fisiologia pulmonar e a fisiopatologia eram fundamentais na prática, na formação e na investigação em Pneumologia. Muitos dos grandes nomes da Pneumologia eram especialistas em fisiologia pulmonar. Uma consulta rápida da secção de leituras adicionais da minha antiga terceira edição (1985) do «Respiratory Physiology—the essentials», de John West, revela nomes como JE (John) Cotes, NB (Neil) Pride e EJM (Moran) Campbell, decanos da Pneumologia no seu tempo, mas provavelmente desconhecidos entre os jovens pneumologistas de hoje. Lembro-me também de assistir a incríveis palestras eruditas do venerável David Dennison, no Brompton Hospital, quando lá trabalhei durante o internato complementar. Contudo, na formação em Pneumologia moderna, a fisiologia pulmonar concorre com tantos outros tópicos potencialmente mais interessantes, que acaba por não receber grande atenção. Em parte, tal poderá dever-se à abordagem centrada na doença da prática médica atual. No entanto, como muitos leitores saberão, nem sempre as doenças são facilmente identificáveis. Mesmo atualmente, a maioria dos doentes que se desloca a uma clínica de Pneumologia geral apresenta sintomas inespecíficos de falta de ar, tosse e dor torácica, juntamente com um pedido do seu médico de clínica geral para os tratar. Neste contexto, defendo que continua a ser essencial uma compreensão da fisiologia respiratória/fisiopatologia e dos testes de função pulmonar e respetiva interpretação.

Assim sendo, por que motivo este tema parece ter sido relegado para segundo plano na nossa especialidade? Creio que existem vários motivos. Em primeiro lugar, o currículo atual está repleto de áreas a dominar, pelo que a disputa por atenção poderá ser um fator. Esta situação poderá piorar daqui a alguns anos, quando a formação superior especializada em Pneumologia e Medicina Interna mudar de 5 para 4 anos em resposta aos desafios colocados pelo relatório *Shape of Training*, de 2013, que indicava a necessidade de «mais médicos capazes de fornecer cuidados gerais em especialidades alargadas, numa variedade de cenários». Em segundo lugar, o tema poderá parecer menos entusiasmante do que outras áreas da especialidade. Por fim, em terceiro lugar, o tema pode ser bastante difícil de dominar, especialmente nas áreas mais avançadas, como fisiologia de exercício pulmonar e testes.

O atual currículo de Pneumologia do Reino Unido foi elaborado em 2010 e alterado pela última vez em 2014. Os requisitos para Fisiologia respiratória e Testes de função pulmonar na secção F2 são, em certa medida, apresentados de forma bastante ligeira: «Os estagiários têm de ter conhecimento e experiência em todos os testes de função pulmonar. Devem ter competência para realizar testes de função pulmonar simples e experiência na realização de testes mais complexos.» Não é especificado qualquer período de tempo mínimo para a permanência num laboratório de função pulmonar; os estagiários devem simplesmente «dedicar algum tempo ao laboratório de função pulmonar e à elaboração de relatórios supervisionados dos resultados de testes de

função pulmonar». O currículo de Pneumologia europeu, de 2008, também não indica um período de tempo mínimo. Em sua defesa, a educação e a formação privilegiam atualmente resultados baseados na competência.

Assim sendo, que desempenho estão a ter os pneumologistas estagiários no Reino Unido nesta área temática? É difícil de aferir, mas dispomos de uma fonte de dados: o desempenho dos estagiários no exame de certificação de especialidade (SCE – *specialty certificate exam*). Em média, das 200 perguntas do SCE 20 sobre este tópico (25 se forem incluídas as perturbações relacionadas com o sono). Os dados para o quadriénio de 2011 a 2014 são apresentados na Figura 1. Aparentemente, apenas 60% dos estagiários no Reino Unido obtêm aprovação em todas as perguntas sobre fisiologia respiratória e função pulmonar. Posto isto, de que forma seria possível melhorar estes resultados?

Em 2014, Patout e colegas elaboraram um estudo para determinar a capacidade dos estagiários de Pneumologia franceses de interpretar testes de função pulmonar e correlacioná-los com a natureza da sua formação no tema, em particular se tinham ou não realizado um estágio num laboratório de função pulmonar.¹ Os participantes preencheram um questionário dividido em três partes sobre a sua formação e, posteriormente, foram submetidos a uma avaliação que consistia em cinco perguntas de escolha múltipla e em respostas curtas por escrito a cinco cenários clínicos. Dos 257 estagiários que responderam ao questionário, apenas 41 (16%) tinham realizado um estágio num laboratório de função pulmonar. Numa análise multivariada, os fatores associados aos melhores resultados na pontuação do teste foram a duração da formação em Pneumologia e um estágio num laboratório de função pulmonar, com este último a ter a influência mais significativa. Este facto é indicativo da mais-valia proporcionada por uma formação específica.

Assim sendo, quais são as implicações para o Reino Unido? Como poderemos melhorar o perfil deste tema e a capacidade dos nossos estagiários em relação ao mesmo? A British Thoracic Society (BTS – Sociedade Torácica Britânica) e a Association for Respiratory Technology and Physiology (ARTP – Associação para a Tecnologia e Fisiologia Respiratórias) do Reino Unido criaram e organizaram um «curso rápido» sobre fisiologia pulmonar, nos últimos 3 anos, e

a sessão de verão da BTS intitulada *Preparing for the Respiratory SCE* (Preparação para o SCE de Pneumologia) inclui normalmente uma secção e um questionário sobre o tópico. Com o provável aumento das restrições de tempo no currículo do Reino Unido, é realista (ou mesmo desejável) especificar um período de tempo mínimo num laboratório de função pulmonar? Na realidade, seria possível consegui-lo de forma justa? Deveremos especificar a participação em determinados cursos? Deveremos ponderar «campos de treino», conforme sugerido pela Health Education England, para os elementos mais práticos da formação? Ou, uma vez que os exames impulsionam a formação, deveremos simplesmente utilizar o SCE para equilibrar mais a situação?

Penso que temos de começar a planear o futuro – e já. Se o novo programa de formação de nível 1, de 3 anos, em Medicina Interna for introduzido em agosto de 2019, como parece provável, o recrutamento da primeira coorte de estagiários para um novo programa de formação de 4 anos em Pneumologia e Medicina Interna será iniciado em agosto de 2022. Sendo assim, temos 4 a 5 anos para resolver os problemas da formação em fisiologia respiratória/função pulmonar (e outros tópicos). Considero que a melhor forma de o fazer será a nível regional e com uma abordagem focada. Eventualmente, as comissões de formação especializada poderão identificar laboratórios de função pulmonar preferenciais nas respetivas regiões (tendo em especial atenção a qualidade da oferta de formação) e garantir que, pelo menos, 5 a 10 dias úteis (sujeito a discussão) da formação inicial se destinam a que todos os estagiários obtenham formação específica nestes laboratórios. Adicionalmente, um ou dois formadores, em cada área atribuída, poderão ser responsáveis por garantir o desenvolvimento adicional dessa formação básica no local de trabalho clínico e a sua associação ao material clínico. Poderão ser criados documentos associados ao currículo para orientar e apoiar esta continuação da formação.

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 Phillips G. Thorax 2018;73:2–3.

Publicado primeiro online a 17 de outubro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209136>

Thorax 2018;73:2–3.

doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210140

REFERÊNCIAS

1. Patout M, Sesé L, Gille T, et al. Does training respiratory physicians in clinical respiratory physiology and interpretation of pulmonary function tests improve core knowledge? Thorax 2018;73:78–81.

Desempenho em Pneumologia (estagiários no Reino Unido)

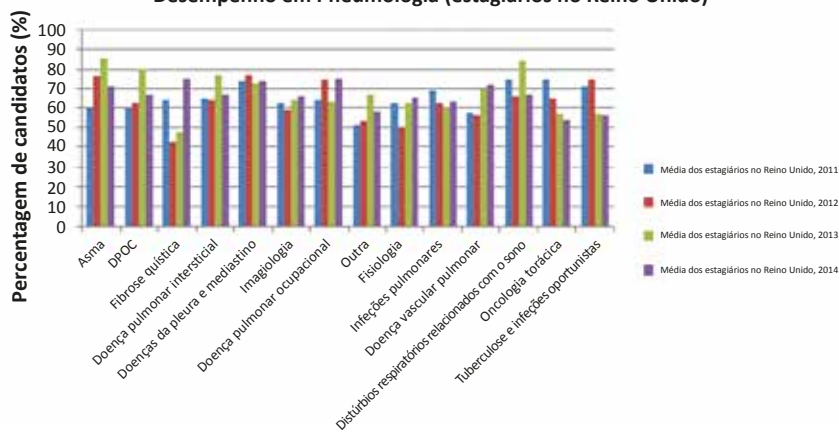


Figura 1 Desempenho em Pneumologia (estagiários no Reino Unido).

Royal College of Physicians, London, UK

Correspondência para Dr Gerrard Phillips, Department of Respiratory Medicine, Dorset County Hospital, Dorchester, Dorset DT1 2JY, UK; gerrard.phillips@dchf.nhs.uk

Ajude os seus doentes a deixar de fumar



● **ZYBAN** Duplica a probabilidade de deixar de fumar, vs. placebo¹

● **ZYBAN** Posologia simples com titulação em apenas DOIS PASSOS²



POSOLOGIA²: 150 mg 1 vez por dia, durante 6 dias
150 mg 2 vezes por dia, a partir do sétimo dia
O tratamento deve durar 7 a 9 semanas

Zyban está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao bupropiom ou a qualquer um dos excipientes².

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO Zyban 150 mg **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada comprimido contém 150 mg de cloridrato de bupropiom **FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido de libertação prolongada **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Zyban é indicado como auxiliar da cessação tabágica, em combinação com apoio motivacional, em indivíduos dependentes de nicotina **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Posologia Utilização em adultos Recomenda-se iniciar o tratamento enquanto o doente ainda fuma, estabelecendo uma data alvo para interrupção nas duas primeiras semanas de tratamento com Zyban, de preferência na segunda semana. A dose inicial é de 150 mg por dia, durante 6 dias, aumentando no 7º dia para 150 mg 2 vezes por dia. Deverá existir um intervalo de pelo menos 8 horas entre as administrações subsequentes. A dose única máxima não deve exceder 150 mg e a dose total máxima diária não deve exceder 300 mg. A insónia é um evento adverso muito frequente que pode ser reduzido evitando a administração de Zyban ao deitar (assegurando um intervalo mínimo de 8 horas entre administrações subsequentes) **População Pediátrica** Não se recomenda a utilização em indivíduos com idade inferior a 18 anos, uma vez que a segurança e eficácia de Zyban não foram estabelecidas neste grupo etário **Idosos** Zyban deve ser utilizado com precaução no idoso. Não será de excluir maior sensibilidade em alguns indivíduos idosos. A dose recomendada no idoso é de 150 mg 1 vez por dia **Doentes com compromisso hepático** Zyban deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático. Devido à maior variabilidade farmacocinética nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a dose recomendada é de 150 mg 1 vez por dia **Doentes com compromisso renal** Zyban deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso renal. A dose recomendada nestes doentes é de 150 mg uma vez por dia **Modo de administração** Zyban deverá ser utilizado segundo as normas orientadoras para cessação tabágica. O médico deverá avaliar a motivação do doente para deixar de fumar. As terapêuticas de cessação tabágica têm maior probabilidade de sucesso em doentes que estejam motivados para deixar de fumar e que recebam apoio motivacional. Os doentes devem ser tratados durante 7 a 9 semanas. Se não se verificar efeito até às 7 semanas, o tratamento deverá ser suspenso. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros. Não deverão ser partidos, esmagados ou mastigados, sendo que tal poderá aumentar o risco de efeitos adversos incluindo convulsões. Zyban pode ser administrado com ou sem alimentos. Suspensão da terapêutica: Embora não se prevejam reações de privação com a suspensão de Zyban, poderá considerar-se um período de redução da dose **CONTRAINDICAÇÕES** Zyban está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao bupropiom ou a qualquer um dos excipientes; em doentes com doença convulsiva atual ou antecedentes pessoais de convulsões; em doentes com tumor do Sistema Nervoso Central; em doentes que, em qualquer altura durante o tratamento com Zyban, interrompam abruptamente o consumo de álcool ou de qualquer medicamento que se saiba associado ao risco de convulsões quando suspenso (em particular benzodiazepinas ou relacionados); em doentes com diagnóstico prévio ou atual de bulimia ou anorexia nervosa; em doentes com cirrose hepática grave. A utilização concomitante de Zyban e inibidores da monoaminooxidase (IMAOs) está contraindicada. Deverão decorrer pelo menos 14 dias entre a interrupção da terapêutica com IMAOs irreversíveis e o início do tratamento com Zyban. Um período de 24 horas é suficiente para os IMAOs reversíveis. Zyban está contraindicado em doentes com história de doença bipolar devido ao facto de poder precipitar um episódio maniaco durante a fase depressiva da doença. Zyban não deve ser administrado em doentes que estejam a ser tratados com qualquer outro medicamento que contenha bupropiom, uma vez que a incidência das convulsões é dose dependente e para evitar sobredosagem. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Convulsões A dose recomendada não deve ser excedida, uma vez que o bupropiom está associado a risco de convulsões, dose-dependente. Com doses até à dose diária máxima recomendada (300 mg de Zyban por dia), a incidência de convulsões é de, aproximadamente, 0,1 %. Existe um aumento do risco de ocorrência de convulsões com a utilização de Zyban na presença de fatores de risco predisponentes que reduzam o limiar de convulsão. Não deve ser utilizado em doentes com fatores de risco predisponentes, exceto perante justificação clínica imperativa, segundo a qual o potencial benefício clínico da cessação tabágica excede o potencial risco aumentado de convulsões. Nestes doentes, deverá considerar-se a dose máxima de 150 mg diários durante todo o tratamento. Todos os doentes deverão ser avaliados relativamente aos fatores de risco predisponentes, incluindo: administração concomitante de outros medicamentos que se sabe reduzirem o limiar de convulsão (ex. antipsicóticos, antidepressivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteróides sistémicos, quinolonas e anti-histamínicos sedantes). Para os doentes a quem foram prescritos estes medicamentos enquanto já em tratamento com Zyban, deve considerar-se 150 mg como a dose diária máxima para continuação do tratamento; abuso de álcool; história de traumatismo craniano; diabetes tratada com hipoglicemiantes ou insulina; utilização de produtos estimulantes ou supressores do apetite. Zyban deve ser interrompido e não deve ser reintroduzido em doentes que tenham sofrido uma convulsão durante o tratamento. Interações Os níveis plasmáticos do bupropiom ou dos seus metabolitos poderão ser alterados por interações farmacocinéticas, podendo aumentar o potencial para efeitos indesejáveis (ex. boca seca, insónia, convulsões). Assim, recomenda-se precaução quando o bupropiom é administrado em concomitância com medicamentos que possam induzir ou inibir o metabolismo do bupropiom. O bupropiom inibe a metabolização pelo citocromo P450 2D6. Recomenda-se precaução na administração concomitante de medicamentos metabolizados por esta enzima. Na literatura, foi demonstrado que os medicamentos que inibem a CYP2D6 podem levar a concentrações reduzidas de endoxifeno, que é o metabolito ativo do tamoxifeno. Assim, o uso de bupropiom, que é um inibidor da CYP2D6, deve ser evitado, sempre que possível, durante o tratamento com tamoxifeno. **Neurologia** Zyban é um inibidor da recaptação da noradrenalina/dopamina de ação central. Foram notificadas reações neuropsiquiátricas. Em particular, foi notificada sintomatologia psicótica e maníaca principalmente em doentes com antecedentes conhecidos de doença psiquiátrica. O humor depressivo pode ser um sintoma da abstinência da nicotina. Foi notificada depressão, incluindo, raramente, ideação e comportamento suicida (incluindo tentativa de suicídio) em doentes em tentativa de cessação tabágica. Estes sintomas foram também notificados durante o tratamento com Zyban, ocorrendo geralmente no início do tratamento. O bupropiom está indicado para o tratamento da depressão em alguns países. Uma meta-análise de estudos clínicos com antidepressivos, controlados com placebo, em adultos com depressão maior e outros distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de ideação e comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo. Os médicos deverão ter conhecimento da possível emergência de sintomatologia depressiva significativa em doentes em tentativa de cessação tabágica, devendo alertar os doentes para estas situações. Dados de experimentação no animal sugerem um potencial para o uso abusivo do fármaco. Contudo, estudos sobre a tendência para o abuso no ser humano e a vasta experiência clínica demonstram que o bupropiom tem um baixo potencial para induzir o seu uso abusivo. **Hipersensibilidade** O tratamento deverá ser interrompido caso

os doentes apresentem reações de hipersensibilidade durante o tratamento. Os médicos deverão ter conhecimento de que os sintomas podem progredir ou recorrer após interrupção do tratamento, pelo que devem garantir que o tratamento sintomático é administrado durante um período de tempo adequado (pelo menos 1 semana). Os sintomas típicos poderão incluir erupção cutânea, prurido, urticária ou dor torácica bem como reações mais graves como edema angioneurótico, dispnéia/broncospasmos, choque anafilático, eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson. Associado a erupções cutâneas e a outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada, foram também notificadas artralgia, mialgia e febre. Estes sintomas podem assemelhar-se a doença do soro. Na maioria dos doentes, os sintomas melhoraram e resolveram-se com o tempo após interrupção do bupropiom e início de tratamento com um anti-histamínico ou corticosteroide. **Hipertensão** Na prática clínica, foi notificada hipertensão, que nalguns casos pode ser grave e requerer tratamento imediato, em doentes em tratamento com bupropiom, em monoterapia ou associada a terapêutica de substituição de nicotina. Esta ocorrência foi observada em doentes com e sem antecedentes de hipertensão. Deverá medir-se o valor basal da pressão arterial no início do tratamento com subsequente monitorização, especialmente em doentes com antecedentes de hipertensão. Deverá ser considerada a suspensão de Zyban se for observado um aumento clinicamente significativo da pressão arterial. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que se poderá obter uma taxa de cessação tabágica superior quando Zyban é administrado em associação a Sistemas Transdérmicos de Nicotina. No entanto, foi detetada uma maior taxa de hipertensão resultante do tratamento, no grupo sob terapêutica de associação. Caso seja utilizada a terapêutica de associação com STN, recomenda-se precaução e monitorização semanal da pressão arterial. Antes de se iniciar a terapêutica de associação com STN deverá consultar-se o respetivo RCM Grupos especiais de doentes **Idosos**: a experiência clínica com bupropiom não identificou quaisquer diferenças de tolerabilidade entre os doentes idosos e outros doentes adultos. Contudo, não se deve excluir a sensibilidade aumentada em alguns idosos, pelo que se recomenda 150 mg por dia nestes doentes. **Doentes com compromisso hepático**: o bupropiom é extensamente metabolizado no fígado em metabolitos ativos, que são posteriormente metabolizados. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na farmacocinética do bupropiom em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada, comparativamente a voluntários saudáveis, no entanto, os níveis plasmáticos do bupropiom mostraram uma elevada variabilidade interindividual. Por conseguinte, recomenda-se precaução na utilização de Zyban em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, sendo a dose recomendada nestes doentes de 150 mg 1 vez por dia. Todos os doentes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis efeitos indesejáveis (ex. insónia, boca seca, convulsões) que possam indicar níveis elevados do fármaco ou dos seus metabolitos **Doentes com compromisso renal**: o bupropiom é principalmente excretado pela urina, tal como os seus metabolitos. Por conseguinte, a dose recomendada em doentes com diminuição da função renal é de 150 mg uma vez por dia, uma vez que o bupropiom e os seus metabolitos poderão acumular-se nestes doentes em maior extensão que o normal. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis efeitos indesejáveis que possam indicar níveis elevados do fármaco ou dos seus metabolitos. **Interferência com os testes à urina** Tendo uma estrutura química idêntica à da anfetamina, o bupropiom interfere com o ensaio usado nalguns rastreios de deteção rápida de fármacos na urina, o que pode resultar em leituras falso positivas, particularmente para as anfetaminas. Um resultado positivo deve geralmente ser confirmado por um método mais específico **Vias de administração** inapropriadas Zyban destina-se apenas a utilização por via oral. Tem sido notificada a inalação de comprimidos esmagados ou a injeção de bupropiom dissolvido o que pode levar a uma libertação rápida, a uma absorção mais rápida e a uma potencial sobredosagem. Foram notificadas convulsões e/ou casos de morte quando o bupropiom tem sido administrado por via intranasal ou por injeção parentérica. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** Descrevem-se seguidamente os efeitos indesejáveis observados na experiência clínica, classificados por incidência e classes de sistemas de órgãos. É importante notar que a cessação tabágica está geralmente associada aos sintomas de privação da nicotina (ex. agitação, insónia, tremor, suores), alguns dos quais são também reconhecidos como efeitos adversos associados a **Zyban** **Doenças do sangue e do sistema linfático** Desconhecido Anemia, leucopenia e trombocitopenia **Doenças do sistema imunitário*** **Frequentes** Reações de hipersensibilidade tais como urticária **Raras** Reações de hipersensibilidade mais graves, incluindo angioedema, dispnéia/ broncospasmos e choque anafilático. Associado a erupções cutâneas e a outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada, foram também notificadas artralgia, mialgia e febre. Estes sintomas podem assemelhar-se a doença do soro. **Doenças do metabolismo e da nutrição** **Pouco frequentes** Anorexia **Raras** Alterações da glicemia **Desconhecido** Hiponatremia **Perturbações do foro psiquiátrico** **Frequentes** Insónia **Frequentes** Depressão, agitação, ansiedade **Pouco frequentes** Confusão **Raras** Irritabilidade, hostilidade, alucinações, despersonalização, sonhos anormais, incluindo pesadelos **Muito raras** Delírio, ideação paranoica, agitação, agressão **Desconhecido** Ideação suicida e comportamento suicida*** **psicoses** **Doenças do sistema nervoso** **Frequentes** Tremor, perturbações da concentração, cefaleias, tonturas, alterações do paladar **Raras** Convulsões***, distonia, ataxia, Parkinsonismo, descoordenação, perturbações da memória, parestesia e síncope **Afeções oculares** **Pouco frequentes** Alterações da visão **Afeções do ouvido e do labirinto** **Pouco frequentes** Acúfenos **Cardiopatias** **Pouco frequentes** Taquicardia **Raras** Palpitações **Vasculopatias** **Pouco frequentes** Aumento da pressão arterial (algumas vezes grave), rubor **Raras** Vasodilatação e hipertensão ortostática **Doenças gastrointestinais** **Frequentes** Boca seca, perturbações gastrointestinais incluindo náuseas e vómitos, dor abdominal, obstipação **Afeções Hepatobiliares** **Raras** Elevação das enzimas hepáticas, icterícia, hepatite **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*** **Frequentes** Erupção cutânea, prurido, suores **Raras** Foram também notificados eritema multiforme e síndrome de Stevens Johnson, exacerbação da psoríase **Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo** **Raras** Contraturas musculares **Doenças renais e urinárias** **Raras** Frequência e/ou retenção urinária **Muito raras** Incontinência urinária **Perturbações gerais e alterações no local de administração** **Frequentes** Febre **Pouco frequentes** Dor torácica, astenia. * A hipersensibilidade pode manifestar-se como reações cutâneas. Ver "Doenças do sistema imunitário" e "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos". **A incidência de convulsões é, aproximadamente, de 0,1 % (1/1000). As convulsões mais comuns são do tipo de crises generalizadas tónico-clónicas, um tipo de convulsão que pode resultar, em alguns casos, em confusão pós-ictal ou perda de memória. ***Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com bupropiom. **TITULAR DA AIM** Glaxo Wellcome Farmacéutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque Miraflores, 1495-131, Algés **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** outubro 2017. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Medicamento sujeito a receita médica. Participação: não participada.

Referências:

1 - Durcan MJ. Clin Ther. 2002; 24: 540-551.

2 - Zyban - Resumo das Características do Medicamento. Outubro 2017.

PRT/BHC/0003/18 Data de preparação: Fevereiro 2018

Glaxo Wellcome Farmacéutica, Lda.

Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 ARQUIPARQUE • Miraflores 1495-031 Algés Nif: 500 127 328
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.
Zyban é uma marca registada em favor da GlaxoSmithKline, Glaxo Wellcome farmacéutica, Lda.

Existem realmente subtipos de DPOC? Heterogeneidade da DPOC e agrupamento de dados em 10 coortes independentes

Peter J Castaldi,^{1,2} Marta Benet,^{3,4,5} Hans Petersen,⁶ Nicholas Rafaels,⁷ James Finigan,⁸ Matteo Paoletti,⁹ H Marike Boezen,¹⁰ Judith M Vonk,¹⁰ Russell Bowler,⁸ Massimo Pistolesi,⁹ Milo A Puhon,¹¹ Josep Anto,^{3,5,4,12} Els Wauters,^{13,14,15} Diether Lambrechts,^{13,14} Wim Janssens,¹⁵ Francesca Bigazzi,⁹ Gianna Camiciottoli,⁹ Michael H Cho,^{1,16} Craig P Hersh,^{1,16} Kathleen Barnes,⁷ Stephen Rennard,^{17,18} Meher Preethi Boorgula,⁷ Jennifer Dy,¹⁹ Nadia N Hansel,^{20,21} James D Crapo,⁸ Yohannes Tesfaigzi,⁶ Alvar Agusti,²² Edwin K Silverman,^{1,17} Judith Garcia-Aymerich^{3,5,4}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209846>).

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

Correspondência para

Dr Peter J Castaldi, Channing Division of Network Medicine, 181 Longwood Ave, Boston, MA 02115, USA; peter.castaldi@channing.harvard.edu

PJC, MB e HP contribuíram igualmente

Recebido a 10 de dezembro de 2016

Revisto a 22 de abril de 2017

Aceite a 8 de maio de 2017

Publicado primeiro online a 21 de junho de 2017

RESUMO

Contexto A DPOC é uma doença heterogênea, mas existe pouco consenso quanto à definição específica dos seus subtipos. O agrupamento não supervisionado de dados oferece a promessa de uma avaliação “imparcial” da heterogeneidade da DPOC com base nos dados. Diversos grupos identificaram subtipos da DPOC com recurso à análise de agrupamentos, mas nunca houve uma avaliação da reprodutibilidade desses subtipos.

Objetivo Efetuamos a análise de agrupamento em 10 coortes na América do Norte e na Europa a fim de avaliar a reprodutibilidade (1) dos padrões de correlação de características clínicas fundamentais associadas à DPOC e (2) dos resultados do agrupamento de dados.

Métodos Estudamos 17 146 indivíduos com DPOC usando em todas as coortes os mesmos métodos e características associadas à DPOC (FEV₁, FEV₁/FVC, FVC, índice de massa corporal, escala modificada do *Medical Research Council*, asma e doença cardiovascular comórbida). Os padrões de correlação entre as referidas características clínicas foram avaliados por análise de componentes principais (PCA – *principal components analysis*). A análise de agrupamentos foi realizada com recurso a k-medóides e ao agrupamento hierárquico, e a concordância das soluções de agrupamento foi quantificada por informação mútua normalizada (NMI – *normalised mutual information*), um padrão de medição numa escala de 0 a 1 em que os valores mais elevados correspondem a maior concordância.

Resultados A reprodutibilidade dos subtipos de DPOC identificados por agrupamento de dados foi baixa em todos os estudos (intervalo da NMI mediana: 0,17–0,43). Com os métodos que excluíam os indivíduos que não pertenciam claramente a nenhum agrupamento, a concordância melhorou, mas, apesar de tudo, foi insuficiente (intervalo mediano da NMI: 0,32–0,60). As representações contínuas das características clínicas da DPOC obtidas por PCA foram muito mais consistentes em todos os estudos.

Conclusões A mesma análise de agrupamentos em várias coortes de DPOC revelou uma reprodutibilidade baixa. A heterogeneidade da DPOC é mais bem caracterizada pelos traços contínuos da doença coexistentes em vários graus no mesmo indivíduo que por subtipos de DPOC mutuamente exclusivos.

INTRODUÇÃO

A DPOC caracteriza-se por uma heterogeneidade significativa da doença,^{1,2} mas há pouco consenso quanto a definições específicas dos diferentes subtipos ou fenótipos de DPOC, termos que têm sido indistintamente usados na literatura. O agrupamento não supervisionado é intuitivamente apelativo porque permite uma avaliação objetiva da heterogeneidade da DPOC com base

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Os subtipos da DPOC podem ser identificados por algoritmos de agrupamento reprodutíveis em populações independentes de doentes?

Que conclusão foi alcançada?

► Os subtipos da DPOC identificados através de algoritmos de agrupamento têm baixa reprodutibilidade nos contextos estudados, mas as representações contínuas das características clínicas da DPOC são mais reprodutíveis.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este é o maior estudo multicorte especificamente desenhado para avaliar a reprodutibilidade dos subtipos da DPOC e fornece novos dados sobre a natureza da variabilidade clínica na DPOC.

nos dados e nos diversos grupos que recorreram à análise de agrupamentos para identificar subtipos de DPOC.^{3–9} No entanto, uma revisão sistemática recente revelou diferenças consideráveis nos resultados do agrupamento de dados entre os vários estudos,¹⁰ pondo em causa a reprodutibilidade dos referidos subtipos. Uma vez que a tradução clínica dos subtipos de DPOC depende da reprodutibilidade, estamos perante uma questão crítica para a aplicação clínica dos subtipos definidos por meio de agrupamento de dados. Por outro lado, as conclusões que se podem tirar da revisão sistemática anteriormente referida são limitadas, pois a enorme diversidade de métodos utilizados nos vários estudos impediram uma meta-análise quantitativa e uma avaliação da reprodutibilidade do agrupamento de dados ao nível do indivíduo. Através da comparação das características médias associadas à DPOC entre todos os agrupamentos, os autores identificaram dois subtipos de DPOC que pareceram ser reprodutíveis em todos os estudos. Os referidos subtipos caracterizavam-se por (1) obstrução grave do fluxo aéreo, índice de massa corporal (IMC) baixo e estado de saúde debilitado, e (2) obstrução moderada do fluxo aéreo, IMC elevado e comorbilidades cardiovasculares.

Para citar: Castaldi PJ, Benet M, Petersen H, et al. Thorax 2017;72:998–1006.

A fim de avaliar a reprodutibilidade dos subtipos de DPOC definidos por agrupamento de dados, realizamos uma análise de agrupamentos em 10 grandes coortes independentes de doentes com DPOC, a cujos dados individuais os autores tinham acesso. Os resultados desta análise foram aplicados a todas as coortes com o objetivo de (1) avaliar os padrões de correlação entre as características clínicas selecionadas da DPOC e (2) determinar a reprodutibilidade do agrupamento não supervisionado em todas as coortes. Estas experiências demonstraram que para um grande número de características clínicas associadas à DPOC, como o FEV₁, enfisema e qualidade de vida em termos de saúde, os indivíduos com DPOC apresentam-se mais distribuídos por um espectro contínuo que agrupados em subtipos claramente distintos. Consequentemente, a reprodutibilidade dos resultados do agrupamento em estudos independentes é bastante baixa, sendo as representações contínuas da variabilidade clínica da DPOC mais consistentes.

MÉTODOS

Indivíduos

As populações de estudo incluídas foram: “*Clinical Identification of Phenotypes in COPD* (CLIPCOPD)”,⁷ “COPDGene”,¹¹ “*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE)”,¹² “*International collaborative effort on chronic obstructive lung disease: exacerbation risk index cohorts* (ICE COLD ERIC)”,¹³ “*LifeLines*”,¹⁴ “*Lovelace*”,¹⁵ “*Leuven*”,¹⁶ “*Lung Health Study*”,¹⁷ a “*National Jewish Health* (NJH) cohort” e “*The Phenotype and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (PAC-COPD)”.¹⁸ Os indivíduos incluídos nesta análise descreviam-se a si próprios como caucasianos e satisfaziam o critério espirométrico para DPOC (definido como uma relação pós-broncodilatador entre o FEV₁ e a FVC <0,7, à exceção de uma coorte¹⁴ que usou valores pré-broncodilatador). A aprovação institucional por comité de revisão foi obtida junto dos centros académicos participantes para todas as populações do estudo. O material suplementar *online* fornece informação mais detalhada.

Características para agrupamento

As características usadas como dados de entrada para a análise de agrupamentos foram selecionadas com base na sua disponibilidade em todos os 10 estudos, à exceção da idade e dos maços-anos, que são sobretudo causas da própria doença e não manifestações da mesma. Deste modo, as características que acabaram por ser selecionadas para agrupamento foram: Percentagem do FEV₁ previsto, percentagem da FVC prevista, relação FEV₁/FVC, IMC, *score* da dispneia na escala modificada do *Medical Research Council* (MMRC) (0–4) e diagnóstico de asma e doença cardiovascular comunicado pelo próprio. O material suplementar *online* inclui informação mais detalhada sobre as características para agrupamento.

Análises estatísticas e de agrupamentos

Todas as análises foram efetuadas no R (V.3.1.0). Para avaliar a semelhança dos padrões de correlação entre as variáveis, procedemos inicialmente a uma análise de componentes principais (PCA) em cada coorte e comparámos depois as ponderações de cada componente principal (PC) em todos os conjuntos de dados. Para determinar a reprodutibilidade das soluções de agrupamento identificámos os agrupamentos em cada coorte recorrendo ao agrupamento hierárquico e de *k*-medóides, de acordo com os métodos propostos por Horvath,¹⁹ com uma gama de configurações de parâmetros predeterminada, e transferimos depois estas soluções de agrupamento para todas as coortes usando modelos preditivos supervisionados de florestas aleatórias (figura 1). A precisão preditiva destes modelos foi quantificada por validação cruzada *out-of-bag*. Gerámos 23 soluções de agrupamento por coorte, a fim de explorar uma vasta gama de soluções possíveis para os métodos em estudo, com um total de

230 soluções. O algoritmo de agrupamento hierárquico distingue-se pelo facto de identificar indivíduos com “fraco potencial para agrupamento”, que não são suficientemente semelhantes aos outros membros do agrupamento em que foram incluídos.²⁰ Em análises posteriores, os resultados do agrupamento hierárquico foram analisados com e sem esses indivíduos de “fraco potencial para agrupamento”. Quantificámos até que ponto cada solução de agrupamento “base” correspondia aos agrupamentos gerados nas outras coortes por meio de informação mútua normalizada (NMI), uma medição da concordância ao nível do indivíduo.²¹ Em cada coorte as soluções com melhor NMI foram consideradas como sendo as soluções de agrupamento mais reprodutíveis e as características associadas à DPOC desses agrupamentos foram descritas por meio de estatística descritiva. Com base nas características médias de cada solução de agrupamento, verificámos se algum dos agrupamentos apresentava semelhanças com os subtipos de DPOC frequentemente referidos e acima mencionados (ou seja, “obstrução grave do fluxo aéreo, IMC baixo e estado de saúde debilitado” e “obstrução moderada do fluxo aéreo, IMC elevado e comorbilidades cardiovasculares”). Em duas coortes de estudo – COPDGene e ECLIPSE (subestudo COPDGene-ECLIPSE) – foi explorado um conjunto de características mais abrangente. Para além de todas as características do estudo principal, foram também incluídas a espessura da parede das vias aéreas (Pi10), o enfisema quantitativo (LAA950), o número de exacerbações respiratórias nos 12 meses anteriores comunicadas pelos próprios, os sintomas de bronquite crónica e o *score* total no Questionário Respiratório do Hospital Saint George (SGRQ). O material suplementar *online* inclui informação mais detalhada.

RESULTADOS

Características clínicas das amostras do estudo

As características demográficas e clínicas dos indivíduos analisados em todas as 10 coortes são indicadas no quadro 1. O número de indivíduos em cada coorte variou de 60 a 5198. Alguns estudos incluíram doentes com DPOC com tipos muito diversificados de obstrução do fluxo respiratório, ao passo que outros, tinham predominantemente indivíduos gravemente ou mais ligeiramente afetados. Os estudos recorreram a populações dos EUA e do Norte e Sul da Europa.

Padrões de correlação e importância das características clínicas da DPOC para o agrupamento

A PCA demonstrou que o padrão de correlação entre variáveis era extremamente semelhante em todas as coortes (figura 2), apesar do facto de a distribuição de variáveis ser diferente em cada uma delas (quadro 1). Os três primeiros CP abrangeram a maior parte da variância em todas as coortes participantes (consultar a figura suplementar 1 *online*). Além disso, quando os dados foram visualizados numa escala multidimensional, assemelhavam-se a uma superfície contínua que acompanhava de perto a gravidade espirométrica da doença em todas as populações do estudo (consultar a figura suplementar 2 *online*). O padrão de correlação e a estrutura geral dos dados era, por conseguinte, extremamente consistente em todas as coortes, mas os dados não se agrupavam em conjuntos diferentes. Como se explicou na secção Métodos, antes do agrupamento de dados, as características foram automaticamente ponderadas pelo método de agrupamento. A importância de cada característica para determinar a inclusão num agrupamento era bastante semelhante para todos os conjuntos de dados (figura 3). A percentagem do FEV₁ previsto teve a maior contribuição para as soluções de agrupamento em todas as populações participantes nos estudos, seguida pela relação FEV₁/FVC e pela FVC. A MMRC e o IMC contribuíram para as soluções de agrupamento em algumas populações dos estudos mas em outras não; a asma e comorbilidade cardiovascular comunicadas pelos próprios não tiveram qualquer contribuição significativa para nenhuma das soluções de agrupamento.

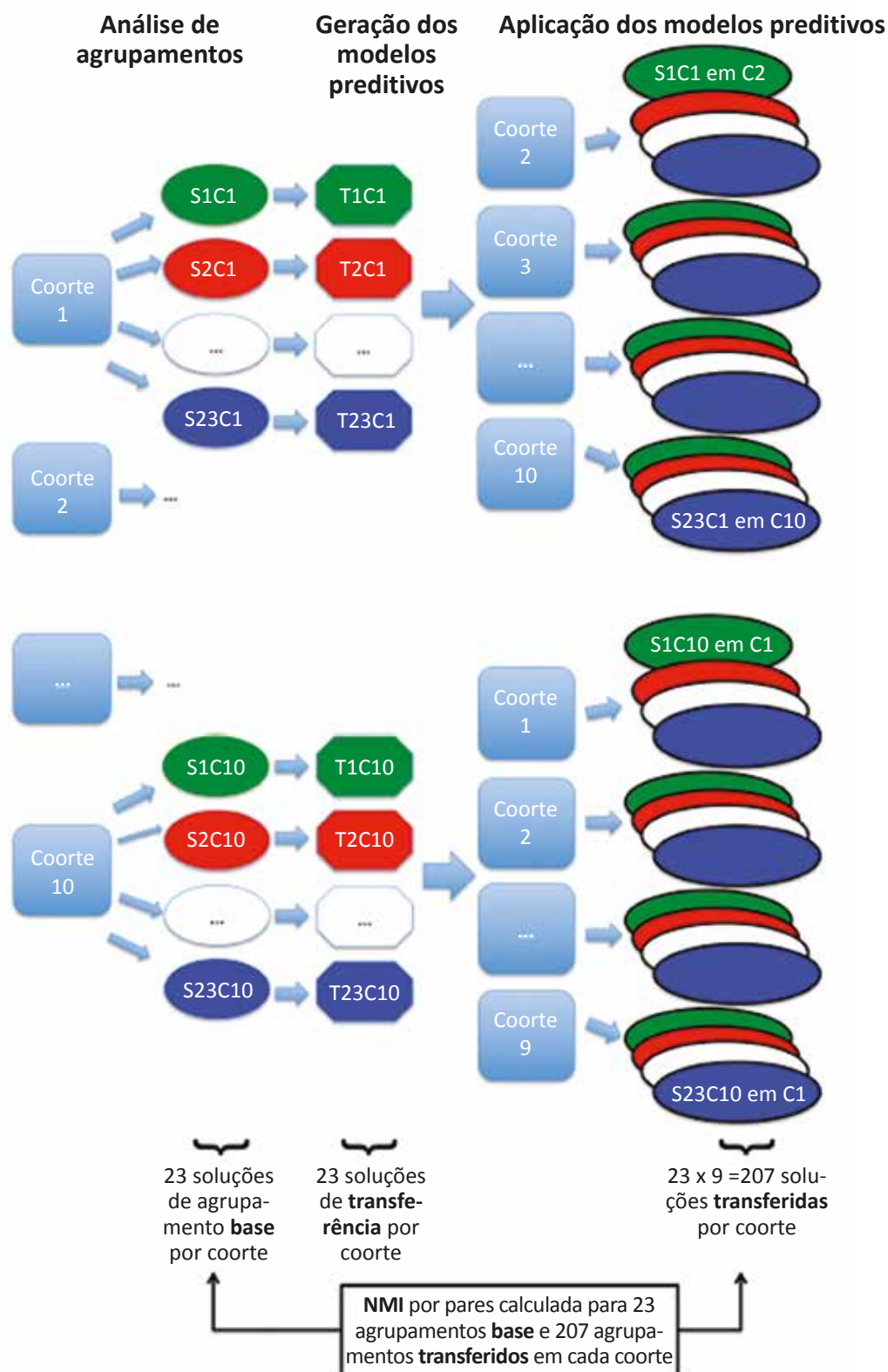


Figura 1 Resumo da avaliação da geração, transferência e concordância do agrupamento. Para cada coorte são geradas 23 soluções de agrupamento “base” (S1 a S23) (um total de 230 soluções nas 10 coortes). Cada uma das soluções é transferida para as outras coortes por meio de um modelo preditivo (T1 a T23). Cada uma das soluções é também identificada de acordo com a sua coorte-mãe, pelo que a solução base 1 da coorte 1 = S1C1. Cada coorte produz no máximo 230 soluções de agrupamento (23 soluções base e 207 soluções transferidas, que são “previstas para” cada coorte). As cores verde, vermelha e azul-escuro correspondem a resultados de agrupamento gerados por um método de agrupamento e conjunto de parâmetros específicos (por exemplo, “k-medóides com K=2”). NMI, informação mútua normalizada.

Reprodutibilidade dos resultados de agrupamento em todas as coortes

A figura 4 mostra que em cada uma das coortes a reprodutibilidade dos resultados de k-medóides e agrupamento hierárquico foi baixa (o intervalo da NMI mediana nas 10 coortes é de 0,17–0,43 e a NMI máxima é de 0,29–0,72). No entanto, quando são excluídos os indivíduos dificilmente classificáveis (identifica-

dos pelo método de agrupamento hierárquico), a concordância entre as coortes é mais elevada (o intervalo da NMI mediana é de 0,32–0,60 e a NMI máxima é de 0,61–1,0). A maior parte das soluções de agrupamento de elevada reprodutibilidade apresenta grande variabilidade entre as coortes em termos do número de agrupamentos identificados e das características dos agrupamentos. As características clínicas destes agrupamentos são apresen-

Quadro 1 Descrição das características sociodemográficas e clínicas de 17 154 indivíduos com DPOC por coorte

	CLIPCOPD	COPDGene	ECLIPSE	ICECOLDERIC	LEUVEN	Lifelines	Lovelace	LHS	NJH	PAC-COPD
	Itália, n=367	EUA, n=4471	Europa e EUA, n=2094	Suíça e Países Baixos, n=403	Bélgica, n=548	Países Baixos, n=5198	Sudoeste dos EUA, n=539	EUA, n=3132	Colorado EUA, n=60	Espanha, n=342
Idade (anos)	68,3 (8,9)	57,1 (8,6)	63,4 (7,1)	67,3 (9,9)	67,7 (8,6)	53,2 (9,1)	60,4 (8,8)	49,3 (6,6)	72,5 (10,0)	67,9 (8,6)
Sexo: masculino, %	80	56	66	57	76	48	34	64	53	93
Tabagismo: atual, %	35	43	36	38	43	28	56	100	7	35
FEV ₁ (% do previsto)	63,9 (24,0)	57,4 (22,8)	43,9 (15,0)	55,4 (16,7)	49,8 (18,7)	90,8 (14,8)	72,8 (18,9)	76,8 (9,0)	37,7 (15,1)	52,3 (16,2)
FEV ₁ /FVC (%)	53,5 (11,4)	52,2 (13,4)	44,6 (11,5)	51,8 (11,8)	45,2 (12,0)	64,7 (5,6)	59,8 (9,3)	63,1 (5,3)	54,1 (10,0)	53,4 (12,0)
FVC (% da prevista)	93,8 (24,7)	81,9 (20,4)	79,6 (19,9)	87,3 (19,6)	45,2 (12,0)	115,7 (15,8)	92,7 (17,4)	95,7 (10,4)	65,2 (19,3)	72,6 (16,4)
IMC (kg/m ²)	26,3 (4,7)	27,9 (6,1)	26,5 (5,6)	26,1 (5,2)	24,9 (5,2)	25,9 (3,7)	26,8 (5,9)	25,5 (3,8)	27,4 (8,3)	28,2 (4,7)
MMRC	2,1 (1,0)	1,9 (1,5)	1,7 (1,1)	1,9 (1,5)	1,9 (1,1)	0,3 (0,7)	1,3 (1,2)	0,5 (0,7)	2,9 (0,9)	1,7 (1,2)
Asma, %	1	23	22	4	0	13	25	8	7	67
DCV, %	45	20	22	20	38	5	28	1	23	25

Salvo indicação em contrário, os valores correspondem à média (DP).

IMC, índice de massa corporal; DCV, doença cardiovascular; MMRC, escala modificada do Medical Research Council.

tadas nos quadros suplementares 2-11 *online*. A precisão mediana dos modelos preditivos supervisionados usados para a transferência de soluções de agrupamento entre coortes foi de 90,3% (IIQ 82,3%–96,3%). Verificamos igualmente se estas soluções com “melhor NMI” se assemelhavam aos dois agrupamentos identificados por Pinto *et al.* Devido às reduzidas dimensões do agrupamento, as soluções da coorte NJH, não foram consideradas. Seis das nove soluções com melhor NMI identificaram um agrupamento com obstrução grave do fluxo aéreo e pontuações moderadas da dispnéia na MMRC (quadro 2) e três populações do estudo identificaram um agrupamento caracterizado por um aumento do IMC e de comorbidades cardiovasculares com obstrução ligeira a moderada do fluxo aéreo (quadro 3). Embora estes agrupamentos parecessem semelhantes nas suas características médias, a concordância média da atribuição dos indivíduos aos mesmos nas várias coortes variou entre 50% e 86%.

Subestudo COPDGene-ECLIPSE com um conjunto mais extenso de características associadas à DPOC

Consideramos a possibilidade de a baixa reprodutibilidade se dever ao conjunto limitado de variáveis comuns a todas as 10 coortes. A fim de observar a reprodutibilidade do agrupamento de dados num conjunto mais abrangente de variáveis, aplicamos os mesmos métodos de agrupamento a um conjunto mais vasto de medições clínicas associadas à DPOC em indivíduos dos estudos COPDGene e ECLIPSE nos níveis espirométricos da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2-4. Para além das sete características usadas no estudo principal, esta análise incluiu medições da espessura da parede das vias aéreas (Pi10), enfisema quantitativo a partir de TC ao tórax (LAA950), histórico de exacerbações nos 12 meses anteriores, bronquite crónica e *score* SGRQ. A importância variável das medições demonstrou que as medições espirométricas são as que mais contribuem para estas soluções de agrupamento, sendo as seguintes medições mais importantes os *scores* LAA950, MMRC e *score* SGRQ (figura 3). Estas análises confirmam os resultados do estudo principal, demonstrando a baixa reprodutibilidade dos agrupamentos que incluíam todos os indivíduos e a maior reprodutibilidade dos métodos de agrupamento que permitiam a não classificação de uma parte dos indivíduos. Os gráficos de PCA destes dados confirmam que os mesmos se distribuem ao longo de um contínuo e não em agrupamentos distintos (figura 5). Consideramos também a possibilidade de a baixa reprodutibilidade dos agrupamentos constatada se dever a diferenças entre as coortes em termos das distribuições de dado subjacentes. Para abordar esta questão, realizamos uma análise de agrupamentos no subestudo COPDGene-ECLIPSE limitada apenas aos indivíduos no nível espirométrico GOLD 2. A reprodutibilidade destas soluções de agrupamento é comparável às nossas outras experiências (consultar a figura suplementar 3 *online*). Uma vez que algumas das soluções que permitiam indivíduos não classificados, demonstravam elevada reprodutibilidade, examinamos as características desses agrupamentos tanto no COPDGene como no ECLIPSE. A análise no COPDGene identificou três agrupamentos que correspondiam a um grupo mais saudável (% do FEV₁ previsto mais elevada, menos enfisema e menor espessamento da parede das vias aéreas), um grupo com predominância de enfisema e um grupo com predominância das vias aéreas (consultar o quadro suplementar 12 *online*). No entanto, a proporção de indivíduos não agrupados era elevada (86% do total de indivíduos). A solução com maior reprodutibilidade no ECLIPSE identificou seis agrupamentos e revelou igualmente uma taxa elevada de indivíduos não classificados (52%).

DISCUSSÃO

O presente estudo é a primeira investigação sobre a reprodutibilidade dos resultados de agrupamento em diversas coortes independentes e demonstra que (1) os subtipos de DPOC identificados por

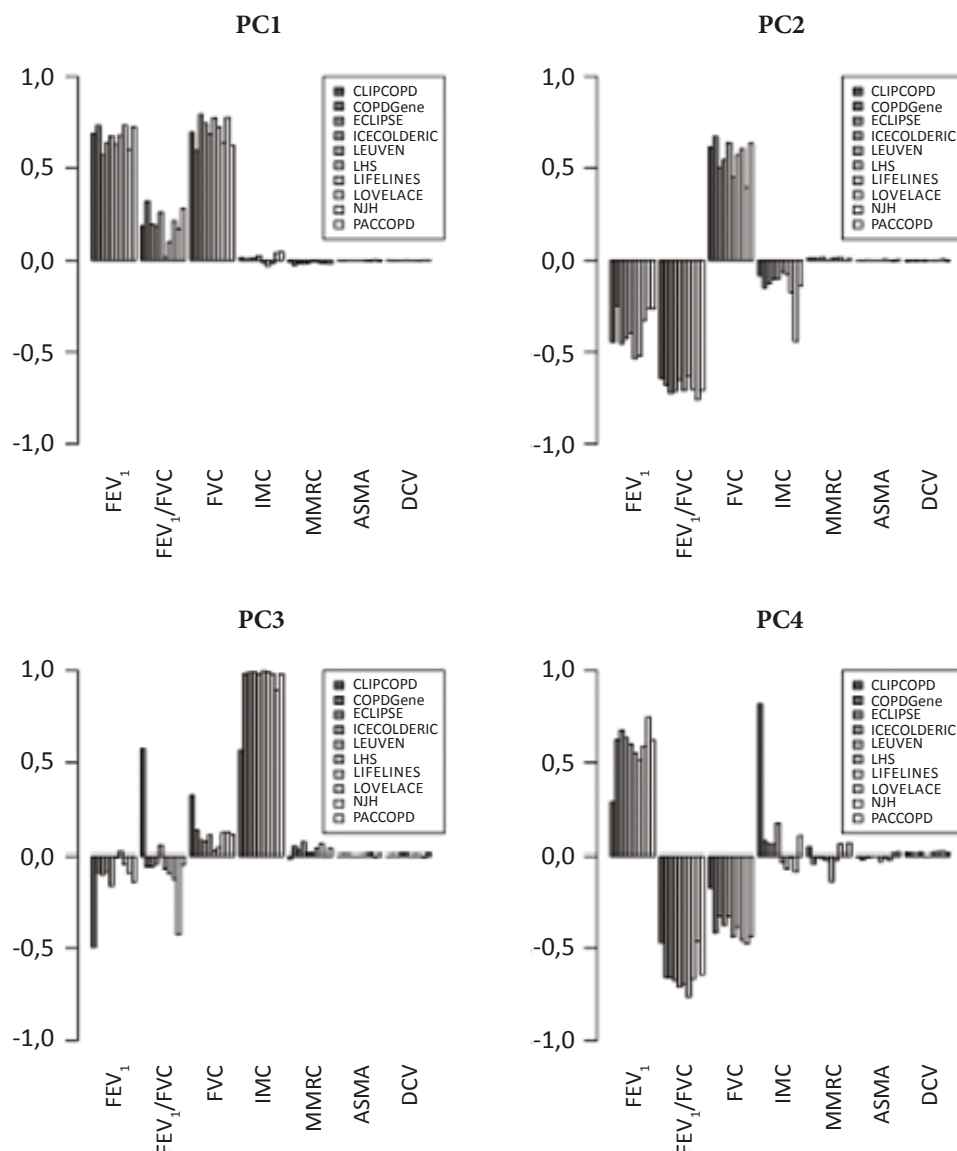


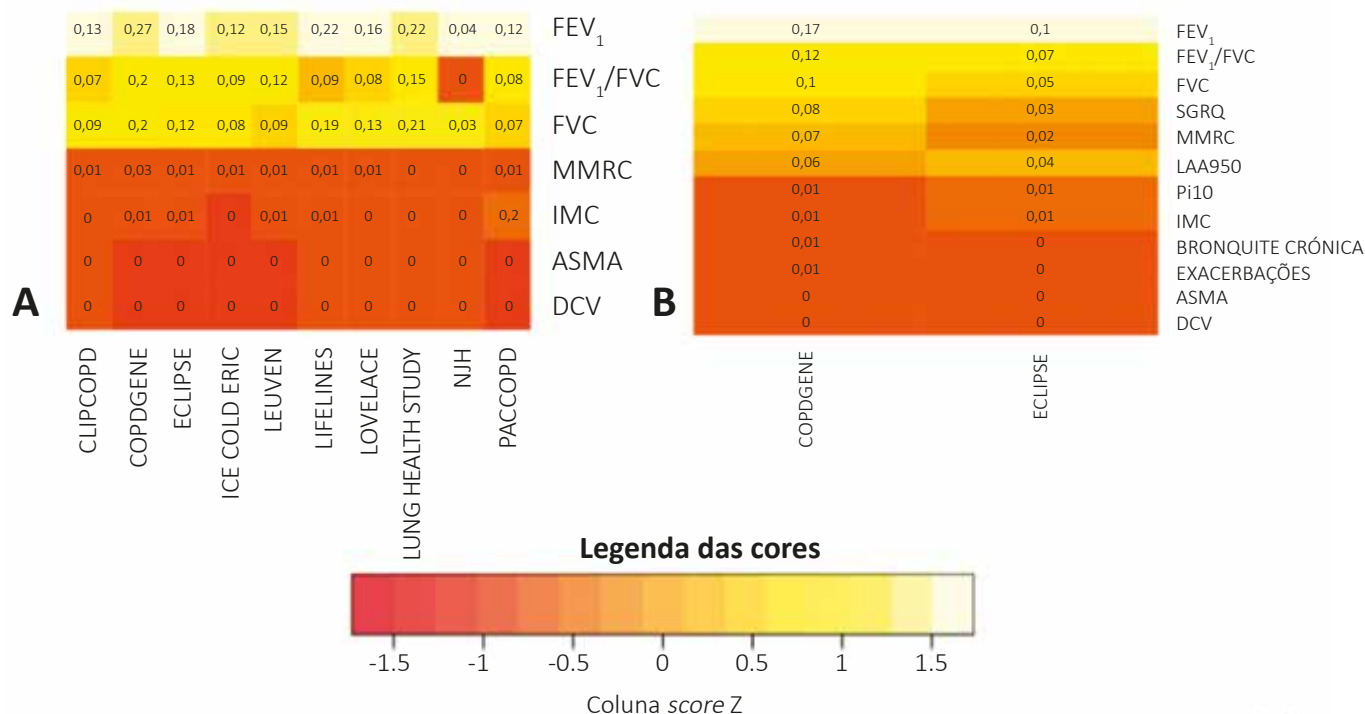
Figura 2 Representação das características recolhidas (variáveis dos agrupamentos) para os primeiros quatro componentes (PC) de todos os coortes. IMC, índice de massa corporal; DCV, doença cardiovascular; MMRC, escala Modificada do *Medical Research Council*.

meio de agrupamento, revelam uma reprodutibilidade baixa e (2) as manifestações de variabilidade da DPOC são mais bem representadas por traços contínuos, como a obstrução do fluxo aéreo ou o enfisema quantitativo. Estes podem coexistir em vários graus no mesmo indivíduo, do que propriamente na categorização dos doentes em subtipos/fenótipos de DPOC mutuamente exclusivos. Estes resultados têm implicações para os futuros estudos dos subtipos de DPOC. Em primeiro lugar, o conceito de representações contínuas de DPOC, tal como o conceito de “traços tratáveis”,²² constitui uma alternativa útil aos agrupamentos, que evidencia diversos aspetos da DPOC, ao mesmo tempo que tem em consideração o facto de esses traços tratáveis poderem estar presentes em diversos graus em diferentes indivíduos. Em segundo lugar, para alguns conjuntos de variáveis, os métodos normalizados de agrupamento com base nos dados podem não demonstrar níveis de reprodutibilidade adequados para uso clínico.

Interpretação dos resultados

Os dados de agrupamento usados neste estudo abrangem muitos aspetos importantes da patologia DPOC e foram utilizados em anteriores tentativas de classificação da DPOC.^{3 6 7 22 23} A baixa reprodutibilidade das soluções de agrupamento pode ser explicada pelo facto de os dados em causa não apresentarem uma estrutura de agrupamento forte, sendo mais bem caracterizados por um contínuo de gravidade da doença. Esta observação só se aplica, porém, ao conjunto limitado de características clínicas

da DPOC usado neste estudo. É possível que outras características associadas à DPOC permitam agrupamentos mais reprodutíveis. Apesar da baixa reprodutibilidade do agrupamento de dados, alguns agrupamentos são recorrentes em diversos estudos. O agrupamento de dados identifica frequentemente um agrupamento com “DPOC grave” com FEV₁ baixo, IMC baixo e dispneia. O subestudo COPDGene-ECLIPSE, confirmou que este agrupamento apresenta igualmente enfisema extenso observado por TC. O outro agrupamento recorrente é um “agrupamento com predominância das vias aéreas”, caracterizado por uma deficiência moderada do FEV₁ e IMC elevado. No subestudo COPDGene-ECLIPSE este grupo apresentava também espessamento da parede das vias aéreas e enfisema observado por TC relativamente reduzido. Estes dois agrupamentos assemelham-se aos agrupamentos identificados por Pinto *et al*, reforçando o conceito de DPOC com “predominância de enfisema” e DPOC com “predominância das vias aéreas”. Embora demonstrem as limitações do agrupamento, os nossos resultados não indicam que as diferenças fenotípicas entre indivíduos com DPOC sejam pequenas ou negligenciáveis. Pelo contrário, os nossos dados confirmam que a DPOC abrange um vasto quadro de manifestações clínicas, uma vez que as características médias dos agrupamentos eram bastante diferentes. É ainda importante referir que (1) a reprodutibilidade pode variar de subtipo para subtipo e que (2) muitas definições de subtipo são reprodutíveis no sentido em que é possível usar modelos preditivos para identificar grupos de



indivíduos com características semelhantes noutros conjuntos de dados. Por conseguinte, os nossos resultados confirmam que o agrupamento de dados, como meio para uma definição imparcial de subtipos, apresenta uma reprodutibilidade baixa para um conjunto de variáveis que inclui muitas das medições fenotípicas da DPOC mais frequentemente usadas.

Análises do score de Implicações dos resultados

Este estudo tem uma série de implicações importantes para os futuros estudos dos subtipos de DPOC. Em primeiro lugar, demonstra que não se pode assumir a reprodutibilidade dos resul-

tados de agrupamento em coortes independentes. Em segundo lugar, demonstra que as representações contínuas da variabilidade clínica da DPOC constituem uma abordagem alternativa para a caracterização da heterogeneidade da DPOC, mais adequada à natureza contínua de muitas medições fenotípicas fundamentais associadas à DPOC. Estas representações contínuas são semelhantes ao conceito de “traços tratáveis” anteriormente proposto como uma estratégia de melhoramento da gestão e prognóstico de doentes com DPOC.²² Ao contrário dos agrupamentos, os traços tratáveis não são mutuamente exclusivos, pois qualquer doente pode manifestar mais de um traço “fenotípico”. No caso de dois doentes com o mesmo nível de obstrução do fluxo aéreo e enfisema, por exemplo, um deles pode apresentar bronquiectasias e o outro não, podendo ambos apresentar ou não hipertensão pulmonar. Em terceiro lugar, a utilização de diferenças entre evoluções relevantes do ponto de vista clínico, como o risco de exacerbação, a mortalidade ou a redução do FEV₁ pode ser útil para definir delimitações de grupo e subtipos de DPOC. Isto constitui um desvio ao conceito geral de subtipos de DPOC, uma vez que implica a existência de vários conjuntos de subtipos diferentes, dependendo especificamente da evolução clínica de interesse. O conceito de subtipos específicos em termos de tratamento ou de evolução, no entanto, está já bem estabelecido na prática clínica (ou seja, administração de roflumilaste a indivíduos com DPOC e bronquite crónica para reduzir as exacerbações). Em quarto lugar, a definição de subtipos de DPOC pode beneficiar com a identificação de novas características, nomeadamente características genómicas e proteómicas, que identifiquem de forma mais efetiva diferentes subtipos de DPOC. Em quinto lugar, os métodos de agrupamento de dados que identificam um “núcleo” de indivíduos agrupados são mais reprodutíveis do que os métodos que partem do princípio de que todos os indivíduos podem ser classificados. Por último, o agrupamento pode ser útil na exploração de dados, desde que sejam reconhecidas as suas potenciais limitações em termos de reprodutibilidade.

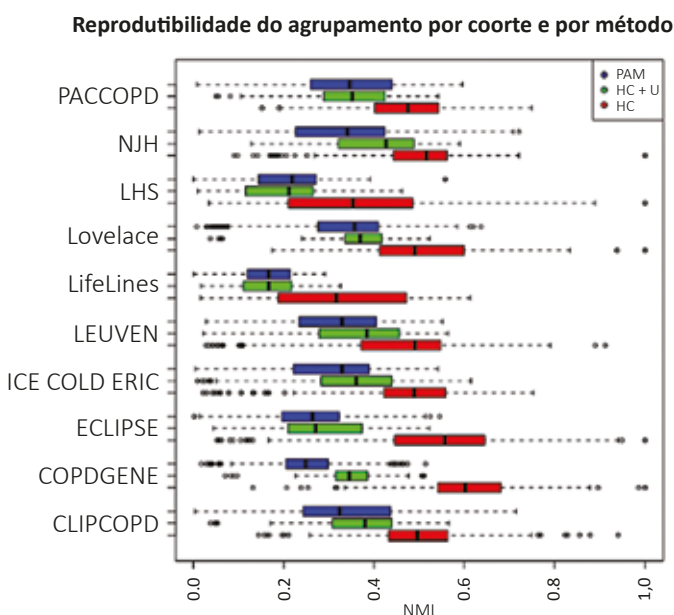


Figura 4 Reprodutibilidade de diferentes métodos de agrupamento de dados nas 10 coortes. A distribuição da informação mútua normalizada (NMI*) é apresentada para o agrupamento de dados com partição ao redor de medóides (PAM, a azul), agrupamento hierárquico incluindo indivíduos não classificados (HC+U, a verde) e agrupamento hierárquico excluindo indivíduos não classificados (HC, a vermelho).

Mais-valias e limitações

Este estudo apresenta várias mais-valias. Com já foi assinalado por Pinto *et al*, os anteriores esforços para abordar a reprodu-

Quadro 2 Características clínicas dos doentes incluídos nos agrupamentos semelhantes ao subtipo “obstrução grave do fluxo aéreo, baixo IMC e estado de saúde debilitado”

Coorte	CLIPCOPD	COPDGene	ECLIPSE	ICECOLDERIC	LEUVEN	PAC-COPD
n (% da coorte)	144 (39%)	880 (20%)	250 (12%)	51 (13%)	95 (17%)	58 (17%)
FEV ₁ (% do previsto)	41,8 (11,6)	26,8 (7,4)	24,8 (4,7)	27,9 (6,7)	29,6 (6,4)	32 (8,0)
FEV ₁ /FVC (%)	47,7 (11,2)	34,9 (7,6)	30,3 (4,2)	38,2 (10,3)	37,5 (7,4)	41,1 (8,0)
FVC (% da prevista)	71,4 (15,8)	58,8 (12,3)	63,7 (11,9)	63,0 (14,9)	63,2 (9,9)	57,9 (9,3)
IMC (kg/m ²)	25,4 (4,3)	26,2 (5,7)	23,9 (4,1)	23,5 (3,2)	23,7 (5,3)	24,9 (3,5)
MMRC	2,3 (1,0)	3,2 (0,7)	2,5 (0,8)	2,5 (1,3)	2,4 (1,1)	1,9 (1,3)
Asma, %	1	27	26	2	0	79
DCV, %	36	23	20	14	37	7

Salvo indicação em contrário, os valores correspondem à média (DP). Os quadros suplementares 2-11 *online* contêm uma descrição completa das soluções com melhor NMI de cada coorte. IMC, índice de massa corporal; DCV, doença cardiovascular; MMRC, escala Modificada do *Medical Research Council*; NMI, informação mútua normalizada.

tibilidade na DPOC foram limitados pela enorme heterogeneidade dos métodos nos diversos estudos.¹⁰ O nosso esforço de colaboração dá resposta a este problema, ao realizar análises de agrupamento semelhantes em diversas coortes, conseguindo informações que teriam sido difíceis de obter a partir do estudo individual dessas coortes. Usamos diversos métodos de agrupamento e exploramos uma vasta gama de parâmetros de agrupamento. Tanto quanto sabemos, este é o mais abrangente esforço de replicação para a identificação de subtipos de doenças complexas com base no agrupamento de dados. Este estudo apresenta igualmente limitações relevantes. Uma vez que as variáveis usadas na análise primária se limitavam às disponíveis em todas as populações participantes no estudo. E este conjunto de variáveis não abrange plenamente todo o espectro fenotípico da DPOC. No entanto, os dados de agrupamento usados neste estudo abrangem muitos aspetos importantes da patologia DPOC e foram utilizados em anteriores tentativas de classificação da DPOC.^{3 6 7 23 24} Além disso, mesmo quando foi avaliado um conjunto mais abrangente de variáveis no subestudo COPDGene-ECLIPSE, o nível de reprodutibilidade continuou a ser baixo. Em segundo lugar, embora todos os estudos incluíssem indivíduos com FEV₁/FVC <0,7, havia, mesmo assim, entre eles diferenças na distribuição das variáveis, nos critérios de alistamento e na seleção de indivíduos. Esta variabilidade pode ter limitado a concordância das soluções de agrupamento entre os vários estudos. No entanto, para dar resposta a este problema, realizamos o agrupamento num grupo ainda mais bem definido, apenas com indivíduos GOLD 2 do COPDGene e ECLIPSE. Os resultados destas análises foram consistentes com os resultados do estudo geral, sugerindo que os mesmos não se ficaram a dever a uma amostragem incompleta. Em terceiro lugar, certas variáveis relacionadas com o historial clínico, como a asma ou a doença cardiovascular, são essencialmente determinadas por comunicações dos próprios e não podem ser uniformes em todos os estudos. Este facto pode limitar a capacidade de identificação de potenciais agrupamentos relacionados com essas variáveis. Em quarto lugar, a nossa análise de métodos de agru-

pamento de dados não foi exaustiva. Uma investigação exaustiva do desempenho de todos os métodos de agrupamento disponíveis estava fora do âmbito desta iniciativa. Em quinto lugar, no caso dos métodos que permitiam indivíduos “não agrupados”, em algumas coortes a taxa de não agrupados foi bastante elevada para as soluções com melhor NMI. Isto reflete provavelmente a mais fraca separabilidade dos dados subjacentes do que a deficiência do método de agrupamento em questão, uma vez que este método foi aplicado com sucesso noutros cenários.²⁰ Por último, os indivíduos não fumadores com DPOC, estão subrepresentados nestas coortes e a caracterização da heterogeneidade na DPOC em não fumadores requer estudo adicional.²⁵

Conclusões

O presente estudo da repetibilidade de subtipos de DPOC identificados por agrupamento em diversas coortes a nível internacional permite concluir que a heterogeneidade da DPOC é mais bem caracterizada pelos traços contínuos da doença (como a obstrução do fluxo aéreo ou o enfisema quantitativo) coexistentes em vários graus no mesmo indivíduo do que por subtipos/fenótipos de DPOC mutuamente exclusivos. Esta perspectiva é importante para futuros esforços de caracterização da heterogeneidade da DPOC.

Afiliações dos autores

¹Channing Division of Network Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

²Division of General Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA

³ISGlobal, Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain

⁴Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

⁵CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

⁶COPD Program, Lovelace Respiratory Research Institute, Albuquerque, New Mexico, USA

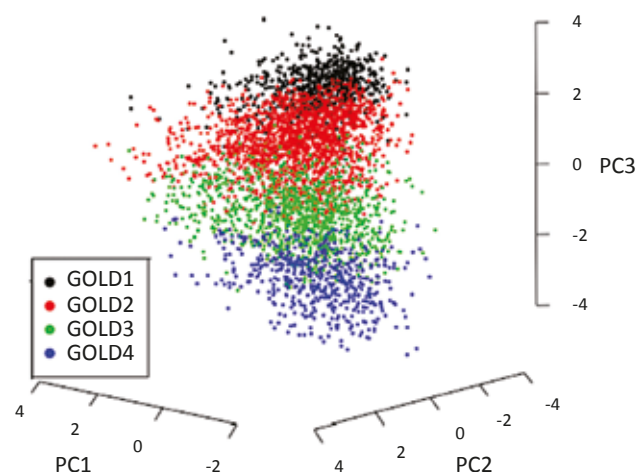
⁷Center for Biomedical Informatics and Personalized Medicine, University of Colorado Anschutz Medical Center, Aurora, Colorado, USA

⁸Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, Colorado, USA

Quadro 3 Características clínicas dos doentes incluídos nos agrupamentos semelhantes ao subtipo “obstrução moderada do fluxo aéreo, IMC elevado e comorbilidades cardiovasculares”

Coorte	ICECOLDERIC	LEUVEN	PAC-COPD
n (% da coorte)	90 (22,3%)	60 (10,9%)	45 (13,2%)
FEV ₁ (% do previsto)	71,2 (6,3%)	50,6 (7,2)	63,8 (4,1)
FEV ₁ /FVC (%)	63,3 (3,6)	58,2 (6,7)	65,8 (4,3)
FVC (% da prevista)	91,9 (10,6)	68,7 (7,8)	71,7 (4,7)
IMC (kg/m ²)	29,1 (6,0)	30,1 (5,6)	31,5 (3,5)
MMRC	1,3 (1,3)	2,1 (0,9)	1,4 (0,8)
Asma, %	1	0	64
DCV, %	21	45	31

Salvo indicação em contrário, os valores correspondem à média (DP). Os quadros suplementares 2-11 *online* contêm uma descrição completa das soluções com melhor NMI de cada coorte. IMC, índice de massa corporal; DCV, doença cardiovascular; MMRC, escala Modificada do *Medical Research Council*; NMI, informação mútua normalizada.

**Figura 5** Gráfico da análise de componentes principais das variáveis de agrupamento de dados usadas para o agrupamento COPDGene. Visualização dos dados dos três componentes principais (CP) na análise de agrupamentos do COPDGene com dados espirométricos, de TC ao tórax e clínicos.

- ⁹Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy
¹⁰Department of Epidemiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands
¹¹Epidemiology, Biostatistics & Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Switzerland
¹²IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain
¹³Vesalius Research Center (VRC), VIB, Leuven, Belgium
¹⁴Laboratory for Translational Genetics, Department of Oncology, KU Leuven, Leuven, Belgium
¹⁵Respiratory Division, University Hospital Gasthuisberg, KU Leuven, Leuven, Belgium
¹⁶Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA
¹⁷Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA
¹⁸Clinical Discovery Unit, AstraZeneca, Cambridge, UK
¹⁹Department of Computer Science, Northeastern University, Boston, Massachusetts, USA
²⁰Department of Medicine, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA
²¹Department of Environmental Health Sciences, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA
²²Respiratory Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS and CIBERES, Barcelona, Spain

Agradecimentos Conceção e desenho: PJC, JGA; aquisição de dados e interpretação: PJC, MB, HP, JF, MP, HMB, JMV, MAP, EW, DL, WJ, MHC, KB, SR, MPB, JDC, YT, EKS; Elaboração do manuscrito para conteúdo intelectual importante: todos os autores.

Financiamento O CLIPCOD foi financiado pelo Ministério da Universidade e pelo Ministério da Saúde da Itália. O estudo COPDGene (NCT00608764) foi apoiado por AwardNumber R01HL089897 (JDC), R01HL089856 (EKS) e R01 HL075478 (EKS) do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue. O projeto COPDGene também é apoiado pela Fundação COPD através de contribuições feitas a uma indústria do Conselho Consultivo composto pela AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Pfizer, Siemens e Sunovion. Este trabalho foi apoiado pelos Institutos Nacionais dos EUA de saúde (NIH) que concede o R01 HL124233 e R01 HL126596 (PJC), R01 HL13264 e a Fundação Alpha-1 (MHC). O conteúdo é da exclusiva responsabilidade dos autores e não representam necessariamente as visões oficiais do National Heart, Lung, e Blood Institute ou o National Institutes of Health. O estudo ECLIPSE foi financiado pela GSK (NCT00292552). O estudo ICE COLD ERIC foi apoiado pela Fundação Nacional de Ciências da Suíça (concessão 323380 / 115216/1), Fundação Dutch Asthma (concessão 3.4.07.045) e pela League Lung de Zurique (subvenção irrestrita). LifeLines foi financiado por várias fontes públicas, nomeadamente o Governo dos Países Baixos, a Organização Holandesa de Pesquisa Científica NOM, Holanda do Norte, teve a colaboração das Províncias (SMN), o Fundo Europeu para o Desenvolvimento Regional, do Ministério de Assuntos Econômicos da Holanda, Piekien in de Delta, Províncias de Groningen e Drenthe, o projeto Target, BBMRI-NL, a Universidade de Groningen e o Centro Médico da Universidade de Groningen, Países Baixos. Os fumadores da coorte de Lovelace foram financiados pelo Estado do Novo México (apropriação do Tobacco Settlement Found) e por fundos institucionais. O estudo da Saúde Pulmonar foi apoiado por GENEVA (U01HG004738) e por contrato NIH / N01-HR-46002. A coorte do NUH foi apoiado pelos fundos internos da National Jewish Health. O estudo PAC-CPDD foi apoiado por doações do Fundo de Investigación Sanitaria (subvenções PI020541, PI052486, PI052302 e PI060684), Ministério da Saúde, Madrid, Espanha; a Agência d'Avaliação de Tecnologia e Recerca Mèdiques (outorga 035/20/02), Governo da Catalunha, Barcelona, Espanha; Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica (concessão 2002/137); Fundação Catalã de Pneumologia (concessão 2003 Beca Marià Ravà); a Red Respira (concessão C03 / 11); Red de Centros de Investigación Cooperativa en Epidemiología y Salud Pública (bolsa C03 / 09); a Fundació La Marató de TV3 (outorga 041110) e NovartisFarmacèutica, Barcelona, Espanha. A CIBERESP é financiada pelo Instituto de Saúde Carlos III, Ministério da Saúde, Madrid, Espanha.

Conflitos de interesses Nos últimos 3 anos, a PJC recebeu apoio de pesquisa e honorários de consultoria da GSK. Outros autores não têm interesses conflitantes para declarar.

Aprovação ética Todos os conselhos de revisão institucional participantes.

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

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: gold executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
- Rennard SI, Vestbo J. The many "Small COPDs". *Chest* 2008;134:623-7.
- Cho MH, Washko GR, Hoffmann TJ, et al. Cluster analysis in severe emphysema subjects using phenotype and genotype data: an exploratory investigation. *Respir Res* 2010;11:30.
- Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010;36:531-9.
- Burgel PR, Paillasseur JL, Roche N. Identification of clinical phenotypes using cluster analyses in COPD patients with multiple comorbidities. *Biomed Res Int* 2014;2014:1-9.
- Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011;66:430-7.
- Pistolesi M, Camiciottoli G, Paoletti M, et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. *Respir Med* 2008;102:367-76.
- Spinaci S, Bugiani M, Arrossa W, et al. A multivariate analysis of the risk in chronic obstructive lung disease (COLD). *J Chronic Dis* 1985;38:449-53.
- Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:728-35.
- Pinto LM, Alghamdi M, Benedetti A, et al. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review. *Respir Res* 2015;16:50.
- Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD* 2010;7:32-43.
- Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008;31:869-73.
- Siebeling L, ter Riet G, van der Wal WM, et al. ICE COLD ERIC - International collaborative effort on chronic obstructive lung disease: exacerbation risk index cohorts-study protocol for an international COPD cohort study. *BMC Pulm Med* 2009;9:15.
- Schoffele S, Smidt N, Swertz MA, et al. Cohort profile: lifelines, a three-generation cohort study and biobank. *Int J Epidemiol* 2015;44:1172-80.
- Hunninghake GM, Cho MH, Tesfagi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-608.
- Wauters E, Smeets D, Coolen J, et al. The TERT -CLPTM1L locus for lung cancer predisposes to bronchial obstruction and emphysema. *Eur Respir J* 2011;38:924-31.
- Buist AS, Connett JE, Miller RD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease early intervention trial (Lung Health Study). Baseline characteristics of randomized participants. *Chest* 1993;103:1863-72.
- Balcells E, Antó JM, Gea J, et al. Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation. *Respir Med* 2009;103:1293-302.
- Horvath S. Unsupervised learning with random forest predictors. *J Comp Graph Stat* 2012;15:118-38.
- Langfelder P, Zhang B, Horvath S. Defining clusters from a hierarchical cluster tree: the Dynamic Tree Cut package for R. *Bioinformatics* 2008;24:719-20.
- Strehl A, Ghosh J. Cluster ensembles - a knowledge reuse framework for combining multiple partitions. *J Mach Learn Res* 2003;3:583-617.
- Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410-9.
- Paoletti M, Camiciottoli G, Meoni E, et al. Explorative data analysis techniques and unsupervised clustering methods to support clinical assessment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *J Biomed Inform* 2009;42:1013-21.
- Castaldi PJ, Dy J, Ross J, et al. Cluster analysis in the COPDGene study identifies subtypes of smokers with distinct patterns of airway disease and emphysema. *Thorax* 2014;69:416-23.
- Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, et al. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013;1:543-50.



**NOVA
FORMULAÇÃO
COM EFEITO
PÓS-MUCOATIVO
SUSTENTADO⁽¹⁾**



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



**1
SAQUETA
DIA***

NA
SEM
SÓDIO

**SEM
LACTOSE**

**SEM
AÇÚCAR**

**SABORA
LARANJA**

40 saquetas

**AO ENCONTRO
DAS NECESSIDADES
DOS DOENTES CRÓNICOS**

Nome: Pulmiben Lisina Composição: cada saqueta contém 2700 mg de carbocisteína, lisinato mono-hidratado (equivalente a 1500 mg de carbocisteína). Contém aspartamo. Excipientes: ver RCM completo. Forma farmacêutica: pó para solução oral em saqueta. Indicações terapêuticas: adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias, em presença de hipersecreção brônquica. Posologia 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. Contraindicações: úlcera gástrica, úlcera duodenal, estase de muco fluidificado e dificuldade de 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 contraindicado nos doentes diabéticos. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Não se recomenda a administração de carbocisteína com fármacos antitussígenos, como a codeína, dextrometorfano ou folcodina. O efeito que favorece a depuração mucociliar produzido pela carbocisteína não é afetado pela sua administração concomitante com fármacos com ação anticolinérgica, como o brometo de ipatrópio, brometo de tiatrópio, agonistas adrenérgicos beta-2 (salbutamol, terbutalina, bambuterol, formoterol, salmeterol) ou antihistaminicos de primeira geração (clorfeniramina, dexclorfeniramina). Efeitos indesejáveis: Pouco frequentes: diarreia, náuseas, vômitos. Raros: erupções cutâneas alérgicas e reações anafiláticas, asma, broncoespasmo, dispneia. Muito raros: hemorragia digestiva. Erupções relacionadas com a dose do medicamento: casos isolados de dermatite bolhosa tais como Síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme. Medicamento não sujeito a receita médica. Texto elaborado em junho de 2015. RCM entregue em separado. Para mais informações contactar o titular da AIM: ITF Healthvita, Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Consiglieri Pedroso, 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



GRUPO ITALFARMACO

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

Vídeo educacional para melhorar a utilização de CPAP em doentes com apneia obstrutiva do sono em risco de fraca adesão: um ensaio controlado aleatorizado

Amy S Guralnick,¹ Jay S Balachandran,¹ Shane Szutenbach,¹ Kevin Adley,¹ Leila Emami,¹ Meelad Mohammadi,¹ Jeanne M Farnan,² Vineet M Arora,² Babak Mokhlesi¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210106>).

¹Section of Pulmonary and Critical Care, Sleep Disorders Center, Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

²Section of Hospital Medicine, Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

Correspondência para

Dr Babak Mokhlesi, Section of Pulmonary and Critical Care, Sleep Disorders Center, Department of Medicine, University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave, MC6076/Room M630, Chicago, IL 60637-1470, USA; bmokhles@medicine.bsd.uchicago.edu

ASG e JSB contribuíram igualmente.

Recebido a 9 de fevereiro de 2017

Revisto a 24 de maio de 2017

Aceite a 29 de maio de 2017

Publicado primeiro online a 30 de junho de 2017

RESUMO

Contexto A adesão subótima à ventiloterapia por pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP, do inglês *Continue Positive Airway Pressure*) limita a sua eficácia clínica em doentes com apneia obstrutiva do sono (AOS). Apesar de intervenções comportamentais rigorosas melhorarem a adesão à CPAP, a natureza de trabalho intensivo das mesmas tem limitado a sua implementação generalizada. Adicionalmente, estas intervenções não foram testadas em doentes em risco de fraca adesão à CPAP. O nosso objetivo foi determinar se um vídeo educacional melhora a adesão à CPAP em doentes em risco de fraca adesão.

Métodos Doentes encaminhados por médicos sem conhecimentos na área da Medicina do Sono para um laboratório do sono urbano que serve predominantemente uma população minoritária, foram aleatorizados para visualizar um vídeo educacional sobre a AOS e a CPAP, antes da polissonografia, ou para receberem os cuidados habituais. O *endpoint* primário foi a adesão à CPAP durante os primeiros 30 dias da ventiloterapia. Os *endpoints* secundários foram as taxas de comparência na clínica do sono (consulta realizada) e a adesão à CPAP 30 dias após a data da consulta na clínica do sono.

Resultados Um total de 212 doentes cumpria os critérios de elegibilidade. Foi aleatorizado para visualização do vídeo educacional ($n = 99$) ou para cuidados habituais ($n = 113$). Não se verificaram diferenças na adesão à CPAP ao fim de 30 dias (3,3, IC de 95%, 2,8 a 3,8 horas/dia de educação por vídeo *versus* 3,5, IC de 95%, 3,1 a 4,0 horas/dia de cuidados habituais; $p = 0,44$) ou durante os 30 dias seguintes à consulta na clínica do sono. A taxa de comparência na clínica do sono foi de 54%, no grupo de educação por vídeo e de 59%, no grupo de cuidados habituais ($p = 0,41$). No entanto, a adesão à CPAP piorou significativamente em doentes que não compareceram na clínica do sono.

Conclusões Em doentes em risco de fraca adesão à CPAP, um vídeo educacional não melhorou a adesão à CPAP nem as taxas de comparência na clínica do sono comparativamente com os cuidados habituais.

Número de registo do ensaio Identificador em ClinicalTrials.gov: NCT02553694.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença crónica crescentemente prevalente associada a morbilidade e mortalidade significativas.¹ A CPAP continua a ser o tratamento mais eficaz e continua a ser considerada a «regra de ouro» para o tratamento de doentes com AOS moderada a grave. No entanto, a adesão subótima à CPAP limita a sua eficácia clínica.² Foi relatado que 46-83% dos doentes com AOS são não aderentes,³ se, de facto, a adesão à CPAP for definida como sendo superior a 4 horas de utilização durante a noite. Dado existir uma relação da resposta à dose entre a adesão à CPAP e vários resultados neurocognitivos e cardiometabólicos,⁴⁻⁶ existe uma necessidade de identificar formas de melhorar a adesão à CPAP.⁷ Várias intervenções envolvendo trabalho relativamente intensivo demonstraram melhorar a adesão à

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Pode a visualização de um vídeo educacional no laboratório de sono, antes de uma polissonografia realizada no laboratório, melhorar a adesão à CPAP em doentes em risco de fraca adesão?

Que conclusão foi alcançada?

► A visualização de um vídeo educacional antes do estudo do sono não conduz a melhores resultados.

Porque vale a pena ler este artigo?

► A melhoria da adesão à CPAP constitui um resultado clinicamente relevante dado existir uma relação dose/resposta entre a adesão à CPAP e vários resultados neurocognitivos e cardiometabólicos.

CPAP. Estas intervenções incluem melhor educação e chamadas telefónicas frequentes,⁸⁻¹⁰ terapia comportamental cognitiva¹¹ e reforço motivacional.¹²⁻¹⁵ Existe uma necessidade de intervenções mais simples, de baixo custo, que possam melhorar a adesão à CPAP. As intervenções iniciais são cruciais, dado os doentes criarem padrões de utilização da CPAP muito cedo no ciclo da ventiloterapia.¹⁶⁻¹⁸ Infelizmente, tentativas para melhorar a adesão à CPAP utilizando intervenções menos demoradas e exigindo menos trabalho via telemedicina conduziram a resultados mistos.¹⁹⁻²¹ Um curto vídeo destinado a otimizar a CPAP constitui uma ferramenta educacional atrativa, tendo em conta que os doentes podem visualizá-lo sem necessidade significativa de intervenção de pessoal, enquanto aguardam no laboratório do sono ou na clínica. Este método educacional foi avaliado em dois pequenos ensaios controlados aleatorizados.^{22,23} Num dos estudos, apesar de as taxas de retorno à clínica do sono terem melhorado com a educação por vídeo, a adesão objetiva à CPAP não esteve disponível na maioria dos doentes.²² No segundo estudo, verificou-se uma tendência no sentido da melhoria da adesão à CPAP no grupo de educação por vídeo.²³

Embora vários fatores sociodemográficos tenham sido associados à fraca adesão à CPAP, ensaios controlados aleatorizados não se centraram em enriquecer as respetivas coortes com esses doentes. O estatuto socioeconómico,^{24,25} a raça, a origem étnica²⁶⁻³⁰ e o facto de os doentes não serem acompanhados por médicos especializados em Medicina do Sono^{28,31,32} estão entre alguns dos fatores associados à adesão à CPAP. Neste contexto, desenhamos um ensaio controlado aleatorizado para testar a hipótese de que, comparativamente

Para citar: Guralnick AS, Balachandran JS, Szutenbach S, et al. Thorax 2017;72:1132-1139.

com os cuidados habituais, a visualização de um vídeo educacional sobre a AOS e a CPAP no laboratório do sono, antes da realização de uma polissonografia (PSG) *split-night* (polissonografia seguida de titulação de CPAP), melhora a adesão à CPAP. O nosso objetivo era recrutar doentes que tivéssemos previamente relatado como estando em risco mais elevado de fraca adesão à CPAP. Estes doentes incluem os encaminhados por médicos sem conhecimentos na área da Medicina do Sono para realização de PSG num centro médico de cuidados terciários urbano, que serve predominantemente uma população minoritária.²⁸

MÉTODOS

Participantes

O principal objetivo do estudo *Sleep Apnea Video Education for CPAP* (SAVE-CPAP) (Educação por Vídeo Sobre Utilização de CPAP na Apneia do Sono) foi avaliar o impacto de um vídeo educacional numa população de doentes em risco acrescido de baixa adesão à CPAP. Realizámos um ensaio controlado aleatorizado, de grupos paralelos e em ocultação para o investigador, comparando a utilização de educação melhorada com recurso a um vídeo educacional aos cuidados habituais. O estudo foi registado em ClinicalTrials.gov (NCT02553694) e foi aprovado pelo Comité de Ética Institucional da Universidade de Chicago (IRB14-0198). Todos os doentes assinaram um consentimento informado.

Entre agosto de 2014 e abril de 2016, todos os doentes adultos encaminhados para o Sleep Disorders Center (Centro de Distúrbios do Sono) da Universidade de Chicago para realização de uma PSG *split-night*, em laboratório, por suspeita de AOS, foram rastreados para determinação de elegibilidade. Os doentes elegíveis tinham de ter idade > 18 anos, terem sido encaminhados para realização de uma PSG *split-night* por um médico não especializado em Medicina do Sono (ou seja, em maior risco de não adesão à CPAP),^{28, 31, 32} um diagnóstico de AOS e terem sido titulados com sucesso com CPAP durante a PSG *split-night*. Os doentes eram excluídos caso tivessem utilizado anteriormente CPAP, se tivessem realizado anteriormente uma PSG, se tivessem consultado anteriormente um médico especialista em Medicina do Sono ou caso não fossem capazes de preparar a CPAP em casa no prazo de 14 dias após a PSG *split-night*. Os critérios de exclusão adicionais eram demência, doente não fluente em inglês, analfabetismo, doente legalmente cego, ausência de diagnóstico de AOS ou ausência de necessidade de titulação de CPAP durante a PSG *split-night* e necessidade de titulação da pressão positiva nas vias aéreas (PAP) a dois níveis ou de suplementação com oxigénio.

Aleatorização

Foi utilizado um gerador de números aleatórios com um tamanho de bloco de quatro para gerar uma sequência semanal de intervenção a ser utilizada pelos técnicos de polissonografia no laboratório do sono. A distribuição semanal foi ocultada dos investigadores. Semanalmente, os doentes foram aleatoriamente selecionados para receberem educação melhorada, que incluía a visualização de um vídeo educacional de 4 minutos sobre a AOS e a CPAP, desenvolvido pela nossa equipa, ou os cuidados habituais, que incluíam receber um panfleto informativo sobre a AOS e a CPAP, desenvolvido pela American Academy of Sleep Medicine (AASM) (Academia Americana da Medicina do Sono).

Procedimentos

Pré-estudo

As características dos doentes na linha basal foram recolhidas na noite de realização da PSG *split-night*. Os doentes preencheram questionários sobre as respetivas informações demográficas, a Escala de Sonolência de Epworth (ESE),³³ a Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D, do inglês *Center for Epidemiologic Studies Depression*)³⁴ e o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI, do inglês *Pittsburgh Sleep Quality Index*).³⁵ As comorbidades foram confirmadas por análise dos registos clínicos eletrónicos (Epic, Verona, Wisconsin, EUA).

Educação melhorada utilizando um vídeo

O guião do vídeo educacional incluía informações destinadas a aumentar os conhecimentos sobre as consequências da AOS grave

não tratada e a importância da adesão à CPAP. Após aleatorização e antes do início da PSG, o técnico de polissonografia responsável pela realização da PSG *split-night* informava o doente sobre qual o grupo para que fora selecionado e iniciava a reprodução do vídeo, que era visualizado pelo doente. Durante o vídeo, o técnico de polissonografia não transmitia quaisquer orientações adicionais ao doente. Adicionalmente, os investigadores não tiveram nenhum contacto com os doentes durante a realização da PSG noturna, no laboratório. O vídeo tinha uma duração de 4 minutos e intitulava-se *Understanding your sleep study and sleep apnea* (Compreender o seu estudo do sono e a apneia). Neste vídeo, uma atriz afro-americana desempenhando o papel de doente conversa com um técnico de polissonografia caucasiano, no laboratório do sono, sobre o processo de realização da PSG, as consequências da AOS grave não tratada e a importância da CPAP. Adicionalmente, uma voz-off e diapositivos de texto descrevem o processo da PSG em maior detalhe, enfatizando a importância da CPAP. Uma cópia do vídeo está disponível *online* como vídeo suplementar.

Cuidados habituais

Panfletos sobre a AOS e a CPAP adquiridos junto da AASM foram entregues aos doentes aleatorizados para receberem cuidados habituais, aquando da chegada ao laboratório do sono, antes do início da PSG (http://www.aasmnet.org/resources/pdf/products/snoringandsleepapnea_web.pdf). Os panfletos educacionais eram entregues aos doentes pelo técnico de polissonografia responsável pela realização da PSG *split-night*. Os investigadores não tiveram nenhum contacto com os doentes durante a realização da PSG noturna, no laboratório.

Polissonografia

Após a intervenção educacional e o preenchimento dos questionários, os doentes eram submetidos a uma PSG *split-night*, de acordo com os cuidados clínicos habituais. Os detalhes dos procedimentos de PSG são indicados no material suplementar disponível *online*.

Pós-estudo

Na manhã seguinte à PSG *split-night*, os doentes recebiam um questionário para preencher, que avaliava a perceção da CPAP. Este questionário não foi validado, tendo sido desenvolvido pelos investigadores para ser utilizado no ensaio clínico SAVE-CPAP.

CPAP em casa

Todas as PSG *split-night* foram analisadas por especialistas em Medicina do Sono no dia útil seguinte. Os doentes recrutados receberam dispositivos automáticos de PAP (APAP) no prazo de 2 semanas após a data de realização da PSG *split-night*. Foram utilizados dois tipos de unidades de APAP e não se verificou nenhuma diferença significativa em termos da distribuição dos dispositivos entre os dois grupos de intervenção ($p = 0,56$). O dispositivo AirSense S10 AutoSet (ResMed) foi utilizado em 64% dos doentes do grupo de educação por vídeo e em 68% dos doentes do grupo de cuidados habituais. O dispositivo System One REMStar 60 Series Auto (Philips Respironics) foi utilizado em 36% dos doentes do grupo de educação por vídeo e em 32% dos doentes do grupo de cuidados habituais. A pressão mínima foi ajustada para 2 a 3 cm H₂O abaixo da pressão ideal e a pressão máxima foi ajustada para 2 a 3 cm H₂O acima da pressão ideal. Os dispositivos de APAP para ventiloterapia doméstica foram entregues aos doentes por terapeutas respiratórios com formação, que passaram 30 a 40 minutos com cada doente a explicar o processo de utilização do dispositivo APAP.

Chamadas telefónicas

Como parte de uma análise exploratória previamente planeada, ambos os grupos foram ainda aleatorizados para receber uma chamada telefónica no dia útil seguinte à realização da PSG *split-night*, quer do médico especialista em Medicina do Sono que tinha interpretado a PSG *split-night*, quer de um funcionário não médico do laboratório do sono. Os médicos especialistas em Medicina do Sono falaram resumidamente sobre os resultados dos estudos do sono e a importância da CPAP e relembrou os doentes das respetivas consultas programadas na clínica do sono.

Os médicos do sono registraram o tempo despendido ao telefone com os doentes. Nas chamadas telefônicas realizadas por pessoal não médico, apenas foram lembradas aos doentes as respetivas consultas programadas na clínica do sono, sem que fossem abordados quaisquer detalhes relativos à PSG ou à CPAP.

Monitorização da adesão à CPAP

No espaço de 2 semanas após a PSG *split-night*, foram entregues aos doentes dispositivos de APAP para CPAP doméstica, fornecidos por fornecedores de equipamentos médicos duráveis. Todos os dispositivos de APAP estavam equipados com *modems* que transmitiam todas as noites dados relativos à adesão para um servidor seguro, permitindo assim a monitorização remota sem necessidade de comparência na clínica. Uma vez decorridos os primeiros 30 dias da ventiloterapia, os dados sobre a adesão à CPAP foram recolhidos junto do servidor seguro por assistentes de investigação com a devida formação. A adesão à CPAP também foi monitorizada por um período adicional de 30 dias após a data da consulta na clínica do sono, independentemente de o doente ter comparecido ou não a essa consulta. Os investigadores foram mantidos em ocultação relativamente às datas programadas para as consultas dos doentes na clínica do sono, independentemente de os doentes terem comparecido ou não a essas consultas.

Taxa de comparência na clínica do sono

As consultas na clínica do sono foram programadas por forma a terem lugar 6 a 8 semanas depois de os doentes terem iniciado a CPAP doméstica. A taxa de comparência nas consultas externas na clínica do sono após a PSG *split-night* foi obtida através dos registos clínicos aproximadamente 2 meses após as datas programadas para as consultas.

Análise da potência

Com base nos dados disponíveis, foi realizado um cálculo do tamanho da amostra *a priori*.^{11, 19, 28} Ensaios controlados aleatorizados relataram um aumento na adesão à CPAP de 2 a 3 horas/noite com várias intervenções comportamentais.^{11, 19} Estimámos o tamanho da amostra necessário para detetar um nível superior a 1 hora/noite de adesão à CPAP durante os primeiros 30 dias de ventiloterapia com educação por vídeo comparativamente aos cuidados habituais. Assumindo um DP de 2,5 horas com base nos nossos dados observacionais *a priori*²⁸ e uma potência de 80%, com um nível de significância bilateral de 0,05, o tamanho da amostra total estimado foi de 208. É importante referir que este ensaio não foi dotado de potência para equivalência ou não inferioridade.

Abordagem estatística

O nosso *endpoint* primário pré-especificado foi a adesão à CPAP não ajustada durante os primeiros 30 dias de ventiloterapia, medida em horas/noite. Os nossos *endpoints* secundários foram a taxa de comparência na clínica do sono e a adesão à CPAP durante os 30 dias seguintes à consulta programada na clínica do sono (independentemente de o doente ter comparecido ou não a essa consulta). Não se verificaram valores em falta no que respeita a estes resultados. Todas as análises foram realizadas com base na intenção de tratar. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos se o valor *p* bilateral fosse < 0,05. As variáveis contínuas são relatadas sob a forma de média (IC de 95%) e foram comparadas utilizando o teste *t* independente para dados distribuídos normalmente e o teste de U de Mann-Whitney não paramétrico para dados não distribuídos normalmente, após confirmação da distribuição de dados utilizando o teste de Shapiro-Wilk de normalidade. As variáveis categóricas foram comparadas empregando o teste de χ^2 . Como análise exploratória, também comparámos o impacto de uma chamada telefónica efetuada por um médico especialista em Medicina do Sono ou um funcionário não médico do laboratório do sono sobre a adesão à CPAP e a taxa de comparência na clínica. As análises estatísticas foram efetuadas utilizando o IBM SPSS Statistics V.22.

RESULTADOS

Um total de 3317 doentes adultos foi encaminhado para o laboratório do sono entre agosto de 2014 e abril de 2016 por suspeita

de AOS. Destes, 1183 cumpriram os nossos critérios de elegibilidade e 509 consentiram em participar no estudo. No entanto, 297 não foram incluídos por não terem sido submetidos a titulação de CPAP durante a PSG devido ao facto de não terem AOS ou de terem AOS ligeira. Outros motivos para a não inclusão foram a incapacidade para preparar a CPAP doméstica de forma atempada ou a necessidade de titulação de PAP binível. Por conseguinte, foram aleatorizados 212 doentes: 99 para educação por vídeo e 113 para cuidados habituais (ver a figura 1).

O grupo aleatorizado para educação por vídeo era ligeiramente mais velho do que o grupo de cuidados habituais. Mais de metade dos doentes eram mulheres, 60% eram negros não hispânicos e 6% eram hispânicos. Os sintomas relacionados com a AOS foram semelhantes entre os dois grupos. Outros dados sociodemográficos encontram-se resumidos no quadro 1. A prevalência de comorbilidades obtida a partir de registos clínicos eletrónicos é resumida no quadro 2. A diabetes e a doença cardíaca coronária revelaram-se mais prevalentes no grupo de educação por vídeo. Os dados de PSG na linha basal são apresentados no quadro 3. No geral, a coorte tinha AOS moderada a grave. As pontuações no Índice de Apneia-Hipopneia (IAH) e no Índice de Dessaturação de Oxigénio revelaram-se mais elevadas no grupo de educação por vídeo. Os valores de ajuste de pressão mínima e máxima nos dispositivos de APAP doméstica foram semelhantes entre os dois grupos. Outras variáveis relacionadas com a PSG são resumidas no quadro 3.

Endpoint primário

Não se verificou nenhuma diferença significativa na adesão à CPAP, definida como a utilização de CPAP noturna média, nas pressões prescritas durante os primeiros 30 dias de ventiloterapia, entre o grupo de educação por vídeo (3,3, IC de 95%, 2,8 a 3,8 horas/dia) e o grupo de cuidados habituais (3,5, IC de 95%, 3,1 a 4,0 horas/dia; *p* = 0,44). Embora o grupo de cuidados habituais tivesse utilizado CPAP em mais dias do que o grupo de educação por vídeo (21,5, IC de 95%, 19,8 a 23,2 dias *versus* 18,7, IC de 95%, 16,6 a 20,9 dias; *p* = 0,045), a percentagem de dias em que a CPAP foi utilizada por mais de 4 horas por noite não diferiu entre os dois grupos (*p* = 0,58). As unidades de APAP trataram eficazmente a AOS, conforme demonstrado pela baixa IAH residual e a baixa fuga na máscara (quadro 4). Numa análise de covariância *post-hoc*, não se verificou nenhuma diferença significativa em termos de adesão à CPAP entre os dois grupos após ajuste para idade, origem do encaminhamento e IAH na linha basal.

Análises secundárias

Não se observou nenhuma diferença significativa entre grupos em termos de comparência às consultas na clínica do sono (54% no grupo de educação por vídeo *versus* 59% no grupo de cuidados habituais; *p* = 0,41). Monitorizámos a adesão à CPAP durante os 30 dias seguintes à data da consulta na clínica do sono. Para os doentes que não compareceram à consulta na clínica do sono, utilizámos a data da referida consulta como data de início do período de 30 dias pós-consulta na clínica do sono. Não se observou nenhuma diferença significativa em termos da utilização de CPAP noturna média entre os dois grupos. O grupo de educação por vídeo utilizou CPAP por 2,9 horas/noite (IC de 95%, 2,4 a 3,5 horas/noite) *versus* 3,4 horas/noite (IC de 95%, 2,9 a 3,9 horas/noite) no grupo de cuidados habituais (*p* = 0,71).

Análises exploratórias

No grupo de educação por vídeo, 51 doentes foram aleatorizados para receberem uma chamada telefónica de um médico especialista em Medicina do Sono e 48 foram aleatorizados para receberem uma chamada telefónica de um elemento do pessoal. No grupo de cuidados habituais, 62 doentes foram aleatorizados para receberem uma chamada telefónica de um médico especialista em medicina do Sono e 51 foram aleatorizados para receberem uma chamada telefónica de um elemento do pessoal. Em termos do tempo gasto ao telefone com os doentes pelos médicos especialistas em Medicina do Sono, não se observou nenhuma diferença entre grupos (educação por vídeo, 4,8 minutos, IC de 95%, 4,1 a 5,6 minutos; *versus* cuidados habituais, 4,8 minutos, IC de 95%, 4,0 a 5,5 minutos; *p* = 0,9). Conforme resu-

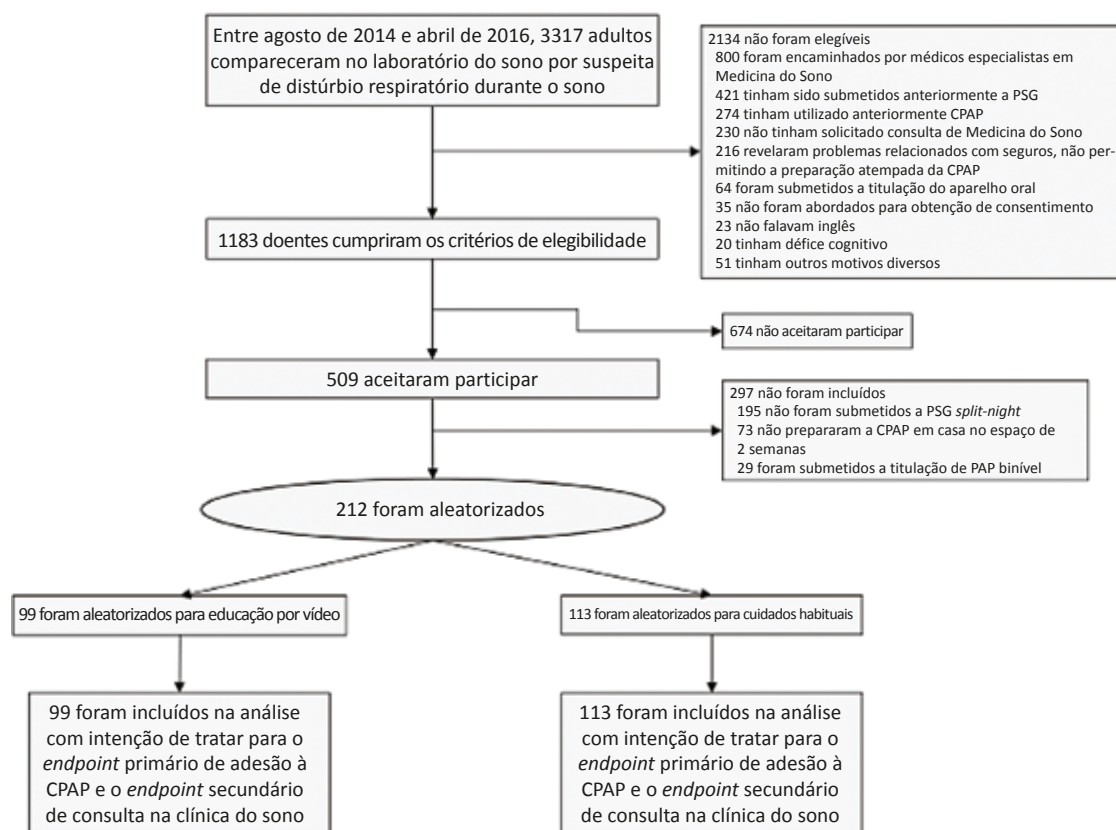


Figura 1 Fluxograma de participantes no ensaio *Sleep Apnea Video Education for CPAP*. PAP, pressão positiva nas vias aéreas; PSG, polissonografia.

mido no quadro 1 suplementar disponível [online](#), não se observou nenhuma diferença significativa em termos de adesão à CPAP ou da taxa de comparência na clínica do sono entre os quatro grupos. Também não se verificou nenhuma diferença significativa entre grupos em termos da percepção por parte dos doentes de várias questões relacionadas com a possibilidade de estarem a ponderar ou não utilizar CPAP e se planeavam comparecer à consulta na clínica do sono (consultar o quadro 2 suplementar disponível [online](#)).

Numa análise *post-hoc* univariada não aleatorizada e não ajustada, explorámos se existia uma melhoria na adesão à CPAP nos 30 dias após a consulta nos doentes que compareceram à consulta na clínica do sono. Dos 212 doentes, 120 (57%) compareceram à consulta na clínica do sono. Nestes doentes, a adesão à CPAP entre os primeiros 30 dias de terapia e os 30 dias após a consulta na clínica do sono não revelou alterações (3,9, IC de 95%, 3,4 a 4,3 horas/noite *versus* 3,9, IC de 95%, 3,4 a 4,3 horas/noite; $p = 0,9$). Estes doentes também relataram melhoria sintomática. A pontuação na ESE diminuiu em média 2 pontos (IC de 95%, 1,3 a 2,7; $p < 0,001$) e a pontuação na CES-D diminuiu em média 3,4 pontos (IC de 95%, 2,2 a 4,6; $p < 0,001$). Em contraste, nos 92 doentes (43%) que não compareceram à consulta na clínica do sono, a adesão à CPAP piorou nos 30 dias após a data programada da consulta comparativamente com os primeiros 30 dias de ventiloterapia (3,0 horas/noite, IC de 95%, 2,5 a 3,5 *versus* 2,2 horas/noite, IC de 95%, 1,7 a 2,8 horas/noite; $p = 0,001$).

Também examinámos a associação entre a adesão à CPAP, o nível de escolaridade e a raça na nossa coorte (ver a figura 2). Em doentes que indicaram ter menos de 4 anos de ensino superior, não se verificou nenhuma diferença significativa em termos de adesão à CPAP entre negros e não negros. Em contraste, em doentes que indicaram ter 4 ou mais anos de ensino superior, a adesão à CPAP foi significativamente menor em negros. Para explorar mais aprofundadamente os fatores associados à adesão à CPAP ao fim de 30 dias, realizámos um modelo de regressão linear *post-hoc* que incluiu toda a coorte ($n = 212$). As variáveis introduzidas no modelo foram selecionadas com base em estudos anteriores e plausibilidade biológica e incluíram idade, sexo, raça (negra ou não), anos de frequência do ensino superior (frequência do ensino superior ≥ 4 anos ou mais *versus* frequência < 4 anos), índice de massa corporal, pontuação na ESE, pontuação na CES-D, duração habitual do sono derivada do questionário PSQI, queixas de dificuldade em adormecer ou manter o sono, IAH, tipo de

máscara, fuga na máscara (fuga elevada ou não) e a resposta à questão seguinte obtida na manhã após a PSG *split-night*: «Planeio utilizar a CPAP praticamente todas as noites». A resposta a esta questão foi categorizada como «concordo vivamente ou concordo» ou «discordo ou discordo vivamente». As únicas variáveis independentemente associadas à adesão à CPAP foram o número de anos de frequência do ensino superior e a resposta à questão relativa à probabilidade de utilização de CPAP. Comparativamente com os doentes com menos de 4 anos de ensino superior, os que frequentaram o ensino superior por quatro ou mais anos revelaram um aumento ajustado de adesão à CPAP de 1,0 hora/noite (IC de 95%, 0,3 a 1,7 horas/noite; $p = 0,006$). Após ajuste para outros confundidores, os que discordaram ou discordaram fortemente da declaração «Planeio utilizar a CPAP praticamente todas as noites» utilizaram CPAP menos 1,4 horas por noite (IC de 95%, 0,03 a 1,9 horas/noite; $p = 0,044$). Após ajuste para outros confundidores, a raça não revelou estar significativamente associada à adesão à CPAP ($p = 0,35$). Adicionalmente, o termo de interação raça/nível de escolaridade não foi significativo ($p = 0,66$ para interação).

DISCUSSÃO

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este estudo é o primeiro ensaio controlado aleatorizado a avaliar o impacto de um vídeo educacional sobre a adesão à CPAP numa população de doentes em risco acrescido de fraca adesão. Demonstrámos que, comparativamente com os cuidados habituais, a visualização de um curto vídeo educacional antes do estudo do sono não leva a melhores resultados. Adicionalmente, uma conversa telefónica entre o doente e o médico especialista em Medicina do Sono, após o estudo do sono, não teve qualquer influência sobre nenhum dos resultados. O nosso estudo mostra que uma intervenção simples como o nosso breve vídeo educacional não é suficiente para melhorar um comportamento complexo como a adesão à CPAP, em particular numa população de doentes em risco acrescido de não adesão à CPAP. De facto, ensaios controlados aleatorizados que demonstraram uma melhoria significativa na adesão à CPAP, envolveram intervenções comportamentais mais complexas e mais intensas do que a nossa, como: educação rigorosa acrescida de chamadas telefónicas frequentes,⁸⁻¹⁰ terapia comportamental cognitiva¹¹ e reforço motivacional.¹²⁻¹⁵ Apesar da comprovada eficácia das mesmas, estas intervenções comportamentais não têm sido amplamente implementadas na prática clínica. Pressupomos que a falta de implementação destas intervenções

Quadro 1 Características descritivas na linha basal dos grupos de educação por vídeo e de cuidados habituais

Dados demográficos	Educação por vídeo (n = 99)	Cuidados habituais (n = 113)
Idade, anos	54,1 (51,7 a 56,5)	50,3 (47,9 a 52,7)
Mulheres, n (%)	57 (57,6)	60 (53,1)
Raça/grupo étnico comunicado pelo próprio, n (%)		
Negra	60 (60,6)	68 (60,2)
Caucasiana	27 (27,3)	35 (31,0)
Hispanica	6 (6,1)	7 (6,2)
Outra	6 (6,0)	3 (2,6)
Índice de massa corporal, kg/m ²	37,7 (35,9 a 39,5)	39,5 (37,8 a 41,3)
Estado civil, n (%)		
Casado(a)	45 (45,5)	50 (44,2)
Solteiro(a)	28 (28,3)	47 (41,6)
Viúvo(a)	10 (10,1)	3 (2,7)
Divorciado(a)	16 (16,1)	13 (11,5)
Anos de frequência do ensino superior (≥ 4 anos), n (%)	40 (40,4)	44 (39)
Origem da referência, n (%)		
Cuidados primários	37 (37,4)	65 (57,5)
Anestesiologia	17 (17,2)	17 (15,0)
Cardiologia	9 (9,1)	4 (3,5)
Pneumologia	7 (7,1)	2 (1,8)
Otorrinolaringologia	8 (8,1)	2 (1,8)
Outra	21 (21,1)	23 (20,4)
Entidade seguradora, n (%)		
Seguradora privada	53 (53,5)	62 (54,9)
Medicare	25 (25,3)	25 (22,1)
Medicaid	21 (21,2)	26 (23,0)
Sintomas, n (%)		
Ronco alto	76 (76,8)	93 (82,3)
Sonolência diurna excessiva	49 (49,5)	60 (53,1)
Asfixia noturna	29 (29,3)	27 (23,9)
Apneias testemunhadas	27 (27,3)	29 (25,7)
Sono não reparador	37 (37,4)	45 (39,8)
Fadiga diurna	58 (58,6)	63 (55,8)
Cefaleias matinais	22 (22,2)	27 (23,9)
Dificuldade em adormecer	42 (42,4)	49 (43,4)
Dificuldade em manter o sono	48 (48,5)	47 (41,6)
Pontuação na Escala de Sonolência de Epworth	10,7 (9,5 a 11,8)	9,9 (9,0 a 10,7)
Pontuação na Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos	13,9 (11,7 a 16,1)	13,9 (11,2 a 14,8)
Pontuação no Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI)	9,2 (8,3 a 10,1)	9,7 (8,9 a 10,4)
Duração do sono autoestimada, *horas	5,8 (5,5 a 6,2)	5,8 (5,6 a 6,1)

Os valores representam médias (IC de 95%) ou percentagens.

*Derivado do PSQI.

comportamentais está, provavelmente, relacionada com a limitação de recursos com que se depara a maioria das unidades clínicas. Continua também a não ser claro se estas intervenções comportamentais são eficazes se implementadas em doentes em risco elevado de fraca adesão à CPAP.

Embora nós e outros tenhamos relatado anteriormente que a adesão à CPAP é significativamente mais baixa em pessoas de raça negra,²⁶⁻²⁸ no presente estudo, a raça não demonstrou estar independentemente associada à adesão à CPAP após ajuste para outras covariáveis importantes, como os anos autocomunicados de frequência do ensino superior. Numa análise de um pequeno subgrupo, apenas conseguimos identificar duas variáveis que podiam estar significativamente associadas à fraca adesão à CPAP: menos de 4 anos de frequência do ensino superior e a resposta a uma questão simples relacionada com a probabilidade de utilização de CPAP. Bakker *et al.*²⁹ também verificaram que a baixa adesão à CPAP estava associada ao nível de escolaridade e ao estatuto socioeconómico, não à raça nem à origem étnica. De forma semelhante aos nossos achados, estudos anteriores relataram que a experiência dos doentes com a CPAP e os seus benefícios percecionados logo após a primeira noite de titulação de CPAP constituem fatores importantes na determinação da adesão a longo prazo.^{36, 37} Designadamente, Lewis *et al.*³⁶ demonstraram que numa pequena coorte de homens predominantemente caucasianos, uma

Quadro 2 Comorbilidades nos grupos de educação por vídeo e de cuidados habituais

Comorbilidades	Educação por vídeo (n = 99)	Cuidados habituais (n = 113)
Hipertensão, n (%)	63 (63,6)	70 (61,9)
Diabetes, n (%)	34 (34,3)	23 (20,4)
Asma, n (%)	16 (16,2)	14 (12,4)
Alergias nasais, n (%)	35 (35,4)	38 (33,6)
Doença de refluxo gastroesofágico, n (%)	36 (36,4)	43 (38,1)
DPOC, n (%)	3 (3,0)	4 (3,5)
Insuficiência cardíaca, n (%)	7 (7,1)	9 (8,0)
Doença cardíaca coronária, n (%)	12 (12,1)	3 (2,7)
Fibrilhação auricular, n (%)	6 (6,1)	2 (1,8)
Dislipidemia, n (%)	30 (30,3)	37 (32,7)
AVC, n (%)	6 (6,1)	3 (2,7)
Depressão, n (%)	17 (17,2)	24 (21,2)

única questão na manhã seguinte à titulação de CPAP permite prever a adesão à CPAP. O nosso estudo confirma os achados de Lewis *et al* numa coorte maior e mais diversa, na qual mais de metade dos doentes eram mulheres e dois terços pertenciam a minorias. As intervenções iniciais destinadas a melhorar a adesão à CPAP são cruciais, pois os doentes estabelecem padrões de utilização da CPAP muito cedo no ciclo da ventiloterapia.¹⁶⁻¹⁸ Por conseguinte, podem ser clinicamente úteis questionários simples concebidos para identificar doentes em maior risco de fraca adesão à CPAP. No contexto da medicina personalizada, a identificação precoce de doentes em risco de não adesão à CPAP pode conduzir a uma aplicação mais estratégica de intervenções comportamentais rigorosas nesta população de doentes específica, reduzindo assim a carga de trabalho e o ônus para o pessoal.

Dois estudos anteriores que utilizaram educação por vídeo relataram resultados positivos. No entanto, num dos estudos, a adesão objetiva à CPAP não estava disponível numa grande percentagem de doentes.²² Num outro estudo de pequenas dimensões, verificou-se uma tendência no sentido da melhoria da adesão à CPAP no grupo de educação por vídeo.²³ Apesar do maior tamanho da nossa amostra e da disponibilidade de dados sobre a adesão à CPAP em todos os doentes inscritos, não nos foi possível demonstrar qualquer melhoria nos resultados com um vídeo educacional. Isto pode, em parte, estar relacionado com o facto de termos focado a nossa atenção em doentes em alto risco de não adesão à CPAP.

O nosso laboratório do sono permite o encaminhamento de doentes para PSG no laboratório e o início da CPAP em casa, sem consulta prévia, junto de um especialista em Medicina do Sono.^{19, 28} É importante mencionar que os doentes não serem observados por um especialista em Medicina do Sono foi associado a fraca adesão à CPAP em vários estudos observacionais.^{28, 31, 32} Em contraste, dois ensaios multicêntricos controlados e aleatorizados australianos

Quadro 3 Dados polissonográficos nos grupos de educação por vídeo e de cuidados habituais

Variáveis polissonográficas	Educação por vídeo (n = 99)	Cuidados habituais (n = 113)
IAH pré-tratamento	42 (37 a 47)	50 (45 a 56)
IDO 3% pré-tratamento	33 (29 a 38)	42 (36 a 48)
IDO 4% pré-tratamento	20 (16 a 24)	28 (23 a 33)
T90 pré-tratamento, min.	13 (9 a 18)	17 (13 a 22)
Nadir de SpO ₂ pré-tratamento, %	82 (80 a 83)	80 (79 a 82)
Índice de estimulação pré-tratamento	37,8 (33,1 a 42,4)	42,2 (36,5 a 48,0)
Índice de estimulação durante titulação de CPAP	16,7 (14,4 a 19,1)	16,4 (14,5 a 18,2)
Eficiência do sono pré-tratamento, %	77 (73 a 80)	74 (71 a 77)
Eficiência do sono durante titulação de CPAP, %	83 (80 a 85)	83 (81 a 86)
Tipo de máscara		
Máscara nasal, n (%)	58 (58,6)	66 (58,4)
Almofadas nasais, n (%)	18 (18,2)	21 (18,6)
Máscara oronasal, n (%)	23 (23,2)	26 (23,0)
Pressão mínima de Auto-PAP, cm H ₂ O	7,4 (7,0 a 7,9)	7,7 (7,3 a 8,1)
Pressão máxima de Auto-PAP, cm H ₂ O	13,0 (12,4 a 13,6)	13,6 (13,1 a 14,0)

Dados relatados como médias (IC de 95%) ou percentagens.

IAH, Índice de Apneia-Hipopneia; Auto-PAP, pressão positiva nas vias aéreas autoajustável; IDO, Índice de Dessaturação de Oxigénio; T90, duração do sono em minutos abaixo de 90% de saturação de oxigénio.

Quadro 4 Endpoints primário e secundários

Resultados	Educação por vídeo (n = 99)	Cuidados habituais (n = 113)	Valor p
Adesão à CPAP nos primeiros 30 dias			
Utilização média diária de CPAP, horas/noite	3,3 (2,8 a 3,8)	3,5 (3,1 a 4,0)	0,44
Número de dias de utilização	18,7 (16,6 a 20,9)	21,5 (19,8 a 23,2)	0,045
Porcentagem de dias com mais de 4 horas de utilização	44,5 (37,4 a 51,5)	47,1 (40,7 a 53,6)	0,58
Porcentagem de doentes que cumpriram critérios CMS de adesão, n (%)	32 (32,3)	36 (31,9)	1,0
IAH residual	2,9 (2,2 a 3,7)	2,6 (2,1 a 3,0)	0,39
Elevada fuga na máscara, n (%)*	8 (8,4)	12 (10,4)	0,67
Porcentagem de doentes que compareceu na consulta na clínica do sono, n (%)	54 (54)	67 (59)	0,41
Adesão à CPAP nos 30 dias seguintes à consulta na clínica do sono			
Utilização média diária de CPAP, horas/noite	2,9 (2,4 a 3,5)	3,4 (2,9 a 3,9)	0,71
Número de dias de utilização	15,0 (12,7 a 17,6)	21,6 (15,1 a 28,0)	0,08
Porcentagem de dias com mais de 4 horas de utilização	39,4 (31,8 a 47,0)	45,2 (38,0 a 52,3)	0,24
Porcentagem de doentes que cumpriram critérios CMS de adesão, n (%)	31 (31,3)	44 (38,9)	0,46
IAH residual	2,2 (1,6 a 2,8)	2,5 (2,0 a 3,1)	0,45
Elevada fuga na máscara, n (%)*	10 (10,1)	5 (4,4)	0,11

Dados relatados como médias (IC de 95%) ou percentagens.

* A fuga elevada foi definida como sendo superior ao 95.º percentil acima de 24 l/min. para dispositivos ResMed com almofadas nasais/máscara nasal ou 36 l/min. para máscara oronasal. Para dispositivos Philips Respironics considerámos mais de 5 minutos de fuga grande como correspondendo a fuga elevada.

IAH, Índice de Apneia-Hipoapneia; CMS, Centers for Medicare and Medicaid Services.

demonstraram níveis similares de adesão à CPAP quando os doentes eram acompanhados por especialistas em Medicina do Sono ou por prestadores de cuidados primários³⁸ ou enfermeiros,³⁹ embora nestes ensaios os prestadores de cuidados primários e enfermeiros tenham recebido níveis significativos de formação no tratamento da AOS e utilização de CPAP ou possuísem vasta experiência clínica.³⁸ Acreditamos que o nosso estudo pode refletir melhor as condições existentes no mundo real, em que médicos sem formação na Medicina do Sono, encaminham rotineiramente doentes para laboratórios do sono sem receberem previamente formação sobre o diagnóstico de AOS e respetivo tratamento, como era o caso dos profissionais de saúde envolvidos nos dois ensaios clínicos australianos.^{38, 39}

O nosso estudo apresenta diversas limitações. O nosso ensaio não foi dotado de potência para equivalência ou não inferioridade. Como tal, é possível um erro do tipo II e, consequentemente, não podemos alegar que as intervenções são iguais. Mais especificamente, não podemos excluir a possibilidade de alguns dos nossos doentes selecionados para os cuidados habituais terem accedido a materiais educacionais disponíveis *online* fora do contexto do ensaio clínico. Adicionalmente, o nosso estudo não foi dotado de potência apropriada para os resultados exploratórios. Apesar de apenas 43% dos doentes elegíveis terem aceitado participar no ensaio, as características na linha basal eram similares entre grupos. Além disso, o *endpoint* primário permaneceu insignificante mesmo após ajuste para IAH, idade e origem do encaminhamento na linha basal. A natureza aberta do nosso estudo pode ter aumentado o risco de enviesamento. Escolhemos resultados objetivos como adesão à CPAP e taxas de comparência na clínica do sono de modo a minimizar o enviesamento. Embora o nosso esquema de aleatorização tenha consistido em atribuição semanal, em vez de indivi-

dual, para os dois grupos, os médicos especialistas em Medicina do Sono, foram mantidos em ocultação relativamente à atribuição semanal. A nossa coorte consistiu numa população predominantemente minoritária, tratada num centro médico terciário citadino e, por conseguinte, é possível que os nossos achados não possam ser generalizados. Mas é precisamente este grupo de doentes que apresenta um maior risco de não adesão à CPAP. Não padronizámos o teor da conversa telefónica entre os médicos especialistas em Medicina do Sono e os doentes. É certamente possível que a eficácia da breve conversa telefónica possa ter sido afetada pela capacidade de comunicação do médico. No entanto, o nosso objetivo foi desenhar um ensaio clínico pragmático que refletisse a prática clínica de rotina. Embora o nosso *endpoint* primário de adesão à CPAP ao fim de 30 dias seja relativamente curto comparativamente com outros estudos, o nosso *endpoint* secundário foi a adesão à CPAP durante os 30 dias seguintes à data da consulta na clínica do sono. É importante mencionar que foi demonstrado que os padrões iniciais de utilização de CPAP estão fortemente correlacionados com a adesão à CPAP a longo prazo.¹⁶⁻¹⁸ Refira-se que a consulta na clínica do sono foi programada para ter lugar aproximadamente 6 a 8 semanas após o início da CPAP. Consequentemente, a adesão à CPAP durante os 30 dias seguintes à data da consulta na clínica do sono reflete a adesão à CPAP durante o terceiro mês de ventiloterapia. É de salientar que monitorizámos remotamente a adesão à CPAP utilizando tecnologia de *modem* moderna integrada nas unidades de CPAP e, por isso, não tivemos dados em falta, o que reforça os nossos achados. Por último, a nossa intervenção teve lugar no contexto de uma consulta clínica no laboratório do sono, não em casa. Futuros estudos destinados a promover a adesão à CPAP devem explorar intervenções educacionais e motivacionais multidimen-

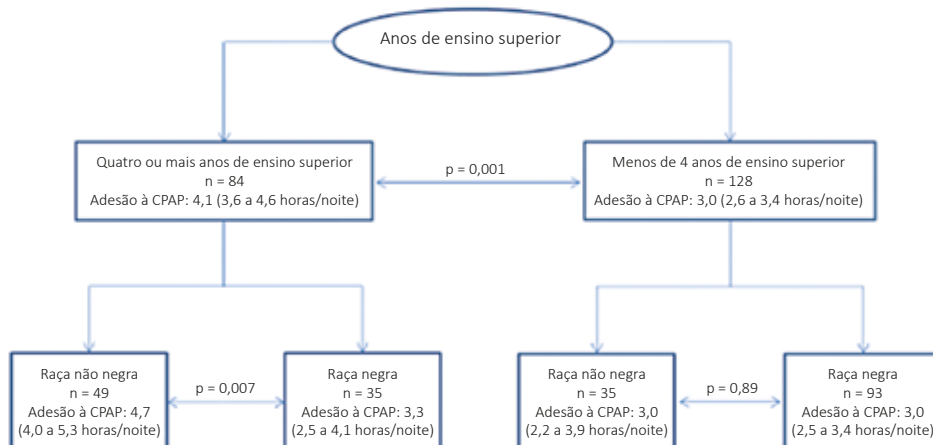


Figura 2 Adesão à CPAP ao fim de 30 dias não ajustada com base no número de anos de frequência do ensino superior e na raça. Valores relatados como médias (IC de 95%).

sionais que tenham lugar no laboratório do sono combinadas com intervenções a nível doméstico recorrendo a tecnologia digital.

Em resumo, o nosso estudo demonstra que numa população de doentes em risco acrescido de fraca adesão à CPAP, um breve vídeo educacional não melhora a adesão à CPAP nem a taxa de comparação a consultas na clínica do sono. O nosso ensaio enfatiza a necessidade de mais ensaios controlados aleatorizados desenhados para testar a eficácia previamente relatada de intervenções comportamentais em populações de doentes em risco. Em última análise, a melhoria da adesão à CPAP constitui um resultado clinicamente relevante tendo em conta que existe uma relação da resposta à dose entre a adesão à CPAP e vários resultados neurocognitivos e cardiometabólicos.

Agradecimentos Os autores desejam agradecer aos técnicos do sono do Centro de Distúrbios do Sono da Universidade de Chicago. Os autores também são gratos a Mark Saathoff, Lisa Spampinato e Deborah X Guzman-Buchness por fornecerem os seus conhecimentos no desenvolvimento do vídeo educacional. Os autores também gostariam de agradecer à Faculdade de Pesquisa e Experiência em Pesquisa da Pritzker (PSOMER) e aos alunos Maria Espinosa e Ana Lucia Fuentes pela sua colaboração precoce neste projeto.

Contribuições JSB, BM, ASG e VMA projetaram o estudo. SS, KA, LE e MM recolheram os dados. BM, ASG, JSB, VMA e JMF participaram na gestão de dados, análises, interpretação e preparação do manuscrito. BM supervisionou todas as análises e assumiu total responsabilidade pelo trabalho como um todo, incluindo o desenho do estudo, o acesso aos dados e a decisão de submeter e publicar o manuscrito. Todos os autores aprovaram este manuscrito na sua forma final.

Conflito de interesses ASG, JSB, SS, KA, LE, MM e JMF não têm conflitos de interesse a serem declarados. VMA, JMF e BM recebem apoio dos National Institutes of Health Grant R25HL116372-03. BM é apoiado em parte pelos National Institutes of Health Grant R01HL119161. Ele também recebeu honorários da Zephyr Medical Technologies e colaborou no conselho consultivo da Itamar Medical. Nenhum dos interesses concorrentes está relacionado ao conteúdo da pesquisa submetida.

Aprovação ética Comité da University of Chicago's Institutional.

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

- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310-8.
- Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011;15:343-56.
- Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:173-8.
- Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007;30:711-9.
- Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, et al. Effect of Positive Airway pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary artery disease patients with Nonsevere Obstructive Sleep Apnea: the RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:613-20.
- Marin JM, Agustí A, Villar J, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-76.
- Mokhlesi B, Ayas NT. Cardiovascular events in Obstructive Sleep Apnea - Can CPAP Therapy SAVE lives? *N Engl J Med* 2016;375:994-6.
- Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, et al. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1096-100.
- Bouloukaki I, Giannadaki K, Mermigkis C, et al. Intensive versus standard followup to improve continuous positive airway pressure compliance. *Eur Respir J* 2014;44:1262-74.
- Sedlitz K, Leseux L, Pontier S, et al. Efficiency of a phone coaching program on adherence to continuous positive airway pressure in sleep apnea hypopnea syndrome: a randomized trial. *BMC Pulm Med* 2015;15:102.
- Richards D, Bartlett DJ, Wong K, et al. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. *Sleep* 2007;30:635-40.
- Aloia MS, Smith K, Arnedt JT, et al. Brief behavioral therapies reduce early positive airway pressure discontinuation rates in sleep apnea syndrome: preliminary findings. *Behav Sleep Med* 2007;5:89-104.
- Olsen S, Smith SS, Oei TP, et al. Motivational interviewing (MINT) improves continuous positive airway pressure (CPAP) acceptance and adherence: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:151-63.
- Lai AYK, Fong DYT, Lam JCM, et al. The efficacy of a brief motivational enhancement education program on CPAP adherence in OSA: a randomized controlled trial. *Chest* 2014;146:600-10.
- Bakker JP, Wang R, Weng J, et al. Motivational enhancement for increasing adherence to CPAP: a Randomized Controlled Trial. *Chest* 2016;150:337-45.
- Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, et al. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep* 2007;30:320-4.
- Chai-Coetzer CL, Luo YM, Antic NA, et al. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease in the SAVE study. *Sleep* 2013;36:1929-37.
- Aloia MS, Arnedt JT, Stanchina M, et al. How early in treatment is PAP adherence established? revisiting night-to-night variability. *Behav Sleep Med* 2007;5:229-40.
- Sparrow D, Aloia M, Demolles DA, et al. A telemedicine intervention to improve adherence to continuous positive airway pressure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2010;65:1061-6.
- Isetta V, Negrin MA, Monasterio C, et al. A Bayesian cost-effectiveness analysis of a telemedicine-based strategy for the management of sleep apnoea: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:1054-61.
- Mendelson M, Vivodtzev I, Tamisier R, et al. CPAP treatment supported by telemedicine does not improve blood pressure in high cardiovascular risk OSA patients: a randomized, controlled trial. *Sleep* 2014;37:1863-70.
- Jean Wiese H, Boethel C, Phillips B, et al. CPAP compliance: video education may help. *Sleep Med* 2005;6:171-4.
- Basoglu OK, Midilli M, Midilli R, et al. Adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome: effect of visual education. *Sleep Breath* 2012;16:1193-200.
- Platt AB, Field SH, Asch DA, et al. Neighborhood of residence is associated with daily adherence to CPAP therapy. *Sleep* 2009;32:799-806.
- Simon-Tuval T, Reuveni H, Greenberg-Dotan S, et al. Low socioeconomic status is a risk factor for CPAP acceptance among adult OSAS patients requiring treatment. *Sleep* 2009;32:545-52.
- Billings ME, Auckley D, Benca R, et al. Race and residential socioeconomic status as predictors of CPAP adherence. *Sleep* 2011;34:1653-8.
- Joo MJ, Herdgen J. Sleep apnea in an urban public hospital: assessment of severity and treatment adherence. *J Clin Sleep Med* 2007;3:285-8.
- Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, et al. The impact of sleep consultation prior to a diagnostic polysomnogram on continuous positive airway pressure adherence. *Chest* 2012;141:51-7.
- Bakker JP, O'Keefe KM, Neill AM, et al. Ethnic disparities in CPAP adherence in New Zealand: effects of socioeconomic status, health literacy and self-efficacy. *Sleep* 2011;34:1595-603.
- Wallace DM, Shafazand S, Aloia MS, et al. The association of age, insomnia, and self-efficacy with continuous positive airway pressure adherence in black, white, and Hispanic US Veterans. *J Clin Sleep Med* 2013;9:885-95.
- Parthasarathy S, Haynes PL, Budhiraja R, et al. A national survey of the effect of sleep medicine specialists and american academy of Sleep Medicine Accreditation on management of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;2:133-42.
- Parthasarathy S, Subramanian S, Quan SF. A multicenter prospective comparative effectiveness study of the effect of physician certification and center accreditation on patient-centered outcomes in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014;10:240-9.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- Radloff LS. The CES-D Scale: a Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas.* 1977;1:385-401.
- Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
- Lewis KE, Seale L, Bartlett IE, et al. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27:134-8.
- Balachandran JS, Yu X, Wroblewski K, et al. A brief survey of patients' first impression after CPAP titration predicts future CPAP adherence: a pilot study. *J Clin Sleep Med* 2013;9:199-205.
- Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, et al. Primary care vs specialist sleep center management of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness and quality of life: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:997-1004.
- Antic NA, Buchan C, Esterman A, et al. A randomized controlled trial of nurse-led care for symptomatic moderate-severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:501-8.

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:

Twitter: @BMJOpen_Resp Facebook: /bmjopen.respiratory

Submit your paper
bmjopenrespres.bmj.com

ARTIGO ORIGINAL

Um estudo de coorte prospectivo, de base populacional, sobre a influência das infecções das vias aéreas no início de vida na função pulmonar e na asma em idade escolar

Evelien R van Meel,^{1,2,3} Herman T den Dekker,^{1,2,3} Niels J Elbert,^{1,4} Pauline W Jansen,^{5,6} Henriëtte A Moll,⁷ Irwin K Reiss,⁸ Johan C de Jongste,² Vincent W V Jaddoe,^{1,3,7} Liesbeth Duijts^{2,3,8}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210149>).

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

Correspondência para

Dr Liesbeth Duijts, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam 3000 CB, The Netherlands; l. duijts@erasmusmc.nl

Recebido a 16 de fevereiro de 2017

Revisto a 27 de setembro de 2017

Aceite a 9 de outubro de 2017
Publicado primeiro online a 3 de novembro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211104>

RESUMO

Contexto As infecções das vias aéreas no início de vida podem ter influência na obstrução das vias aéreas e aumentar o risco de asma posteriormente. No entanto, os resultados de estudos anteriores são inconsistentes.

Objetivo Examinamos a associação entre as infecções das vias aéreas no início de vida e a função pulmonar e a asma em crianças em idade escolar.

Métodos Este estudo em 5197 crianças nascidas entre abril de 2002 e janeiro de 2006 estava integrado num estudo de coorte prospectivo, de base populacional. As informações sobre as infecções das vias aéreas superiores e inferiores, com necessidade de assistência médica até aos 6 anos de idade (classificadas em ≤ 3 e $>3-6$ anos), foram obtidas através de questionários anuais. As medições espirométricas e a asma clinicamente diagnosticada foram avaliadas aos 10 anos de idade.

Resultados As infecções das vias aéreas superiores não foram associadas a evoluções clínicas respiratórias adversas. Em comparação com crianças sem infecções das vias aéreas inferiores com ≤ 3 anos, as crianças com infecções das vias aéreas inferiores com ≤ 3 anos apresentavam valores mais baixos de FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, fluxo expiratório forçado a 75% da FVC (FEF₇₅) (score Z (IC de 95%): variação entre -0,22 (-0,31 a -0,12) e -0,12 (-0,21 a -0,03)) e um risco acrescido de asma (RP (IC de 95%): 1,79 (1,19 a 2,59)). As crianças com infecções das vias aéreas inferiores com $>3-6$ anos apresentavam apenas um risco acrescido de asma (3,53 (2,37 a 5,17)). Os resultados não foram mediados por uso de antibióticos ou paracetamol nem modificados por sensibilização alérgica por inalação. O modelo com efeitos cruzados e desfasados mostrou que os resultados não foram bidirecionais nem independentes dos padrões de pieira pré-escolar.

Conclusão As infecções das vias aéreas inferiores no início de vida, em crianças com ≤ 3 anos, estão associadas de forma consistente a função pulmonar reduzida e a um risco acrescido de asma na idade escolar.

INTRODUÇÃO

Foi levantada a hipótese de as infecções das vias aéreas no início de vida terem influência no risco de função pulmonar reduzida¹⁻⁴ e de asma⁵⁻¹⁰ no final da infância e na idade adulta. As infecções das vias aéreas podem levar a uma maior sensibilização das vias aéreas superiores, provocando a obstrução e hiperreatividade das vias aéreas¹¹ e, posteriormente, asma. As infecções das vias aéreas podem ser responsáveis por uma morbilidade respiratória persistente, uma vez que os sistemas respiratório e imunitário estão em desenvolvimento no início de vida. Os resultados de estudos observacionais sobre a associação das infecções das vias aéreas com a fun-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► As infecções das vias aéreas no início de vida estão associadas a função pulmonar reduzida e a um risco acrescido de asma nas crianças em idade escolar?

Que conclusão foi alcançada?

► Tendo em conta as associações bidirecionais, as infecções das vias aéreas inferiores no início de vida estão associadas a função pulmonar reduzida e a um risco acrescido de asma, mas as infecções das vias aéreas superiores não.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este amplo estudo de coorte prospectivo mostra, recorrendo a um modelo com efeitos cruzados e desfasados, que as infecções das vias aéreas inferiores no início de vida podem influenciar diretamente o desenvolvimento dos pulmões e o risco de asma.

ção pulmonar e a asma foram inconclusivos.¹⁻¹⁰ As diferenças entre os resultados podem dever-se a problemas de potência, determinação das infecções das vias aéreas, utilização de diferentes tipos de medição da função pulmonar, definições de asma, idade em que foi obtido o resultado ou uso de covariáveis. A maior parte dos estudos que analisaram a associação das infecções das vias aéreas com a asma incidiram sobre crianças com elevado risco de atopia,^{5-7,9,10} o que limita a sua validade externa. Adicionalmente, foi sugerido que o uso de antibióticos¹²⁻¹⁷ e paracetamol¹⁷⁻¹⁹ em crianças pode estar associado a um risco acrescido de asma infantil e o seu efeito na associação entre as infecções das vias aéreas e a função pulmonar e a asma não é claro. O uso de antibióticos ou paracetamol pode ter um efeito sobre o risco de função pulmonar reduzida e asma, uma vez que tem influência nos níveis do microbioma e da glutatona, respetivamente. No entanto, qualquer associação eventualmente encontrada pode também resultar de confusão por indicação ou causalidade inversa. Adicionalmente, os pais podem alterar o seu comportamento tabágico em consequência das infecções respiratórias, o que pode subsequentemente influenciar o risco de asma. A exposição passiva ao fumo de tabaco pode, por conseguinte, atuar como mediador na associação em causa. A associação das infecções das vias aéreas com a asma parece ser diferente entre subgrupos de crianças com e sem sensibilização alérgica, o que sugere um efeito modificador

Para citar: van Meel ER, den Dekker HT, Elbert NJ, et al. Thorax 2018;73:167-173.

da alergia.^{6,7} Finalmente, não é claro se são as infecções das vias aéreas no início de vida, a determinar a redução da função pulmonar e a asma, ou se é a função pulmonar reduzida e a asma, representada por pieira em idade pré-escolar, que determinam a vulnerabilidade a infecções das vias aéreas.

Por conseguinte, examinámos a associação entre as infecções das vias aéreas no início de vida e a função pulmonar e a asma em crianças em idade escolar, num estudo de coorte prospetivo, de base populacional, tendo em consideração as associações bidirecionais e a pieira pré-escolar. Em seguida, verificámos se estas associações podiam dever-se ao uso de paracetamol e antibióticos pelas crianças ou se podiam ter sido modificadas por um estado atual de sensibilização alérgica por inalação e se os resultados eram específicos para infecções das vias aéreas. O presente estudo complementa a literatura existente por examinar a associação entre as infecções das vias aéreas, a função pulmonar e a asma a nível populacional, com recurso a informações detalhadas e longitudinais sobre infecções das vias aéreas superiores e inferiores e *endpoints* respiratórios, com aplicação de uma abordagem única de identificação de associações bidirecionais, tendo em conta o efeito das infecções em geral. Pretendemos assim facultar novas provas de um possível efeito direto das infecções das vias aéreas na função e no desenvolvimento pulmonar.

MÉTODOS

Desenho

Este estudo estava integrado no *Generation R Study*, um estudo de coorte prospetivo, de base populacional, desde o início de vida fetal em Roterdão, nos Países Baixos. Eram elegíveis para participar no estudo todas as mulheres que viviam em Roterdão com partos previstos entre abril de 2002 e janeiro de 2006, como já anteriormente referido.²⁰ Os pais ou representantes legais de todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado. Foram incluídas nesta análise 5197 crianças (consultar a figura suplementar S1 disponível *online*).

Infecções das vias aéreas no início de vida

As informações sobre infecções das vias aéreas superiores e inferiores com necessidade de assistência médica, comunicadas pelos pais, foram obtidas através de questionários, aos 6 meses e 1, 2, 3, 4 e 6 anos de idade. As taxas de resposta variaram entre 71% e 80%. As perguntas sobre infecções das vias aéreas superiores com necessidade de assistência médica incluíram infecções dos ouvidos e da garganta, pseudocrúpe e tosse convulsa; as perguntas sobre infecções das vias aéreas inferiores incluíram bronquite, bronquiolite e pneumonia nos últimos 6 a 12 meses (não ou sim, sem necessidade de assistência médica; sim, com necessidade de assistência médica). Reunimos cada uma das infecções individuais das vias aéreas em grupos de infecções das vias aéreas superiores ou inferiores. Para as análises com efeitos cruzados e desfasados, as infecções das vias aéreas foram primeiro analisadas por ano e, subsequentemente, agrupadas em infecções das vias aéreas superiores e inferiores precoces (≤ 3 anos: pelo menos uma infecção neste período *versus* nenhuma infecção ou apenas infecções tardias) e tardias (3–6 anos: pelo menos uma infecção neste período *versus* nenhuma infecção ou apenas infecções precoces), para facilitar a leitura. O ponto de corte de 3 anos foi escolhido para conseguir suficiente potência estatística, com base no fim da velocidade máxima de maturação dos pulmões e do sistema imunitário até esta idade^{21–23} e para coerência com a categorização dos padrões de pieira.

Função pulmonar e asma em idade escolar

Aos 10 anos de idade, foram medidos por espirometria o FEV₁, FVC, FEV₁/FVC e o fluxo expiratório forçado a 75% da FVC (FEF₇₅) (MasterScreen-Pneumo, Jaeger Toennies (Viasys) CareFusion Netherlands). Todas as curvas foram avaliadas por dois investigadores com a devida formação, de acordo com as diretrizes da European Respiratory Society (Sociedade Respiratória Europeia)/American Thoracic Society (Sociedade

Torácica Americana),²⁴ e discutidas, quando necessário, com um investigador sénior. As curvas reprodutíveis foram convertidas em *scores Z* ajustados por sexo, idade, altura e etnia.²⁵ A asma atual foi definida como (1) asma clinicamente diagnosticada em alguma altura com (2) pieira ou uso de medicamentos para a asma nos últimos 12 meses. As perguntas sobre a asma e a pieira foram adaptadas do *International Study on Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC – Estudo internacional sobre asma e alergias na infância) e as informações sobre o uso de medicamentos foram obtidas no centro de investigação. A pieira foi comunicada através de questionários anuais dos pais, desde o nascimento até aos 4 anos de idade e aos 6 anos de idade. Reunimos os padrões de pieira pré-escolar em pieira precoce (≤ 3 anos) e tardia (> 3 –6 anos), de modo semelhante aos grupos de infecções das vias aéreas.

Covariáveis

As informações sobre as características maternas incluíram o nível de instrução, o índice de massa corporal aquando da admissão, paridade, tabagismo durante a gravidez, sintomas psiquiátricos, animais de estimação e antecedentes de asma e atopia, e foram obtidas através de diversos questionários ao longo da gravidez. O tipo de parto, o sexo da criança, a idade gestacional e o peso à nascença foram obtidos dos registos da parteira ou do hospital. As informações sobre o país de nascimento, amamentação, frequência de creches, exposição passiva a fumo de tabaco e uso de antibióticos e paracetamol foram obtidas através de diversos questionários entre os 6 meses e os 2 anos de idade. A etnia baseou-se no país de nascimento de ambos os pais. A sensibilização alérgica por inalação aos 10 anos de idade foi medida por meio de teste cutâneo por picada, usando o «método de digitalização da área».²⁶

Outras infecções

As informações sobre outras infecções foram recolhidas através de questionários semelhantes aos usados para as infecções das vias aéreas e incluíram gastroenterite e infecções urinárias clinicamente diagnosticadas (não ou sim, sem necessidade de assistência médica; sim, com necessidade de assistência médica). Tal como as infecções das vias aéreas, as outras infecções foram reunidas em grupos de infecções precoces (≤ 3 anos) e tardias (> 3 –6 anos).

Análise estatística

Em primeiro lugar, examinámos a associação entre as infecções das vias aéreas, as medições da função pulmonar e a asma, usando modelos de regressão linear e logística, respetivamente. As análises foram ajustadas para potenciais confundidores, selecionados a partir da literatura,^{8, 9, 27–29} se estivessem relacionados com infecções das vias aéreas e com os *endpoints* de interesse ou se o efeito estimado das análises não ajustadas diferisse $\geq 10\%$ quando adicionalmente ajustadas para um confundidor. Os dados sobre covariáveis em falta foram imputados pelo método de imputação múltipla, usando equações em série para selecionar o valor mais provável de uma resposta em falta. Foram criados por imputação dez novos conjuntos de dados. Adicionalmente, com o objetivo de ter em conta as correlações entre infecções das vias aéreas, todas e cada uma das infecções das vias aéreas superiores foram ajustadas para quaisquer infecções das vias aéreas superiores anteriores e todas e cada uma das infecções das vias aéreas inferiores, para quaisquer infecções das vias aéreas inferiores anteriores. Não aplicámos comparações múltiplas devido às fortes correlações entre as diferentes infecções e as medições da função pulmonar, que poderiam levar a falsos resultados negativos. Em segundo lugar, verificámos se as associações tinham sido mediadas pelo uso de antibióticos ou paracetamol pelas crianças ou por exposição passiva a fumo de tabaco, procedendo a ajustes adicionais para estas variáveis, ou se tinham sido modificadas devido a sensibilização alérgica por inalação, testando os seus efeitos interativos. As análises estatísticas foram realizadas com o Statistical Package of Social Sciences V.21.0 para Windows (SPSS). Em terceiro lugar, aplicámos um modelo com efeitos cruzados e desfasados, usando o Mplus V.7.11 para Windows

(Muthén & Muthén). Com um modelo de efeitos cruzados e desfasados, é possível estudar no mesmo modelo as associações entre a exposição, infecções das vias aéreas até aos 5 anos de idade e resultado, pieira até aos 5 anos de idade e função pulmonar ou asma aos 10 anos de idade. Neste modelo, são usados modelos de regressão logística e linear para estudar as associações entre infecções das vias aéreas precoces, pieira e função pulmonar ou asma precoces ou tardias, entre as infecções das vias aéreas tardias, pieira e função pulmonar ou asma tardias, e entre pieira precoce e infecções das vias aéreas tardias, tendo em conta as associações entre infecções das vias aéreas, pieira e função pulmonar ou asma ao longo do tempo.^{30,31} Estes modelos permitem-nos destrinçar a direção das associações observadas, isto é, se as infecções das vias aéreas influenciam o risco de função pulmonar reduzida e asma ou vice-versa. Por último, foram realizadas análises de sensibilidade para examinar as associações entre gastroenterite e infecção urinária com a função pulmonar e a asma. Estas análises de sensibilidade destinavam-se a determinar se quaisquer associações entre as infecções das vias aéreas, a função pulmonar e a asma se deviam ao efeito de uma infecção específica das vias aéreas ou a um estado geral de infecção. Todas as medições de associação são apresentadas com os respetivos IC de 95%.

RESULTADOS

Características dos indivíduos

As características das mães e das crianças são apresentadas no quadro 1. A prevalência máxima das infecções das vias aéreas superiores e inferiores foi aos 2 anos de idade (24,0% e 8,5%, figura 1A, B, respetivamente). Aos 10 anos de idade, o FEV₁ médio (DP) era 2,02 l (0,30), FVC 2,33 l (0,36), FEV₁/FVC 86,6% (5,7) e FEF₇₅ 1,14 l/s (0,35) (quadro 1). Uma percentagem de 5,5% das crianças apresentava asma atual. A asma atual foi definida como asma em alguma altura (9,4%), combinada com pieira (4,4%) ou uso de medicamentos (17,4%) nos últimos 12 meses. Não foram incluídas na análise, entre outras, as crianças com mães com baixo nível de instrução e com prevalência de tabagismo mais elevada durante a gravidez. Estas crianças foram mais frequentemente prematuras e apresentaram um peso à nascença e uma prevalência de amamentação mais baixos (quadro S1 suplementar disponível [online](#)).

Infecções das vias aéreas e função pulmonar ou asma

Os resultados em bruto e ajustados dos modelos sobre as associações de casos completos de infecções das vias aéreas superiores e inferiores com a função pulmonar e a asma são apresentados, respetivamente, nos quadros suplementares S2 e S3 disponíveis [online](#). Não foram observadas diferenças relevantes em termos de amplitude ou direção dos efeitos estimados entre análises com dados em falta imputados e análises apenas com casos completos. Os resultados dos conjuntos de dados imputados usando análises por ano, revelaram que as infecções das vias aéreas superiores não foram associadas de forma consistente às medições da função pulmonar nem a asma (quadro 2 e quadro S4 suplementar disponível [online](#)). As infecções das vias aéreas inferiores aos 6 meses e 1, 2, 3 e 6 anos de idade foram associadas a valores mais baixos de FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ou FEF₇₅, com diferenças no *score Z* (IC de 95%) entre -0,19 (-0,32 a -0,05) e -0,34 (-0,50 a -0,18) (quadro 2). As infecções das vias aéreas inferiores aos 2-6 anos de idade foram associadas a um risco acrescido de asma atual aos 10 anos de idade, com RP (IC de 95%) entre 4,19 (2,65 a 6,64) e 13,45 (7,22 a 25,05). As associações individuais de infecções das vias aéreas superiores e inferiores com a função pulmonar e a asma atual são apresentadas nos quadros suplementares S4 e S5 disponíveis [online](#).

Após ajuste para o uso de antibióticos e paracetamol e para a exposição passiva a fumo de tabaco, a intensidade e a direção dos efeitos estimados não se alterou substancialmente (dados não apresentados). Não observámos qualquer efeito interativo consistente entre as infecções das vias aéreas superiores e inferiores e a sensibilização alérgica por inalação para as associações com a função pulmonar e a asma, (valores de *p* >0,05).

Quadro 1 Características das crianças e das mães

	n = 5197
Características das mães	
Instrução, mais elevada (%)	51,6 (2684)
Índice de massa corporal na admissão (kg/m ²)	24,6 (4,25)
Paridade, nulípara (%)	56,6 (2942)
Tabagismo durante a gravidez, sim (%)	14,0 (729)
Sintomas psiquiátricos durante a gravidez (IGS)*	0,17 (0,06, 0,38)
Animais de estimação, sim (%)	38,1 (1982)
Antecedentes de asma ou atopia, sim (%)	37,2 (1936)
Tipo de parto, cesariana (%)	13,6 (709)
Características das crianças	
Sexo feminino (%)	50,5 (2,626)
Idade gestacional à nascença (semanas)*	40,0 (39,1, 41,0)
Nascimento prematuro <37 semanas (%)	4,3 (223)
Peso à nascença (g)	3444 (550)
Não amamentadas (%)	8,1 (419)
Frequência de creches no 1.º ano, sim (%)	58,2 (3025)
Exposição passiva a fumo de tabaco nos primeiros 2 anos, sim (%)	19,3 (1005)
Uso de antibióticos no 1.º ano, sim (%)	63,0 (3278)
Uso de paracetamol no 1.º ano, sim (%)	87,8 (4569)
Sensibilização alérgica por inalação aos 10 anos de idade, sim (%)	31,8 (1,172)
FEV ₁ (l)	2,02 (0,30)
Score Z de FEV ₁	0,17 (0,97)
FVC (l)	2,33 (0,36)
Score Z de FVC	0,21 (0,93)
FEV ₁ /FVC (%)	86,6 (5,7)
Score Z de FEV ₁ /FVC	-0,11 (0,95)
FEF ₇₅ (l/s)	1,14 (0,35)
Score Z de FEF ₇₅	0,00 (0,91)
Asma atual, sim (%)	5,5 (252)
Pieira precoce, sim (%)	59,5 (1828)
Pieira tardia, sim (%)	20,0 (690)

Os valores são médias (DP), percentagens válidas (valores absolutos), ou * medianas (intervalo de 25-75%) com base em dados imputados. Os dados relativos à FVC (n disponível = 4672), FEV₁ (n = 4672), relação FEV₁/FVC (n = 4672), fluxo expiratório forçado a 75% da FVC (FEF₇₅) (n = 4672), asma atual (n = 4556) e pieira precoce (n = 3074) ou tardia (n = 3443) não foram imputados. IGS, Índice Geral de Sintomas.

Modelo com efeitos cruzados e desfasados

O modelo com efeitos cruzados e desfasados não revelou qualquer associação entre as infecções das vias aéreas em crianças com ≤3 anos e as medições da função pulmonar (figura 2A-C) ou asma (figura 2D). Em comparação com a ausência de infecções das vias aéreas superiores em crianças com >3-6 anos, as infecções das vias aéreas superiores em crianças com >3-6 anos foram associadas a valores mais altos de FEV₁/FVC e FEF₇₅ (entre 0,08 (0,02 a 0,15) e 0,10 (0,04 a 0,17)), respetivamente, mas não do FEV₁. As infecções das vias aéreas superiores em crianças com >3-6 anos foram associadas a uma redução do risco de asma atual (0,69 (0,49, 0,97)) (figura 2D).

As infecções das vias aéreas inferiores em crianças com ≤3 anos de idade foram associadas a valores mais baixos de FEV₁, FVC, FEV₁/FVC e FEF₇₅ (entre -0,12 (-0,21 a -0,03) e -0,22 (-0,31 a -0,12)) (figura 3A-D). As infecções das vias aéreas inferiores em crianças com ≤3 e >3-6 anos foram também associadas a um risco acrescido de asma atual (entre 1,79 (1,19 a 2,59) e 3,53 (2,37 a 5,17), respetivamente) (figura 3E). As infecções das vias aéreas inferiores em crianças com >3-6 anos não foram associadas a quaisquer medições da função pulmonar. As direções dos padrões de pieira pré-escolar para as infecções das vias aéreas superiores e inferiores não foram significativas.

Outras infecções

O modelo com efeitos cruzados e desfasados revelou que a gastroenterite não foi associada às medições da função pulmonar (dados não apresentados). A gastroenterite em crianças com ≤3 anos, mas não em crianças com >3-6 anos, foi associada a um risco acrescido de asma atual (1,68 (1,13 a 2,47)) (figura S2A suplementar disponível [online](#)). A infecção urinária em crianças com ≤3 anos foi associada a valores mais altos do FEV₁ (0,18 (0,00 a 0,35)), mas não a asma atual (figura suplementar S2B disponível [online](#)).

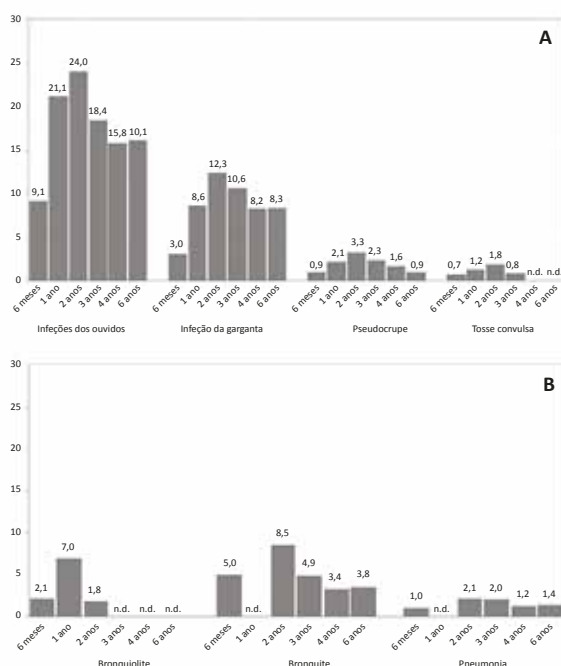


Figura 1 Prevalência das infecções das vias aéreas superiores (A) e inferiores (B). Os valores representam a % de infecções específicas das vias aéreas superiores e inferiores por idade e não foram imputados. Não disponível: não existem dados sobre esta infecção específica nesta altura (n.d.).

DISCUSSÃO

Verificámos num vasto estudo de coorte prospetivo, de base populacional, que as infecções das vias aéreas inferiores em crianças com ≤ 3 anos de idade tinham uma associação forte e consistente com função pulmonar reduzida e um risco acrescido de asma atual em idade escolar. Estas associações não foram mediadas pelo uso de antibióticos ou paracetamol e pela exposição passiva a fumo de tabaco, nem modificadas por sensibilização alérgica por inalação. Adicionalmente, verificámos que estas associações não são bidirecionais, independentemente de padrões de pieira pré-escolar, e não se deviam a um estado geral de infeção. As infecções das vias aéreas superiores não foram associadas, em qualquer idade, a função pulmonar reduzida e só as infecções das vias aéreas superiores aos 2 anos de idade foram associadas a um risco acrescido de asma.

Comparação com estudos anteriores

Estudos de coorte prospetivos anteriores observaram associações inconclusivas das infecções das vias aéreas com a função pulmonar ou

asma, tanto na infância como na idade adulta.¹⁻¹⁰ Alguns estudos que recorreram à amostragem de vírus, verificaram que alguns estímulos virais específicos, como o vírus sincicial respiratório⁶⁻⁹ ou os rinovírus^{6,9} estavam associados a um aumento de 2,1 a 3,9 vezes do risco de pieira ou a um aumento de 2,6 a 9,8 vezes do risco de asma em crianças entre os 5 e os 10 anos de idade. Outros estudos, no entanto, revelaram que o risco acrescido de asma, pieira atual ou hiperreatividade brônquica aos 7 anos de idade estava associado ao número de infeções e não a um estímulo viral específico.^{5,10} Dois estudos anteriores em crianças de 5⁶ e 10⁷ anos de idade, mostraram que as associações de infeções específicas das vias aéreas inferiores com asma e pieira só se verificavam em crianças sensibilizadas antes dos 2 anos de idade. Outros ainda mostraram que a sensibilização não tinha qualquer efeito nas associações do vírus sincicial respiratório, dos rinovírus ou de ambos com o risco de asma em crianças de 6 anos de idade.⁹ Algumas das diferenças podem ser explicadas pelas diferenças nas dimensões dos grupos de estudo.^{4-7,9} Por outro lado, muitos destes estudos examinaram crianças em elevado risco de atopia, o que reduz a possibilidade de generalização.^{4-7,9,10} Muitos estudos incidiam sobre infeções das vias aéreas no primeiro ou nos três primeiros anos de vida.^{4-7,9,10,32} Os nossos resultados são consistentes com resultados anteriores e apresentam agora resultados aplicáveis a uma população geral, que não são mediados pelo uso de antibióticos ou paracetamol e nem pela exposição passiva a fumo de tabaco e não são modificados por sensibilização alérgica por inalação. A nossa análise de sensibilidade para outras infeções sem serem das vias aéreas mostrou uma associação da gastroenterite em crianças com ≤ 3 anos apenas com a asma. Uma vez que as infeções urinárias não foram associadas em qualquer idade a nenhum resultado respiratório adverso, o efeito da gastroenterite pode ser específico e pomos a hipótese de ser mediado pelo microbioma intestinal.³³ Outra possibilidade seria, no entanto, o facto de as infeções em geral afetarem o sistema imunitário, influenciando, desse modo, o risco de asma.

Quando considerámos as possíveis associações bidirecionais, o modelo com efeitos cruzados e desfasados mostrou que as infeções das vias aéreas inferiores em crianças com ≤ 3 anos estavam associadas a função pulmonar reduzida e asma atual e as infeções das vias aéreas inferiores aos 3-6 anos de idade, apenas a asma atual. O uso de um modelo com efeitos cruzados e desfasados, permitiu-nos confirmar a direção da associação das infeções das vias aéreas com a função pulmonar e asma, e não vice-versa. Estes resultados são apoiados por um ensaio clínico aleatorizado, que verificou que a vacinação contra as infeções pelo vírus sincicial respiratório levava a uma redução dos dias de pieira durante o primeiro ano de vida, sugerindo uma relação de causalidade entre a infeção viral e a pieira.³⁴

Verificámos que as infeções das vias aéreas inferiores, nomeadamente a bronquite, a bronquiolite e a pneumonia, foram associadas a

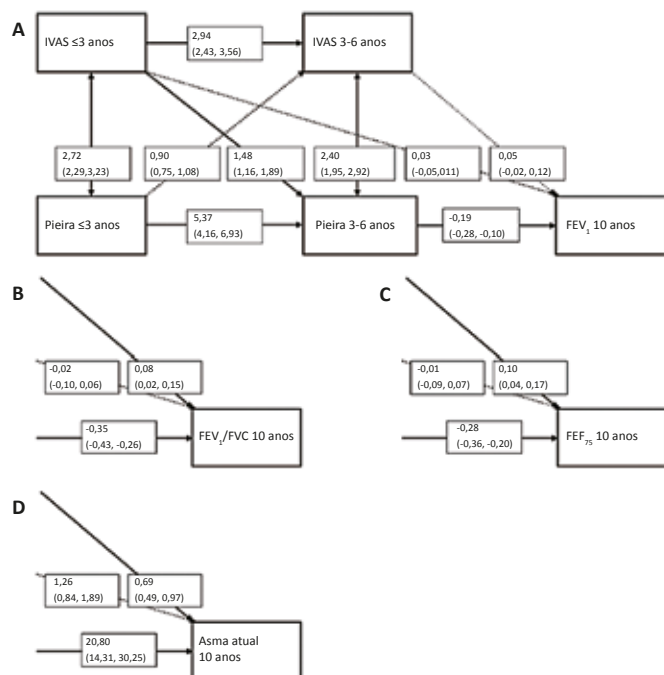
Quadro 2 Associações de quaisquer infeções das vias aéreas superiores e inferiores com a função pulmonar e asma aos 10 anos de idade

		Score Z do FEV ₁ (IC de 95%) n = 4672	Score Z da FVC (IC de 95%) n = 4672	Score Z da FEV ₁ /FVC (IC de 95%) n = 4672	Score Z do FEF ₇₅ (IC de 95%) n = 4672	RP da asma atual (IC de 95%) n = 4556
Qualquer IVAS						
6 meses de idade	n=2930	-0,02 (-0,13 a 0,10)	-0,04 (-0,15 a 0,07)	0,02 (-0,09 a 0,14)	0,00 (-0,11 a 0,11)	1,45 (0,93 a 2,28)
1 ano de idade	n=3601	-0,03 (-0,12 a 0,07)	-0,02 (-0,11 a 0,07)	-0,02 (-0,11 a 0,08)	-0,03 (-0,12 a 0,05)	1,42 (0,96 a 2,12)
2 anos de idade	n=3768	0,06 (-0,03 a 0,16)	0,04 (-0,05 a 0,12)	0,04 (-0,05 a 0,13)	0,05 (-0,04 a 0,14)	1,56 (1,04 a 2,34)*
3 anos de idade	n=3645	0,03 (-0,08 a 0,13)	0,06 (-0,04 a 0,16)	-0,07 (-0,18 a 0,03)	-0,05 (-0,15 a 0,05)	1,04 (0,65 a 1,66)
4 anos de idade	n=3658	0,01 (-0,11 a 0,14)	-0,02 (-0,13 a 0,10)	0,06 (-0,06 a 0,18)	0,07 (-0,05 a 0,18)	0,84 (0,48 a 1,46)
6 anos de idade	n=4681	0,03 (-0,09 a 0,16)	0,02 (-0,10 a 0,13)	0,03 (-0,09 a 0,15)	0,03 (-0,09 a 0,15)	1,01 (0,57 a 1,79)
Qualquer IVAI						
6 meses de idade	n=2996	-0,21 (-0,35 a 0,07)**	-0,12 (-0,26 a 0,01)	-0,12 (-0,26 a 0,02)	-0,11 (-0,24 a 0,02)	1,66 (0,97 a 2,82)
1 ano de idade	n=3623	-0,34 (-0,50 a -0,18)**	-0,25 (-0,40 a -0,10)**	-0,14 (-0,29 a 0,02)	-0,25 (-0,40 a -0,10)**	1,27 (0,86 a 2,87)
2 anos de idade	n=3828	-0,19 (-0,32 a -0,05)**	-0,03 (-0,16 a 0,10)	-0,25 (-0,38 a -0,12)**	-0,28 (-0,40 a 0,15)**	4,19 (2,65 a 6,64)**
3 anos de idade	n=3678	-0,21 (-0,41 a -0,01)*	-0,07 (-0,26 a 0,11)	-0,22 (-0,41 a -0,03)*	-0,16 (-0,34 a 0,03)	4,15 (2,33 a 7,42)**
4 anos de idade	n=3649	-0,08 (-0,32 a 0,16)	0,03 (-0,20 a 0,25)	-0,17 (-0,41 a 0,07)	-0,13 (-0,35 a 0,10)	7,80 (4,13 a 14,71)**
6 anos de idade	n=4649	0,08 (-0,15 a 0,30)	0,23 (0,02 a 0,45)*	-0,27 (-0,49 a -0,05)*	-0,15 (-0,36 a 0,07)	13,45 (7,22 a 25,05)**

Os valores correspondem a scores Z ou RP com um IC de 95%, obtidos a partir de modelos de regressão linear ou de regressão logística binomial. Os modelos foram ajustados para a instrução da mãe, índice de massa corporal, paridade, tabagismo durante a gravidez, sintomas psiquiátricos durante a gravidez, animais de estimação, antecedentes de asma ou atopia, tipo de parto e sexo da criança, idade gestacional à nascença, peso à nascença corrigido para a idade gestacional à nascença, amamentação e frequência de creches. As infeções das vias aéreas superiores foram ainda ajustadas para quaisquer infeções anteriores das vias aéreas superiores e as infeções das vias aéreas inferiores, para quaisquer infeções anteriores das vias aéreas inferiores.

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

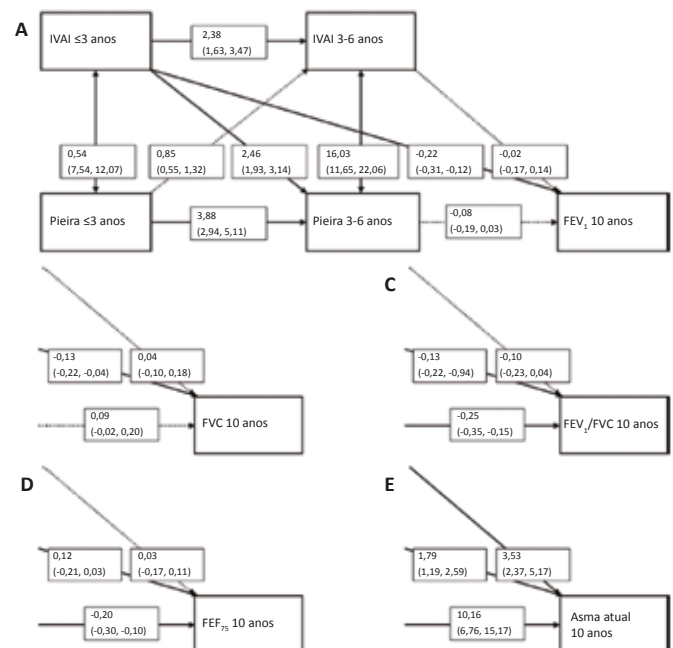
IVAI, infeção das vias aéreas inferiores; IVAS, infeção das vias aéreas superiores.



função pulmonar reduzida e a um risco acrescido de asma. Estudos anteriores sugeriam que as infecções das vias aéreas na infância, influenciam a função pulmonar em idade escolar e na idade adulta.^{1-3,35,36} Em adultos até aos 70 anos de idade, a bronquite^{3,36} e a pneumonia^{1-3,36} no início de vida foram associadas a valores mais baixos de FEV_1 , FVC e, em menor grau, de FEV_1/FVC . Tal como as presentes conclusões, estes resultados sugerem que a exposição a infecções das vias aéreas no início de vida pode afetar a saúde respiratória ao longo da vida.

Potenciais mecanismos

O desenvolvimento dos pulmões inicia-se no útero e continua ao longo da infância,^{21,37} tal como acontece com o sistema imunitário.^{22,37,38} No início de vida, os sistemas respiratório e imunitário em desenvolvimento podem ser afetados pelas infecções das vias aéreas inferiores, levando a adaptações adversas persistentes e, subsequentemente, a função pulmonar reduzida e a risco acrescido de asma. As respostas imunitárias não específicas, mediadas por células epiteliais e fagócitos, e as respostas imunitárias adaptativas, mediadas por células T, podem contribuir para a inflamação das vias aéreas em resposta a estímulos virais.³⁸ As infecções precoces das vias aéreas podem provocar alterações na fisiologia das células endoteliais, como um aumento da permeabilidade vascular e, consequentemente, edema da parede brônquica.^{39,40} Devido à imaturidade dos sistemas respiratório e imunitário na infância, estes processos com consequências potencialmente persistentes, têm maior probabilidade de ocorrer em presença de infecções das vias aéreas inferiores durante a infância. Os nossos resultados estão de acordo com esta hipótese, pois verificámos que são sobretudo as infecções das vias aéreas inferiores em crianças com ≤ 3 anos que foram associadas a função pulmonar reduzida e a risco acrescido de asma. O efeito das infecções das vias aéreas superiores nos pulmões



parece ser menos evidente, muito provavelmente porque as infecções das vias aéreas superiores não afetam diretamente os pulmões.

O sistema imunitário é também importante para a resolução da inflamação das vias aéreas depois de uma infecção. Um sistema imunitário menos desenvolvido poderá, eventualmente levar a alterações persistentes da fisiologia e funcionamento das vias aéreas após uma infecção.³⁹ Até à data, não foram ainda identificadas as vias imunológicas responsáveis pela persistência de anormalias estruturais e funcionais na sequência de infecções das vias aéreas. A resposta imunitária às infecções e o risco de desenvolvimento de função pulmonar reduzida e asma, podem depender de fatores comuns, como o microbioma⁴¹ ou fatores (epi)genéticos,³⁹ que precisam de ser examinados em futuros estudos.

Mais-valias e limitações

O presente estudo estava integrado num estudo de coorte prospetivo, de base populacional, com elevado número de participantes e informações detalhadas e longitudinais sobre infecções das vias aéreas superiores e inferiores e *endpoints* respiratórios. Adicionalmente, aplicámos um método exclusivo para identificação de associações bidirecionais, recorrendo a um modelo com efeitos cruzados e desfasados. Uma vez que o estudo não estava limitado a uma população de alto risco, os resultados são aplicáveis à população geral. No entanto, o nosso estudo sofre de algumas limitações. Em primeiro lugar, pode ter havido um certo enviesamento na seleção, favorecendo uma população com maior poder económico e mais saudável. Por outro lado, recorreremos também à imputação múltipla, a fim de reduzir um potencial enviesamento devido à falta de dados nas covariáveis. Ao usar este método, assumimos que havia dados em falta nas covariáveis aleatoriamente. É, porém, possível que alguns dados não estivessem aleatoriamente em falta, o que pode ter levado a enviesamentos.⁴² Em segundo lugar, as informações sobre as infecções das vias aéreas

basearam-se nas declarações dos pais, recolhidas através de questionários, podendo eventualmente ter havido recordações distorcidas ou erros de classificação. Se tal aconteceu, pensamos que um eventual erro de classificação deverá ser aleatório, uma vez que as informações sobre infeções foram recolhidas antes de os resultados serem conhecidos e teriam muito provavelmente conduzido a uma subestimação dos nossos efeitos estimados verificados. Faltou no nosso estudo a recolha de amostras virais e bacteriológicas no momento da manifestação dos sintomas de infeção das vias aéreas, embora tudo indique que não é o estímulo microbiano específico, mas as infeções das vias aéreas em geral que são importantes para o risco de asma.⁵ Em terceiro lugar, as informações sobre asma e pieira foram obtidas através de questionários. Embora os questionários em questão tenham sido adaptados do ISAAC,⁴³ que foi validado para diversos grupos etários, ser considerado como medida fiável em estudos epidemiológicos, pode, mesmo assim, haver erros de classificação, devido à comunicação pelos próprios. A prevalência da pieira precoce ou tardia no nosso estudo divergiu ligeiramente da de estudos de coorte de nascimento anteriores,⁴⁴ devido à definição usada para o modelo com efeitos cruzados e desfasados. Em quarto lugar, não efetuámos medições da função pulmonar antes da ocorrência das infeções das vias aéreas. Por conseguinte, não podemos afirmar se a função pulmonar reduzida resultou apenas das infeções das vias aéreas ou se já estava presente antes da ocorrência das infeções.⁴⁵ Foi, no entanto, sugerido que as infeções das vias aéreas inferiores afetam a função pulmonar independentemente da função pulmonar numa idade mais jovem.⁴⁶ Resolvemos parcialmente este problema no nosso esforço estatístico, ao usar o modelo com efeitos cruzados e desfasados. Em quinto lugar, a sensibilização alérgica por inalação foi medida aos 10 anos de idade. Poderão ser necessárias medições ou padrões longitudinais da sensibilização alérgica em idades mais jovens, para poder verificar melhor o papel da alergia como mediador. Por último, embora tenhamos efetuado correções para muitos confundidores, os nossos resultados poderão ter sido afetados por confusão residual devida a confundidores não medidos como, por exemplo, a suscetibilidade genética⁴⁷ ou as infeções maternas durante a gravidez.⁴⁸

Em conclusão, os nossos resultados sugerem que as infeções das vias aéreas inferiores em crianças com ≤ 3 anos de idade têm uma associação forte e consistente com função pulmonar reduzida e risco acrescido de asma em idade escolar, enquanto que as infeções das vias aéreas inferiores aos 3-6 anos de idade estão apenas associadas a asma. As infeções das vias aéreas superiores não foram associadas a função pulmonar reduzida nem a risco acrescido de asma, à exceção dos 2 anos de idade no que diz respeito à asma. O modelo com efeitos cruzados e desfasados mostrou que as associações observadas não eram bidirecionais, independentes da pieira no início de vida e muito provavelmente não se deviam a infeções em geral. Os nossos resultados apoiam, por conseguinte, a hipótese de as infeções das vias aéreas no início de vida, poderem influenciar diretamente o desenvolvimento dos pulmões e o risco de asma. São necessários novos estudos para explorar as eventuais vias imunológicas e fisiopatológicas subjacentes.

Afiliações dos autores

¹The Generation R Study Group, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands

²Division of Respiratory Medicine and Allergy, Department of Pediatrics, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands

³Department of Epidemiology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands

⁴Department of Dermatology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands

⁵Department of Child and Adolescent Psychiatry/Psychology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands

⁶Institute of Psychology, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, Netherlands

⁷Department of Pediatrics, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands

⁸Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands

Agradecimentos O Estudo da Geração R é conduzido pelo Erasmus Medical Center em estreita colaboração com a Faculdade de Direito e a Faculdade de Ciências Sociais da Universidade Erasmus, Roterdão, o Serviço Municipal de Saúde, a área de Roterdão e o Stichting Trombosedienst e Artsenlaboratorium Rijnmond (Star-MDC), Roterdão. Agradecemos a contribuição das crianças e dos seus pais, clínicos gerais, hospitais, parteiras e farmácias em Roterdão.

Contribuições ERVM, HTdD e LD contribuíram para a concepção e delineamento, aquisição de dados, análise e interpretação dos dados, redigiram o artigo, reviram criticamente importantes conteúdos intelectuais e deram aprovação final da versão a ser publicada. NJE, PWJ, HAM, IR, JCDJ e VJ contribuíram para a concepção, desenho e aquisição de dados, reviram criticamente o rascunho do manuscrito relativamente ao conteúdo intelectual importante e deram a aprovação final da versão a ser publicada.

Financiamento O Estudo da Geração R é possível graças ao apoio financeiro do Erasmus Medical Centre, de Roterdão, da Erasmus University Rotterdam, da Organização Holandesa de Investigação e Desenvolvimento da Saúde e do Ministério da Saúde, Bem-Estar e Desporto. PWJ recebeu uma bolsa da Fundação Holandesa de Diabetes (concessão nº 2013.81.1664). AVJ recebeu doações da Organização

Holandesa para Pesquisa e Desenvolvimento em Saúde (VIDI 016.136.3610) e do Conselho Europeu de Pesquisa (ERC-2014-CoG-648916). LD recebeu financiamento da Lung Foundation Netherlands (nº 3.2.12.089; 2012). O projeto recebeu financiamento do programa de investigação e inovação Horizonte 2020 da União Europeia (projeto LIFE CYCLE, contrato de subvenção nº 733206; 2016) e da rede ERA co-financiada Biomarcadores para Nutrição e Saúde (ERA HDHL, Horizonte 2020 (convenção de subvenção nº 696295; 2017), ZonMW Holanda (nº 529051014; 2017), Science Foundation Ireland (nº SFI / 16 / ERA-HDHL / 3360) e União Europeia (Projeto ALPHABET). Os pesquisadores são independentes dos financiadores. Os patrocinadores do estudo não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, análise de dados, interpretação dos dados ou redação deste relatório.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Aprovação ética Comité médico de ética do Erasmus MC, Centro Médico Universitário de Roterdão, Roterdão, Holanda (MEC-2012-165).

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

- Chen JY, Stern DA, Guerra S, et al. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. *Pediatrics* 2015;135:607–16.
- Johnston ID, Strachan DP, Anderson HR. Effect of pneumonia and whooping cough in childhood on adult lung function. *N Engl J Med* 1998;338:581–7.
- Shaheen SO, Sterne JA, Tucker JS, et al. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. *Thorax* 1998;53:549–53.
- Guilbert TW, Singh AM, Danov Z, et al. Decreased lung function after preschool wheezing rhinovirus illnesses in children at risk to develop asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:e1–10:532–8.
- Bonnelykke K, Vissing NH, Sevelsted A, et al. Association between respiratory infections in early life and later asthma is independent of virus type. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:81–6.
- Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105–10.
- Kusel MM, Keadze T, Johnston SL, et al. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J* 2012;39:876–82.
- Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SE, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:131–7.
- Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667–72.
- Illis S, von Mutius E, Lau S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a large cohort study. *BMJ* 2001;322:390–5.
- Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:541–55.
- Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;38:295–302.
- Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:1125–38.
- Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, et al. The relationship of early-life antibiotic use with asthma in at-risk children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:728–9.
- Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ* 2014;349:g6979.
- Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, et al. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:762–71.
- Heintze K, Petersen KU. The case of drug causation of childhood asthma: antibiotics and paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1197–209.
- Etmann M, Sadatsafavi M, Jafari S, et al. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009;136:1316–23.
- Kreiner-Moller E, Sevelsted A, Vissing NH, et al. Infant acetaminophen use associates with early asthmatic symptoms independently of respiratory tract infections: the Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood 2000 (COPSAC 2000) cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1434–6.
- Jaddoe VW, van Duyn CM, Franco OH, et al. The Generation R Study: design and cohort update 2012. *Eur J Epidemiol* 2012;27:739–56.
- Dunnill MS. Postnatal Growth of the Lung. *Thorax* 1962;17:329–33.
- de Vries E, de Groot R, de Bruin-Versteeg S, et al. Analysing the developing lymphocyte system of neonates and infants. *Eur J Pediatr* 1999;158:611–7.
- Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. *Pharmacol Ther* 2007;114:129–45.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43.
- van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Hoorn E, et al. Measurement and interpretation of skin prick test results. *Clin Transl Allergy* 2015;6:8.
- Dick S, Friend A, Dynes K, et al. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. *BMJ Open* 2014;4:e006554.
- Kotecha SJ, Gallacher DJ, Kotecha S. The respiratory consequences of early-term birth and delivery by caesarean sections. *Paediatr Respir Rev* 2016;19:49–55.
- Guxens M, Sennschemin-van der Voort AM, Tiemeier H, et al. Parental psychological distress during pregnancy and wheezing in preschool children: the Generation R Study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:e1–12:59–67.
- Luijk MP, Sennschemin-van der Voort AM, Mileva-Seitz VR, et al. Is parent-child bed-sharing a risk for wheezing and asthma in early childhood? *Eur Respir J* 2015;45:661–9.
- Hays RD, Marshall GN, Wang EY, et al. Four-year cross-lagged associations between physical and mental health in the Medical Outcomes Study. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:441–9.
- Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ* 1982;284:1665–9.
- Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol* 2015;6:1085.
- Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791–9.
- Dharmage SC, Erbas B, Jarvis D, et al. Do childhood respiratory infections continue to influence adult respiratory morbidity? *Eur Respir J* 2009;33:237–44.
- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671–5.
- Schwartz J. Air pollution and children's health. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1037–43.
- Holt PG. Programming for responsiveness to environmental antigens that trigger allergic respiratory disease in adulthood is initiated during the perinatal period. *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 3(3):795–800.
- Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1708–20.
- Shaheen SO. Changing patterns of childhood infection and the rise in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1034–7.
- Riiser A. The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:35.
- Sterne JA, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009;338:b2393.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483–91.
- Sennschemin-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1317–29.
- Drysdale SB, Wilson T, Alcazar M, et al. Lung function prior to viral lower respiratory tract infections in prematurely born infants. *Thorax* 2011;66:468–73.
- Gray DM, Turkovic L, Willemse L, et al. Lung Function in African Infants in the Drakenstein Child Health Study. Impact of lower respiratory tract illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:212–20.
- García-Sánchez A, Isidoro-García M, García-Solares V, et al. Genome-wide association studies (GWAS) and their importance in asthma. *Allergol Immunopathol* 2015;43:601–8.
- Zhu T, Zhang L, Qu Y, et al. Meta-analysis of antenatal infection and risk of asthma and eczema. *Medicine* 2016;95:e4671.

Impacto, ao nível da população, da vacinação infantil com vacina pneumocócica conjugada 10-valente sobre as hospitalizações de adultos devido a pneumonia, na Finlândia

Omar Okasha,¹ Hanna Rinta-Kokko,² Arto A Palmu,² Esa Ruokokoski,² Jukka Jokinen,² J Pekka Nuorti^{1,3}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210440>).

¹Department of Epidemiology, Health Sciences, Faculty of Social Sciences, University of Tampere, Tampere, Finland

²Department of Public Health Solutions, National Institute for Health and Welfare (THL), Helsinki, Finland

³Department of Health Security, National Institute for Health and Welfare (THL), Helsinki, Finland

Correspondência para

Prof J Pekka Nuorti, Department of Epidemiology, Health Sciences, Faculty of Social Sciences, University of Tampere, Tampere 33100, Finland; Pekka.Nuorti@uta.fi

Os principais dados foram apresentadas em parte no 10º Simpósio Internacional sobre Pneumococos e Doenças Pneumocócicas, Glasgow, Escócia, de 26 a 30 de junho de 2016.

Recebido a 25 de abril de 2017
Revisto a 18 de agosto de 2017
Aceite a 18 de setembro de 2017
Publicado primeiro online a 7 de outubro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211099>

RESUMO

Introdução São limitados os dados disponíveis sobre os efeitos de grupo, ao nível da população, de programas de vacinação com vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) na pneumonia. Avaliámos as tendências, na Finlândia, em termos de hospitalizações devidas a pneumonia pneumocócica e por todas as causas de adultos com idade ≥ 18 anos, antes e depois da introdução da VPC10 infantil, em 2010.

Métodos As taxas de hospitalização mensais, com diagnósticos aquando da alta codificados de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10.^a revisão (CID-10), e compatíveis com pneumonia, de 2004–2005 a 2014–2015, foram calculadas com denominadores do registo da população. As tendências da pneumonia, antes e depois da introdução da VPC10, foram avaliadas através da análise de séries cronológicas interrompidas. As taxas durante o período da VPC10 foram estimadas a partir de um modelo de regressão binomial negativa ajustado e comparadas com as projetadas como continuação da tendência pré-VPC10. As hospitalizações por todas as causas foram avaliadas para fins de controlo.

Resultados Antes da VPC10, a taxa de pneumonia por todas as causas em adultos com idade ≥ 18 anos aumentou anualmente 2,4%, seguindo-se um declínio anual de 4,7% durante o período da VPC10. Em 2014–2015, a taxa geral de hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas foi de 109,3/100 000 (IC de 95%, 96,5 a 121,9) ou 15,4% inferior à taxa prevista. Observou-se um declínio significativo de 6,7% em pessoas com idade ≥ 65 anos (131,5/100 000), o que se traduz em menos 1456 hospitalizações devidas a pneumonia anualmente. Em comparação, as hospitalizações por outras causas que não pneumonia diminuíram anualmente 3,5% ao longo de todo o período do estudo.

Conclusão Estes dados da Finlândia sugerem que a imunidade de grupo, resultante do programa de vacinação infantil com VPC10, inverteu a tendência crescente e reduziu substancialmente as hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas em adultos, em particular nos idosos.

INTRODUÇÃO

As infeções das vias aéreas inferiores constituem a quarta causa de morte mais frequente a nível mundial.¹ A pneumonia adquirida na comunidade (PAC), tem um impacto clínico e económico significativo, associado a hospitalizações, em particular nos idosos.² Estimativas recentes da percentagem dos casos de PAC atribuíveis a *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) em adultos variam entre 19 e 27%. Contudo, dado não serem utilizados de forma rotineira, na prática clínica, ensaios sensíveis e específicos – em particular nos casos não

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Num estudo de âmbito nacional, baseado na população, avaliámos se a vacinação de crianças com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) tinha tido um impacto sobre as hospitalizações de adultos devido a pneumonia, através da imunidade de grupo.

Que conclusão foi alcançada?

► Apesar de se verificar uma tendência crescente das taxas de pneumonia antes da VPC10, cinco anos após a introdução da VPC10 infantil, as hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas tinham diminuído significativamente em adultos de todos os grupos etários, em particular nos idosos.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Em países de alto rendimento, o envelhecimento da população e a incerteza da relação custo-eficácia na prevenção da doença pneumocócica, na população adulta, por vacinação direta realçam o significado para a saúde pública do impacto indireto do programa de vacinação com vacina pneumocócica conjugada na redução do ónus da pneumonia nos adultos.

hospitalizados – estas estimativas podem ser conservadoras.^{3,4} Num recente estudo de coorte prospetivo de adultos finlandeses com idade ≥ 65 anos, a incidência de PAC estimada foi de 1050/100 000 pessoa-ano; 17% dos casos deveram-se a *S. pneumoniae* e 85% exigiram hospitalização.⁵ Nos EUA, a incidência anual de casos de PAC em adultos com idade ≥ 80 anos hospitalizados foi estimada como sendo > 1600 casos/100 000.⁶

Ensaio clínico pré-aprovação sugeriram uma eficácia de 20 a 40% da vacina pneumocócica conjugada 7-valente (VPC7) contra a pneumonia confirmada radiologicamente, em crianças de idade ≤ 5 anos.^{7,8} Em pessoas de idade ≥ 65 anos, uma dose da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) reduziu o serotipo PAC da vacina em 45%, nos Países Baixos, mas teve pouco impacto na pneumonia no geral.⁹ Após a introdução da VPC7 – e, subsequentemente, da VPC13 – em programas de imunização infantil de rotina, vários estudos baseados na população relataram reduções nas hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas em crianças.^{10,11}

Para citar: Okasha O, Rinta-Kokko H, Palmu AA, et al. Thorax 2018;73:262–269.

Na Finlândia, foi demonstrado recentemente que a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) reduziu substancialmente a incidência de pneumonia, tanto em crianças elegíveis para receberem a vacina, como em crianças mais velhas, não vacinadas.¹² As vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) infantis, reduzem o transporte de pneumococos do serotipo da vacina e, consequentemente, a transmissão a grupos não vacinados.¹³ No entanto, poucos estudos avaliaram os efeitos de grupo, ao nível da população, das VPC infantis sobre as hospitalizações de adultos devidas a pneumonia.¹⁴⁻¹⁷

Dado o crescente impacto das hospitalizações devidas a pneumonia, associadas ao envelhecimento da população, a redução da morbidade e mortalidade resultantes de pneumonia, em adultos, através de vacinação pneumocócica infantil, traria enormes benefícios para a saúde pública.¹⁸

Realizámos um estudo da ligação dos registos de âmbito nacional para avaliar o impacto, ao nível da saúde pública, da introdução do programa de vacinação infantil com a VPC10 sobre as hospitalizações devidas a pneumonia pneumocócica e pneumonia por todas as causas, de adultos de idade ≥ 18 anos, na Finlândia.

MÉTODOS

Vacinação pneumocócica na Finlândia

Em setembro de 2010, a VPC10 foi introduzida no Programa Nacional de Vacinação (PNV) finlandês com um calendário de três doses (aos 2, 5 e 12 meses de idade) e sem programa de reforço. Todas as crianças nascidas depois de junho de 2010 eram elegíveis. Na coorte de nascidos em 2012, a adesão a, pelo menos, uma dose da VPC10 foi estimada em 94%.¹⁹ É recomendada a utilização da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) e da VPC13 em adultos em risco e nos idosos. Contudo, não existe nenhum programa nacional de vacinação de adultos, na Finlândia, e, em 2014, a cobertura cumulativa de ambas as vacinas em adultos era $< 5\%$ com base nos dados relativos à distribuição de vacinas.

População do estudo e fontes de dados

Este foi um estudo quasi-experimental, de âmbito nacional e baseado na população. O registo nacional finlandês de altas hospitalares inclui notificações de altas relativas a doentes internados e de consultas externas de todos os hospitais finlandeses. Foram extraídos os diagnósticos aquando da alta, codificados de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10.^a revisão (CID-10), e as datas das consultas associadas a hospitalizações por pneumonia de todos os adultos de idade ≥ 18 anos, de 2004–2005 a 2014–2015 (anos epidemiológicos de julho a junho). Os denominadores da população foram obtidos do sistema de informações da população. Os dados foram analisados nos seguintes grupos etários: 18 a 49, 50 a 64, ≥ 65 e ≥ 18 anos de idade. O grupo etário de ≥ 65 anos foi ainda dividido em 65 a 74, 75 a 84 e ≥ 85 anos de idade.

Definições de pneumonia

A hospitalização devida a pneumonia por todas as causas foi definida como correspondendo a um doente hospitalizado, pelo menos, de um dia para o outro, com pneumonia codificada de acordo com a CID-10 como diagnóstico primário aquando da alta (J10 a J18 e J86; quadros suplementares 1 e 2 disponíveis *online*). A pneumonia pneumocócica e empiema foram definidas como correspondendo a doentes com os códigos J13 e J86 da CID, respetivamente, em qualquer campo de diagnóstico aquando da alta, com ou sem hospitalização de um dia para o outro. Os potenciais registos múltiplos de alta de pneumonia relativos ao mesmo doente, no espaço de 90 dias desde a data do diagnóstico inicial de pneumonia, foram combinados num único episódio. O conjunto de dados de altas hospitalares não incluiu quaisquer dados radiológicos. As hospitalizações por todas as causas, definidas como correspondendo a registos de doentes hospitalizados, pelo menos, de um dia para o outro, com códigos CID-10 aquando da alta diferentes dos J10 a J18 e J86, foram avaliadas para comparação.

Análise estatística

Utilizou-se uma análise de séries cronológicas interrompidas para comparar as taxas de pneumonia na população adulta antes e depois da introdução da VPC10 infantil. Os períodos de comparação para análise incluíram o período pré-VPC10 (anos epidemiológicos de 2004–2005 a 2009–2010; ou seja, 72 pontos de dados mensais) e o período VPC10 (anos epidemiológicos de 2011–2012 a 2014–2015; ou seja, 48 pontos de dados mensais). O ano 2010–2011 foi considerado um período de transição e foi excluído da análise.

Foram adaptados modelos separados para cada definição de caso (pneumonia por todas as causas, pneumonia pneumocócica, empiema e hospitalizações por todas as causas), grupo etário e para toda a população adulta. Em todos os modelos, o resultado foi o número mensal de episódios com o logaritmo da população/100 000 como desvio,²⁰ e a medida relatada foi o rácio de taxas de incidência (RTI) mensais, o qual foi exponenciado para estimar o RTI anual. Os parâmetros do modelo incluíram a taxa na linha basal, aquando do início do estudo, e a tendência antes e depois da introdução da VPC10. O nosso modelo não incluiu a mudança de nível como um efeito imediato após a intervenção, pois este é mais relevante para o estudo do efeito direto das VPC sobre as hospitalizações devidas a pneumonia de crianças elegíveis para vacina.¹¹ Em contraste, a imunidade de grupo atribuível às VPC em adultos aparenta ter um «período de desfasamento», antes de revelar efeito completo,²¹ e, na ausência de uma definição clara desse período de desfasamento, a definição do ponto temporal para a mudança de nível *a priori* teria sido largamente subjetiva. Todos os modelos foram ajustados para sexo e os modelos para os grupos etários agregados foram ajustados para a idade. De modo a ter em conta flutuações sazonais nas taxas, todos os modelos incluíram um componente de sazonalidade de Fourier, com as combinações lineares de funções de seno e cosseno:

$$\log E(Y_t) = \log(C_t) + \beta_0 + \beta_1 T_t + \beta_2 X_t T_t + \beta_3 \sin[2\pi/12] + \beta_4 \cos[2\pi/12] + \beta_5 G_t$$

em que Y_t é o número de episódios de pneumonia medido no mês t , $\log(C_t)$ é o desvio igual ao logaritmo da população C_t dividido por 100 000. β_0 é a taxa na linha basal. T_t é o tempo decorrido desde o início do estudo até ao mês t e β_1 é o declive pré-VPC10. $X_t T_t$ é um termo de interação e β_2 representa a tendência pós-VPC10. Os termos de seno e cosseno representam o componente de sazonalidade de Fourier. G_t é um binário representando o sexo.

As tendências de episódios de pneumonia, antes e depois da VPC10, foram comparadas estimando RTI anuais por cada 100 000, com os correspondentes IC de 95%. O RTI da tendência antes da VPC10 é estimado como a alteração das taxas de hospitalização anuais desde o primeiro ano, no período de observação. O RTI da tendência depois da VPC10 é estimado como a comparação da tendência anual da taxa de hospitalização, após o início do período da VPC10 até ao período anterior. As alterações anuais percentuais da tendência foram calculadas como $(RTI-1) \times 100$.

Para quantificar o impacto indireto da VPC10, a taxa no final do período do estudo (ou seja, ano epidemiológico de 2014–2015) foi estimada como a predição não linear a partir do modelo, com o conjunto completo de parâmetros, e foi depois comparada com a taxa prevista, que teria ocorrido na ausência da introdução da VPC10. As taxas previstas foram presumidas não linearmente como continuação da tendência no período antes da VPC10, mantendo em zero o parâmetro do modelo que denota a tendência após a VPC10.²² O número de internamentos devidos a pneumonia, evitados por ano, foi estimado multiplicando a redução da taxa absoluta anual pelo tamanho da população em 2014–2015. Para atenuar a variação sazonal na representação gráfica, foram aplicados filtros de médias móveis de 12 meses simétricos, para calcular uma média das taxas estimadas e previstas mensalmente. Foi realizada a análise residual da taxa de incidência, incluindo testes para autocorrelação e autocorrelações parciais. Estes indi-

Quadro 1 Hospitalizações devidas a episódios de pneumonia de adultos de idade ≥ 18 anos, na Finlândia, anos epidemiológicos de 2004–2005 a 2014–2015

Anos epidemiológicos*	Episódios de pneumonia†						
	Hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas			Empiema		Pneumonia pneumocócica	
	População total de idade ≥ 18 anos	n	Taxa por população de 100 000 pessoas	n	Taxa por população de 100 000 pessoas	n	Taxa por população de 100 000 pessoas
2004-2005	4 141 374	20 8223	502,8	198	4,8	377	9,1
2005-2006	4 164 582	20 542	493,3	179	4,3	338	8,1
2006-2007	4 190 862	20 821	496,8	197	4,7	402	9,6
2007-2008	4 219 620	21 082	499,6	237	5,6	395	9,4
2008-2009	4 248 882	23 640	556,4	264	6,2	516	12,1
2009-2010	4 276 986	22 394	523,6	264	6,2	449	10,5
2010-2011	4 305 246	26 744	621,2	273	6,3	437	10,2
2011-2012	4 333 734	28 609	660,2	294	6,8	441	10,2
2012-2013	4 361 280	26 376	604,8	291	6,7	469	10,8
2013-2014	4 385 442	25 189	574,4	309	7,0	447	10,2
2014-2015	4 405 260	27 162	616,6	307	7,0	407	9,2
Total	-	263 382	-	2813	-	4678	-

*Os anos decorrem de julho a junho.

†Os potenciais registos múltiplos de alta de pneumonia relativos ao mesmo doente, no espaço de 90 dias desde a data do diagnóstico inicial de pneumonia, foram combinados num único episódio.

caram não existirem desviâncias significativas relativamente aos pressupostos do modelo. O nível de valor *p* bicaudal estatisticamente significativo foi $< 0,05$. Nas análises estatísticas foi utilizado o Stata/SE V.14. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comité de Ética Institucional do Instituto Nacional de Saúde e Bem-estar (THL), na Finlândia. As permissões para utilização dos dados do registo para investigação foram obtidas junto do controlador do registo no THL.

RESULTADOS

Características das hospitalizações devidas a pneumonia

Durante o período do estudo (2004–2004 a 2014–2015), foram registados $> 21,7$ milhões de altas hospitalares de adultos finlandeses de idade ≥ 18 anos. Destas altas, 263 382 (1,2%) foram episódios de hospitalização devida a pneumonia por todas as causas. A pneumonia pneumocócica e o empiema foram responsáveis por 1,8% e 1,1% dos episódios de pneumonia, respetivamente (quadro 1). Em 2004–2005, a taxa e o número de hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas, na linha basal, foram 502,8/100 000 e 20 823, respetivamente (quadro 2). As taxas, na linha basal, variaram de 167,9/100 000, em pessoas dos 18 aos 49 anos de idade, a 4434,3/100 000, em pessoas de idade ≥ 85 anos. As taxas gerais de pneumonia pneumocócica e empiema, na linha basal, foram baixas (9,1 e 4,8/100 000, respetivamente).

Tendências das taxas de pneumonia durante o período pré-VPC10

De julho de 2004 a junho de 2010, as taxas de hospitalização devida a pneumonia por todas as causas, em adultos de idade ≥ 18 anos, aumentaram 2,4% anualmente (RTI de 1,024; IC de 95%, 1,018 a 1,037) (quadro 2). De forma semelhante, as taxas de pneumonia pneumocócica e empiema aumentaram anualmente 3,7 e 6,2% (RTI de 1,037 e 1,062, respetivamente). A análise de tendência estratificada por idades revelou aumentos das taxas de hospitalização devida a pneumonia por todas as causas, durante o período pré-VPC10, em todos os grupos etários (quadro 2).

Tendências das taxas de pneumonia durante o período da VPC10

De julho de 2011 a junho de 2015, as taxas de pneumonia por todas as causas, em adultos de idade ≥ 18 anos, diminuíram anualmente 4,7% (RTI de 0,953; IC de 95%, 0,942 a 0,965) (quadro 2). Foram observados declínios estatisticamente significativos em todas as taxas específicas por idade, exceto no caso dos adultos de idade ≥ 75 anos. A maior redução foi observada nos grupos etários dos 18 aos 49 e dos 50 aos 64 anos de idade (9,2%). A taxa de pneumonia pneumocócica diminuiu anualmente 8,1% (RTI de 0,919; IC de 95%, 0,876 a 0,965).

Observaram-se declínios anuais significativos, de 14,5%, em adultos de idade < 65 anos. As reduções nas taxas de empiema não foram significativas (quadro 2).

Análise de potenciais resultados

No ano epidemiológico de 2014–2015, a taxa anual estimada de hospitalização devida a pneumonia por todas as causas, de adultos de idade ≥ 18 anos, foi de 109,3 episódios/100 000 (IC de 95%, 96,5 a 121,9) ou 15,4% inferior, quando comparada com a taxa prevista com base nas tendências pré-VPC10 (quadro 3, figura 1). No caso da pneumonia pneumocócica, a redução da taxa geral, em 2014, foi estimada como sendo de 3,5 episódios por 100 000 (IC de 95%, 2,5 a 4,4) ou 26,5%. Em 2014–2015, a redução geral no caso do empiema foi de 1,5 episódios/100 000 (IC de 95%, 0,9 a 2,1) (quadro 3).

Nas análises estratificadas por idades, observaram-se reduções estatisticamente significativas nas hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas, em todos os grupos etários (quadro 3, figura 2). Comparadas com a taxa prevista, as reduções estimadas das hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas nos grupos etários dos 18 aos 49 anos, dos 50 aos 64 anos e de idade ≥ 65 anos foram de 44,1 (26,9%), 140,6 (28,8%) e 131,5 (6,7%) por 100 000 pessoas-anos, respetivamente. A maior redução absoluta foi observada em pessoas de idade ≥ 85 anos (195,9/100 000). Durante 2014–2015, verificou-se um total de 20 506 hospitalizações devidas a pneumonia entre as 1 107 240 pessoas de idade ≥ 65 anos. A diminuição da taxa estimada traduz-se em menos 1456 hospitalizações devidas a pneumonia, neste grupo etário. De igual modo, as diminuições nas taxas estimadas para os grupos etários dos 18 aos 49 anos (população: 2 180 022) e 50 aos 64 anos (população: 1 117 998) traduzem-se em menos 961 e 1572 hospitalizações devidas a pneumonia em 2014–2015, respetivamente. Nas pessoas de idade < 65 anos verificou-se uma redução estimada de 41% dos casos de pneumonia pneumocócica. Observou-se uma percentagem de redução semelhante em pessoas de idade ≥ 85 anos, com a maior redução absoluta nas taxas de pneumonia pneumocócica (13,0 episódios/100 000). Em pessoas dos 75 aos 84 anos de idade, no entanto, as taxas estimadas foram mais elevadas do que o previsto em 5,4 episódios/100 000. Até ao final do período do estudo, as taxas gerais e estratificadas por idades de empiema foram significativamente mais baixas do que o previsto, exceto nos grupos etários mais jovem e mais velho (quadro 3).

Condição de controlo: tendências nas hospitalizações por todas as causas

Antes da introdução da VPC10, as hospitalizações por todas as causas (excluindo pneumonia) diminuíram anualmente 3,5% (RTI de 0,965; IC de 95%, 0,953 a 0,976). A tendência continuou durante o período da VPC10 (figura 1 suplementar disponível [online](#)).

Quadro 2 Tendências nas hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas, pneumonia pneumocócica e empiema de adultos de idade ≥ 18 anos, antes e depois da introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC 10) no programa nacional de vacinação infantil, na Finlândia

Resultado	Taxa na linha basal em 2004–2005 (por população de 100 000 pessoas)	Tendências anuais ajustadas, utilizando análise de séries cronológicas interrompidas						
		Período antes da VPC10 (de 2004–2005 a 2009–2010*)			Período depois da VPC10 (de 2011–2012 a 2014–2015*)			
		Tendência anual			Tendência anual			
		RTI	IC de 95%	p†		RTI	IC de 95%	p†
Pneumonia por todas as causas								
Idade (anos)								
18-49	167,9	1,012	0,988 a 1,037	0,075	0,908	0,876 a 0,953	<0,001	
50-64	310,6	1,049	1,037 a 1,062	<0,001	0,908	0,876 a 0,930	<0,001	
≥65‡	1639,8	1,018	1,012 a 1,023	<0,001	0,976	0,965 a 0,988	0,004	
65-74	816,7	1,024	1,012 a 1,037	<0,001	0,965	0,942 a 0,988	0,016	
75-84	2071,8	1,012	1,007 a 1,024	<0,001	0,976	0,965 a 1,002	0,181	
≥85	4434,3	1,024	1,012 a 1,028	<0,001	0,988	0,965 a 1,012	0,375	
Total‡	502,8	1,024	1,018 a 1,037	<0,001	0,953	0,942 a 0,965	<0,001	
Pneumonia pneumocócica								
Idade (anos)								
18-49	5,7	1,037	1,002 a 1,087	0,029	0,855	0,7775 a 0,953	0,003	
50-64	10,4	1,062	1,024 a 1,087	0,001	0,855	0,785 a 0,930	<0,001	
≥65‡	16,3	1,012	0,988 a 1,049	0,290	0,988	0,919 a 1,062	0,845	
65-74	11,3	1,037	0,988 a 1,087	0,073	0,976	0,876 a 1,074	0,604	
75-84	20,9	0,988	0,942 a 1,037	0,515	1,087	0,965 a 1,224	0,186	
≥85	25,6	1,024	0,953 a 1,087	0,590	0,865	0,711 a 1,037	0,105	
Total‡	9,1	1,037	1,012 a 1,049	<0,001	0,919	0,876 a 0,965	<0,001	
Empiema								
Idade (anos)								
18-49	2,4	1,024	0,976 a 1,062	0,378	0,976	0,865 a 1,114	0,736	
50-64	7,4	1,049	1,012 a 1,087	0,015	0,930	0,844 a 1,024	0,117	
≥65‡	7,7	1,100	1,062 a 1,154	<0,001	0,919	0,844 a 1,012	0,074	
65-74	8,9	1,100	1,037 a 1,154	<0,001	0,930	0,824 a 1,049	0,248	
75-84	4,7	1,114	1,049 a 1,196	0,001	0,908	0,766 a 1,074	0,266	
≥85	11,7	1,114	1,012 a 1,253	0,035	0,908	0,702 a 1,168	0,435	
Total‡	4,8	1,062	1,037 a 1,087	<0,001	0,942	0,897 a 1,002	0,059	

Os RTI foram ajustados para sexo e sazonalidade, com o logaritmo natural do tamanho da população como a variável de desvio. O RTI da tendência antes da VPC10 foi estimado como a alteração das taxas de hospitalização anuais nos anos 2004–2005 a 2009–2010. O RTI da tendência depois da VPC10 foi estimado como a comparação da tendência anual nos anos 2011–2012 a 2013–2014 com a tendência no período anterior.

*A VPC10 foi introduzida no PNV finlandês em setembro de 2010. O ano 2010–2011 foi considerado um período de transição e foi excluído da análise.

†Valor p bicaudal.

‡As análises para os grupos etários agregados (ou seja, o total (idade ≥ 18 anos) e o grupo de pessoas de idade ≥ 65 anos) foram ajustadas para a idade, utilizando os seguintes grupos etários: todos os grupos etários nas análises para o total e as idades dos 65 aos 74 anos, 75 aos 84 anos e ≥ 85 anos nas análises para o grupo etário de idade ≥ 65 anos.

DISCUSSÃO

Este estudo proporciona evidências de efeitos de grupo e de impacto ao nível da população de um programa de vacinação infantil, com VPC10, sobre as hospitalizações de adultos devido a pneumonia, num ambiente de elevada adesão às vacinas. A análise de tendências e resultados potenciais revelou uma crescente tendência pré-vacina de hospitalizações de adultos devido a pneumonia, seguida de declínios significativos nas taxas gerais e estratificadas por idades, após a introdução da VPC10. Até 2014–2015, a taxa de hospitalização de adultos devido a pneumonia por todas as causas tinha descido em 15% ou 109 episódios por população de 100 000 pessoas. Os nossos dados destacam quer o substancial impacto, quer as oportunidades para prevenção de pneumonia nos idosos: as reduções nas hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas de pessoas de idade ≥ 65 anos indicam cerca de 1500 hospitalizações a menos por ano.

Durante o período anterior à VPC10, as taxas de internamento devido a pneumonia de adultos de idade ≥ 18 anos aumentaram 2,4% por ano. Foram observados maiores aumentos das taxas de hospitalizações nas quais a etiologia presumível tinha sido relatada, pois as taxas gerais de pneumonia pneumocócica e empiema aumentaram 3,7 e 6% por ano. Tendências crescentes do internamento de adultos devido a pneumonia foram observadas em Inglaterra, durante o período 1997–2005, na Dinamarca, durante o período 1994–2004, e, nos EUA, durante o período 1988–2002 (ou seja, sobretudo antes da introdução de programas de vacinação infantil com a VPC7 nestes países).^{23–25} A crescente tendência a longo prazo das hospitalizações devidas a pneumonia pode estar associada ao envelhecimento da população e ao aumento da prevalência de condições médicas subjacentes, sendo que ambas as

situações constituem fatores de PAC.²⁶ Nos EUA, a percentagem de doentes idosos hospitalizados devido a pneumonia, e que tinham condições médicas subjacentes, aumentou durante o período 1988–2002.²⁵ No Reino Unido, no entanto, o aumento dos internamentos de idosos devido a pneumonia, durante o período 1998–2010, foi independente de aumentos de comorbilidades e postulou-se estar associado a alterações na prestação de serviços e no comportamento de procura de cuidados de saúde.²⁷ De 1996 a 2009, o número de hospitalizações devidas a pneumonia, na Finlândia, aumentou 42%, sobretudo nos idosos; contudo, a duração do internamento diminuiu.²⁸ Alterações nas práticas de codificação também podem estar associadas a aumentos das hospitalizações devidas a pneumonia, mas é improvável que isto tenha influenciado os nossos achados, dado termos utilizado apenas o diagnóstico primário, aquando da alta, e termos incluído na análise todos os códigos CID-10 relacionados com pneumonia. Realizámos uma análise adicional de todos os episódios nos quais a pneumonia codificada de acordo com a CID-10 se encontrava listada em qualquer posição dos diagnósticos aquando da alta, com ou sem hospitalização. As reduções relativas de pneumonia foram semelhantes às verificadas na análise, na qual a definição de caso estava limitada aos diagnósticos primários aquando da alta, mas as reduções absolutas foram maiores (quadros suplementares 1 e 2 disponíveis [online](#)).

A nossa análise de tendências revelou declínios significativos nas taxas de hospitalização devida a pneumonia por todas as causas, no seguimento da introdução da VPC10. Em pessoas de idade ≥ 65 anos, o declínio anual estimado foi de 2,4%, sendo de 9,2% nos grupos etários dos 18 aos 49 anos e dos 50 aos 64 anos. Em adultos mais jovens, as taxas de pneumonia pneumocócica também diminuíram. No entanto, o grande impacto das hospitaliza-

Quadro 3 Taxas de hospitalização estimadas e previstas de pneumonia por todas as causas em adultos de idade ≥ 18 anos, 2014–2015

Resultado	Taxa estimada por população de 100 000 pessoas*	Taxa prevista por população de 100 000 pessoas†	Taxas de hospitalização previstas versus estimadas em 2014–2015		
			Diferença entre taxas por população de 100 000 pessoas	IC de 95%‡ por população de 100 000 pessoas	Redução percentual (%)
Pneumonia por todas as causas					
Idade (anos)					
18-49	120,1	164,2	44,1	35,3 a 52,9	26,9
50-64	348,8	488,8	140,6	122,1 a 158,9	28,8
≥65§	1820,4	1951,9	131,5	106,0 a 156,9	6,7
65-74	869,3	968,4	99,1	73,1 a 125,0	10,2
75-84	2260,5	2417,3	156,8	106,7 a 206,9	6,5
≥85	5097,5	5293,3	195,9	77,3 a 314,4	3,7
Total§	598,8	708,0	109,3	96,5 a 121,9	15,4
Pneumonia pneumocócica					
Idade (anos)					
18-49	4,6	7,9	3,3	1,9 a 4,6	41,7
50-64	10,0	17,1	7,1	4,7 a 9,5	41,4
≥65§	18,9	19,4	0,5	-0,9 a 1,9	2,5
65-74	17,4	19,1	1,7	-0,7 a 4,2	9,1
75-84	21,7	16,3	-5,4	-5,9 a -4,8	-33,0
≥85	18,9	31,9	13,0	3,4 a 22,6	40,6
Total§	9,5	12,9	3,5	2,5 a 4,4	26,5
Empiema					
Idade (anos)					
18-49	2,8	3,0	0,2	-0,1 a 0,6	7,0
50-64	8,5	11,1	2,6	1,2 a 4,0	23,4
≥65§	13,8	18,4	4,6	1,9 a 7,2	24,9
65-74	13,4	17,3	3,8	0,5 a 7,1	22,2
75-84	13,8	19,1	5,3	0,2 a 10,4	27,8
≥85	15,9	22,5	6,6	-3,3 a 16,4	29,2
Total§	7,0	8,5	1,5	0,9 a 2,1	17,5

*A taxa estimada é a taxa de hospitalização média estimada a partir do modelo ajustado de regressão binomial negativa, o qual incluiu como variáveis independentes o tempo decorrido desde o início do estudo e o tempo decorrido desde o início do período de intervenção. O ano 2010–2011 foi considerado um período de transição e foi excluído da análise.

†A taxa estimada é a taxa de hospitalização média estimada a partir do modelo ajustado, com o tempo decorrido desde o início do estudo como a variável independente.

‡Os IC de 95% foram estimados utilizando o método Delta e foram considerados significativos, caso não incluíssem zero.

§As análises para os grupos etários agregados (ou seja, o total (idade ≥ 18 anos) e o grupo de pessoas de idade ≥ 65 anos) foram ajustadas para a idade, utilizando os seguintes grupos etários: todos os grupos etários nas análises para o total e as idades dos 65 aos 74 anos, 75 aos 84 anos e ≥ 85 anos nas análises para o grupo etário de idade ≥ 65 anos.

ções devidas a pneumonia por todas as causas, de pessoas de idade ≥ 85 anos, esteve associado à maior redução absoluta: um número estimado de 195,9 episódios a menos por 100 000 pessoas do que o previsto, ou seja, caso tivesse continuado a crescente tendência pré-VPC10. Estudos de vigilância prospectivos, baseados na população, relataram consistentemente que as taxas de PAC aumentam com o avançar da idade.^{2, 5} Na Finlândia, foi projetado que as hospitalizações devidas a pneumonia aumentariam 49% entre 2010 e 2030.²⁸ Contudo, as reduções percentuais nas hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas, foram mais elevadas em adultos jovens (26,9% em adultos dos 18 aos 49 anos de idade), o que pode estar associado a menor exposição aos serotipos da VPC10 em progenitores de crianças vacinadas. Embora estudos anteriores, que avaliaram o impacto de programas de vacinação infantil com a VPC7 sobre a hospitalização de adultos devido a pneumonia, tenham mostrado consistentemente declínios na pneumonia pneumocócica, as alterações relatadas nas taxas de hospitalização devida a pneumonia por todas as causas específicas por idades variaram entre ambientes.^{15, 17} Esta variação pode estar associada a vários fatores ou a combinações dos mesmos, incluindo diferenças nos programas de vacinação infantil (por exemplo, adesão, calendário ou reforço), características das populações, práticas de codificação, critérios de internamento ou métodos analíticos.

Devem ser tidas em consideração algumas limitações ao interpretar os achados. Em primeiro lugar, o desenho do estudo foi ecológico. Embora o nosso estudo tivesse por objetivo estimar o efeito indireto da VPC10 infantil, outras vacinas para adultos, como a vacina da gripe, a VPC13 e a VPP23 também podem reduzir o risco de hospitalização devida a pneumonia. Na Finlândia, a vacinação contra a gripe tem sido recomendada para todas as pessoas de idade ≥ 65 anos desde 2002. Durante o período do nosso estudo, a cobertura da vacinação anual variou de 38 a 50%. A adesão foi mais elevada durante a pandemia de gripe em 2009, mas, de facto, baixou em anos subsequentes, ou seja, durante o período da VPC10. Em 2014, a cobertura

cumulativa da VPP23 e da VPC13 em adultos foi < 5%, com base nos dados relativos à distribuição de vacinas. Não seria de esperar que esta baixa cobertura tivesse um impacto ao nível da população em termos da incidência da pneumonia no geral.

Em segundo lugar, a pneumonia por todas as causas é um resultado não específico e as tendências de outros agentes patogénicos respiratórios podem influenciar a sua ocorrência. Em 2010–2011, observou-se um aumento da pneumonia por todas as causas. Embora tal tenha coincidido com uma epidemia de infeções por *Mycoplasma pneumoniae* na Finlândia, é improvável que tenha influenciado os nossos achados, dado a maioria dos casos se terem verificado em grupos etários mais jovens (dos 5 aos 19 anos de idade) e o período (finais de 2010 a meados de 2011) ter sido excluído da nossa análise.²⁹ No nosso estudo, perto de 95% dos episódios foram registados como pneumonia por causa não especificada, indicando a ausência de um diagnóstico etiológico sensível e específico para a pneumonia nos cuidados hospitalares habituais.^{3, 4} Para capturar todos os episódios de pneumonia pneumocócica e empiema, utilizámos uma definição de caso mais abrangente (com ou sem hospitalizações de um dia para o outro) e também incluímos diagnósticos de alta não primários. Apesar de tudo, estes resultados representam apenas < 2% dos episódios de pneumonia no nosso estudo. Em relatórios anteriores, a pneumonia pneumocócica confirmada laboratorialmente representava uma pequena fração das hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas.^{15–17} Adicionalmente, a nossa análise de sensibilidade revelou não existirem alterações significativas nas hospitalizações por pneumonia devidas a outros agentes patogénicos específicos que não o *S. pneumoniae* (dados não apresentados). A nossa definição de caso também incluiu pneumonia associada a cuidados de saúde, a qual é difícil de distinguir da PAC, nos registos de altas hospitalares, e é causada, sobretudo, por outras bactérias que não o *S. pneumoniae*.

Em terceiro lugar, os dados administrativos estão sujeitos a erro de classificação, alterações seculares na codificação e práti-

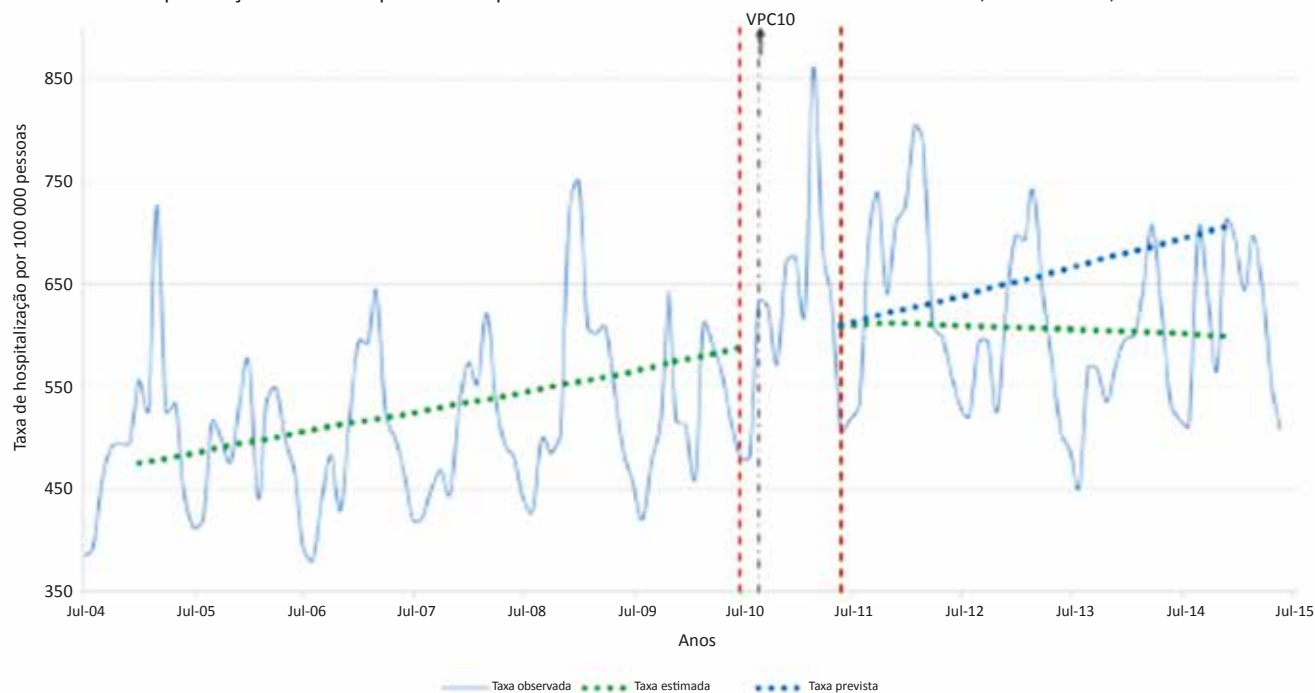
Hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas de adultos de idade ≥ 18 anos, na Finlândia, 2004-05 a 2014-15

Figura 1 A linha vertical de traços e pontos a preto indica a introdução da VPC10 no programa nacional de vacinação finlandês. O período entre as linhas tracejadas a vermelho, ou seja, julho de 2010–junho de 2011, foi um período de transição e foi excluído da análise. A taxa observada é a taxa de hospitalização mensal média não ajustada. A taxa estimada é a taxa de hospitalização média estimada a partir do modelo ajustado de regressão binomial negativa, com o conjunto completo de parâmetros (ou seja, o tempo decorrido desde o início do estudo e o tempo decorrido desde o início do período de intervenção). A taxa prevista é a taxa média estimada a partir do modelo, com o tempo decorrido desde o início do estudo como única variável independente. Foi aplicado um filtro de média móvel de 12 meses, tanto à taxa estimada, como à taxa prevista. VPC10, vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

cas clínicas, bem como a critérios de internamento.³⁰ No entanto, um estudo de validação australiano estimou uma sensibilidade de 98%, uma especificidade de 97%, um valor preditivo positivo de 96% e um valor preditivo negativo de 98% para as hospitalizações devidas a pneumonia, codificadas de acordo com a CID-10.³¹ Nos EUA, comparações de taxas de DPI relatadas por vigilância ativa com as estimadas utilizando dados codificados de acordo com a CID revelaram tendências temporais semelhantes.¹⁰ Alterações nos critérios de internamento podem estar associadas às alterações observadas nas taxas de hospitalização devida a pneumonia, particularmente, se ocorreu uma mudança no tratamento de casos menos graves em regimes ambulatoriais.³²

As linhas de orientação finlandesas para o tratamento de PAC, publicadas em 2008, introduziram critérios para a identificação de doentes em baixo risco, que podiam ser tratados em regime ambulatorio.³³ Por conseguinte, realizámos uma análise de sensibilidade, que mostrou que as hospitalizações devidas a pneumonia continuaram a aumentar, após a publicação das linhas de orientação e começaram a diminuir apenas durante o período da VPC10 (figura suplementar 2 disponível *online*). No entanto, as tendências nas consultas em regime ambulatorio devido a PAC não puderam ser examinadas, dado o registo ambulatorio apenas ter sido criado após a introdução da VPC10. Os resultados de uma análise adicional, que também incluiu episódios de pneumonia registados no regime ambulatorio e serviços de urgência hospitalar, foram semelhantes aos obtidos na análise limitada a episódios hospitalizados (quadros suplementares 1 e 2 disponíveis *online*). É possível que a tendência decrescente das hospitalizações por outras causas que não pneumonia possa estar associada a uma mudança no sentido do tratamento em regime ambulatorio de várias condições, mas é improvável que tenha influenciado as tendências observadas nas hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas.

Por último, aumentos em condições médicas crónicas que agravam o risco de pneumonia pneumocócica também contribuem para o impacto da doença. Neste estudo, não nos foi possível avaliar o efeito potencial de condições subjacentes, devido à complexidade da obtenção de dados abrangentes sobre estas condições. Avaliar

se os efeitos indiretos da vacina contra a pneumonia são diferentes em pessoas com e sem comorbilidades, ajudará a definir melhor as características da imunidade de grupo em adultos.

As mais-valias deste estudo incluem a utilização de dados de um registo baseado na população, de âmbito nacional e abrangente, com uma definição de caso para hospitalização devida a pneumonia, com especificidade acrescida para o resultado principal, pneumonia primária tratada no hospital. Embora o nosso conjunto de dados não tenha incluído dados radiológicos, é provável que a nossa definição de caso tenha capturado a maioria dos episódios confirmados radiologicamente, dado os doentes terem ficado hospitalizados, pelo menos, de um dia para o outro, e a pneumonia ter sido o diagnóstico primário aquando da alta. Os nossos dados permitiram a utilização de uma análise de séries cronológicas interrompidas, com pontos de dados suficientes antes e depois da VPC10 infantil, para estimar o efeito de grupo sobre as hospitalizações de adultos devido a pneumonia. Este método de análise apresenta vantagens relativamente ao desenho de dois pontos, antes-depois, pois incorporou vários pontos temporais e permitiu ter em conta a variação sazonal e, mais importante ainda, o aumento secular pré-vacina das hospitalizações devidas a pneumonia, na Finlândia.²⁸ Por último, a nossa análise mostrou ser improvável que as tendências nas hospitalizações por todas as causas ou as potenciais mudanças no tratamento em regime ambulatorio da PAC expliquem as tendências nas hospitalizações devidas a pneumonia.

Em conclusão, estes dados nacionais da Finlândia sugerem que a imunidade de grupo, resultante da VPC10 infantil, inverteu a tendência crescente e reduziu substancialmente as hospitalizações devidas a pneumonia por todas as causas em adultos, em particular nos idosos. Este achado é significativo, dado prever-se que o número de pessoas de idade ≥ 65 anos, na Finlândia, irá aumentar 17%, entre 2014 e 2020, aumentando ainda mais, provavelmente, o impacto das hospitalizações devidas a PAC.³⁴ Os achados também têm implicações importantes para as análises económicas destinadas a comparar estratégias para a prevenção de doenças pneumocócicas em adultos.

Hospitalizações mensais devidas a pneumonia por todas as causas de adultos por grupo etário, na Finlândia, 2004-05 a 2014-15

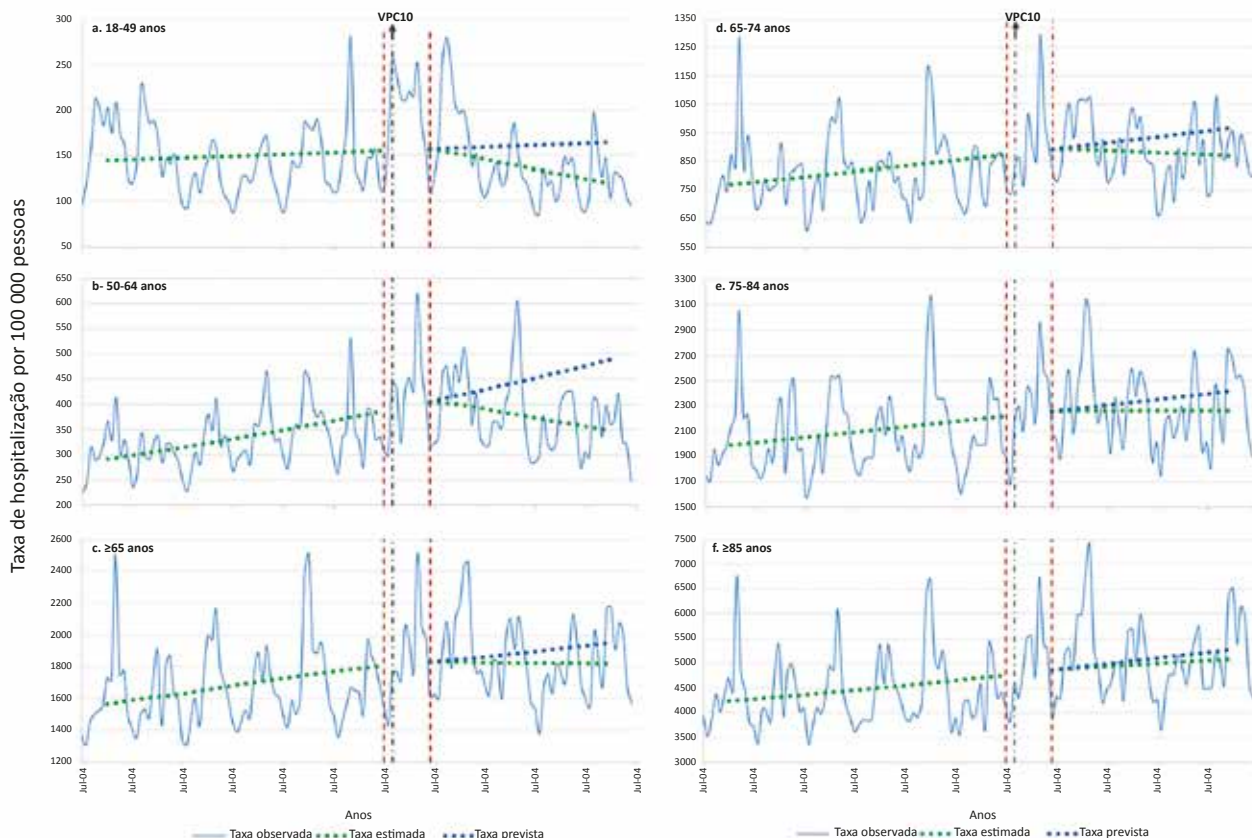


Figura 2 A linha vertical de traços e pontos a preto indica a introdução da VPC10 no programa nacional de vacinação finlandês. O período entre as linhas tracejadas a vermelho, ou seja, julho de 2010–junho de 2011, foi um período de transição e foi excluído da análise. A taxa observada é a taxa de hospitalização mensal média não ajustada. A taxa estimada é a taxa de hospitalização média estimada a partir do modelo ajustado de regressão binomial negativa, com o conjunto completo de parâmetros (ou seja, o tempo decorrido desde o início do estudo e o tempo decorrido desde o início do período de intervenção). A taxa prevista é a taxa média estimada a partir do modelo, com o tempo decorrido desde o início do estudo como única variável independente. Foi aplicado um filtro de média móvel de 12 meses, tanto à taxa estimada, como à taxa prevista. VPC10, vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

Agradecimentos Gostaríamos de agradecer à Dra. Hanna Nohynek pelos seus comentários sobre uma versão anterior deste manuscrito. OO foi apoiado pelo Programa Internacional de Doutorado em Epidemiologia, Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências Sociais da Universidade de Tampere, na Finlândia.

Contribuições Conceito de estudo e desenho: OO, AAP, JJ e JPN. Aquisição de dados: HR-K e ER. Análise e interpretação dos dados: OO, HR-K, AAP, JJ e JPN. Elaboração do manuscrito: OO e JPN. Revisão crítica do manuscrito para conteúdo intelectual importante: OO, HR-K, AAP, JJ e JPN. Análise estatística: OO e HR-K. Financiamento obtido: JPN. Supervisão do estudo: JPN. Aprovação final: OO, HR-K, AAP, ER, JJ e JPN.

Financiamento O estudo foi financiado pelo Instituto Nacional de Saúde e Bem-Estar (THL) e Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências Sociais da Universidade de Tampere, na Finlândia. O estudo foi parcialmente apoiado pelo projecto Monitorização Integrada de Vacinas na Europa (I-MOVE+), que recebeu financiamento do programa de investigação e inovação Horizonte 2020 da União Europeia ao abrigo do contrato de subvenção no. 634446.

Conflitos de interesses OO e JPN: sem conflitos de interesse. HR-K, ER, AAP e JJ são funcionários do Instituto Nacional de Saúde e Bem-Estar do Departamento de Soluções de Saúde Pública, que recebeu financiamento de pesquisa da GlaxoSmithKline para um teste de eficácia nacional da vacina conjugada pneumocócica 10-valente. HRK, AAP, ER e JJ são coinvestigadores no estudo.

Aprovação ética Instituto Nacional de Saúde e Bem-Estar (THL), Helsinquia.

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

- Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459–544.
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71–9.
- Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013;8:e60273.
- Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, et al. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:305–16.
- Palma AA, Saukkoriipi A, Snellman M, et al. Incidence and etiology of community-acquired pneumonia in the elderly in a prospective population-based study. *Scand J Infect Dis* 2014;46:250–9.
- Jain S, Seldy WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015;373:415–27.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810–5.
- Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1139–46.
- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114–25.
- Simonsen L, Taylor TH, Young-Xu Y, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio* 2011;2:e00309–10.
- Saxena S, Atchison C, Cecil E, et al. Additive impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia and empyema hospital admissions in England. *J Infect* 2015;71:428–36.

- Palma AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. *PLoS One* 2017;12:e0172690.
- van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine* 2014;32:4349–55.
- Gijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369:1179–86.
- Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013;369:155–63.
- Jardine A, Menzies RI, McIntyre PB. Reduction in hospitalizations for pneumonia associated with the introduction of a pneumococcal conjugate vaccination schedule without a booster dose in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:607–12.
- Menzies RI, Jardine A, McIntyre PB. Pneumonia in elderly australian: reduction in presumptive pneumococcal hospitalizations but no change in all-cause pneumonia hospitalizations following 7-valent pneumococcal conjugate vaccination. *Clin Infect Dis* 2015;61:927–33.
- Nuorti P, Reingold A. Preventing pneumococcal infections in older adults. *Lancet Respir Med* 2015;3:834–6.
- National Institute for Health and Welfare (THL). Rokotusrekisteri (The Vaccination Register). <https://www.thl.fi/fi/web/rokokattaminen/kansallinen-rokotusohjelma/rokokotusrekisteri> (accessed 22 Jun 2017).
- Hilbe J. Negative Binomial Regression. 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
- Feikin DR, Kagaia EW, Loo JD, et al. Serotype Replacement Study Group. Serotypespecific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med* 2013;10:e1001517.
- Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:299–309.
- Trotter CL, Stuart JM, George R, et al. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis* 2008;14:727–33.
- Thomsen RW, Riis A, Norgaard M, et al. Rising incidence and persistently high mortality of hospitalized pneumonia: a 10-year population-based study in Denmark. *J Intern Med* 2006;259:410–7.
- Fry AM, Shay DK, Holman RC, et al. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988–2002. *JAMA* 2005;294:2712–9.
- Torres A, Peetermans WE, Viegi G, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057–65.
- Millett ER, De Stavola BL, Quint JK, et al. Risk factors for hospital admission in the 28 days following a community-acquired pneumonia diagnosis in older adults, and their contribution to increasing hospitalisation rates over time: a cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e008737.
- Koskela H. Current and future needs for hospital treatment of pneumonia [Article in Finnish]. *Suomen Lääkärilehti* 2013;68:1349–55.
- Polkowska A, Harjunpää A, Toikkanen S, et al. Increased incidence of Mycoplasma pneumoniae infection in Finland, 2010–2011. *Euro Surveill* 2012;17:20072.
- Manderbacka K, Arffman M, Lyytikäinen O, et al. What really happened with pneumonia mortality in Finland in 2000–2008? a cohort study. *Epidemiol Infect* 2013;141:800–4.
- Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, et al. ICD-10 codes are a valid tool for identification of pneumonia in hospitalized patients aged > or = 65 years. *Epidemiol Infect* 2008;136:232–40.
- Schuck-Paim C, Taylor RJ, Simonsen L, et al. Challenges to estimating vaccine impact using hospitalization data. *Vaccine* 2017;35:118–24.
- Current care guidelines – pneumonia [Article in Finnish]. The Finnish Medical Society. Duodecim 2008;124:2030–9. Available online at: www.kaypahoito.fi.
- Statistics Finland. Official Statistics of Finland (OSF): population projection 2012–2060. http://www.stat.fi/ti/taenn/2012/vaenn_2012_2012-09-28_tie_001_en.html (accessed 20 Feb 2016).

Comparação de um programa de reabilitação domiciliário e estruturado com a reabilitação pulmonar supervisionada convencional: um ensaio de não inferioridade aleatorizado

Elizabeth J Horton,¹ Katy E Mitchell,² Vicki Johnson-Warrington,² Lindsay D Apps,² Louise Sewell,² Mike Morgan,² Rod S Taylor,³ Sally J Singh^{2,4}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208506>).

¹Faculty of Health and Life Sciences, Coventry University, Coventry, UK

²Centre for Exercise and Rehabilitation Science, University Hospitals Leicester NHS Trust, Leicester, UK

³University of Exeter Medical School, St Luke's Campus, Exeter, UK

⁴National Centre for Sport and Exercise Medicine, Loughborough University, Leicester, UK

Correspondência para

Elizabeth J Horton, Faculty of Health and Life Sciences, Coventry University, Priory Street, Coventry CV1 5FB, UK; e. horton@coventry.ac.uk

Recebido a 7 de março de 2016
Revisto a 22 de junho de 2017
Aceite a 26 de junho de 2017
Publicado primeiro online a 29 de julho de 2017

RESUMO

Introdução Os programas de reabilitação pulmonar (RP) domiciliários padronizados constituem um modelo alternativo à RP supervisionada em centros, cuja adesão é, atualmente, fraca. Determinámos se um programa de RP não supervisionada domiciliário e estruturado era não inferior à RP supervisionada em centros para participantes com DPOC.

Métodos Foi recrutado um total de 287 participantes com DPOC, que tinham sido encaminhados para RP (187 do sexo masculino, idade média (DP) de 68 (8,86) anos, 48,34 (17,92) com percentagem do FEV₁, dentro dos valores previstos). Os participantes foram aleatorizados para RP em centro ou para um programa domiciliário e estruturado de RP não supervisionada, o qual incluía uma consulta hospitalar com um profissional de saúde com formação em entrevistas motivacionais, um manual de auto-gestão e duas chamadas telefónicas. Cinquenta e oito (20%) participantes abandonaram o grupo de RP em centro e 51 (18%) abandonaram o grupo de RP domiciliária. O *endpoint* primário foi o domínio de dispneia no questionário sobre doenças respiratórias crônicas autorrelatado (CRQ-SR, do inglês *Chronic Respiratory Questionnaire Self-Report*) ao fim de 7 semanas. As medidas foram obtidas em ocultação. Realizámos uma análise de casos completos com intenção de tratar modificada (mITT, do inglês *modified intention-to-treat*), comparando os grupos de acordo com a distribuição aleatória original e com dados completos no seguimento. A margem de não inferioridade foi de 0,5 unidades.

Resultados Observaram-se evidências de ganhos significativos no domínio da dispneia segundo o CRQ, ao fim de 7 semanas, quer no grupo de RP domiciliária, quer no grupo de RP em centro. Verificaram-se evidências inconclusivas de que a RP domiciliária foi não inferior à RP em termos de dispneia (diferença média entre grupos, mITT: -0,24, IC de 95%, -0,61 a 0,12, $p = 0,18$), favorecendo o grupo de RP em centro ao fim de 7 semanas.

Conclusões O programa domiciliário padronizado proporciona benefícios na dispneia. São necessárias mais evidências para determinar em definitivo se os benefícios para a saúde do programa domiciliário padronizado são não inferiores ou equivalentes aos da reabilitação supervisionada em centro.

Número de registo do ensaio ISRCTN81189044.

INTRODUÇÃO

A reabilitação pulmonar (RP) é uma intervenção altamente eficaz para indivíduos com DPOC e outras doenças respiratórias crônicas. As linhas de orientação internacionais sugerem que o programa deve ser constituído por um pacote de exercícios supervisionados e educação ao longo de um período mínimo de 6 semanas.¹ Ao longo dos anos, o formato da reabilitação pouco mudou.

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Pode um programa domiciliário e estruturado de reabilitação pulmonar (RP) não supervisionada de atividades, adesão e educação para a DPOC ser considerado não inferior à RP em centros?

Que conclusão foi alcançada?

► O programa domiciliário obteve melhorias na dispneia e na capacidade de resistência ao cansaço em níveis semelhantes aos obtidos com RP supervisionada convencional. No entanto, a não inferioridade permanece inconclusiva.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo demonstra que um programa de RP domiciliário e estruturado pode proporcionar algumas melhorias para a saúde e pode ser uma alternativa para as pessoas que não podem comparecer a consultas de RP em centros.

O conteúdo e os formatos da reabilitação têm sido extensamente investigados, mas os modos de administração alternativos têm sido pouco relatados.² Maltais *et al.*,³ relataram que a realização de exercícios em casa era equivalente a um programa de RP num centro, mas este programa era complementado por um programa inicial de educação num centro com a duração de 4 semanas. Embora os dados sugerissem que a realização de exercícios em casa era possível (com a disponibilização de uma bicicleta de exercício), o programa requeria a comparência regular num centro de reabilitação. Foram realizados alguns estudos, em pequena escala, que avaliaram formas alternativas de reabilitação domiciliária, mas o desenho e o tamanho da amostra não foram adequados para elaboração de uma recomendação firme.^{4,5} Um ensaio mais recente,⁶ demonstrou que um programa domiciliário monitorizado semanal era equivalente à RP num centro, mas incluiu uma visita domiciliária por parte de um fisioterapeuta e chamadas telefónicas semanais, que incluíam conteúdo educacional personalizado. Não existem evidências suficientes para um programa padronizado de reabilitação não supervisionada, que não inclua visitas domiciliárias por parte de um fisioterapeuta nem monitorização intensiva. Um documento que abordou as atuais prioridades de investigação reconheceu este lento progresso e propôs que devem ser investigados modos de administração alternativos.⁷

Para citar: Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, *et al.* Thorax 2018;73:29–36.

O desenvolvimento e o teste de uma alternativa aceitável à reabilitação supervisionada num centro parecem ser razoáveis para aumentar a abrangência e as opções da intervenção. Adicionalmente, pode constituir uma alternativa viável para as pessoas que não estão dispostas ou não têm possibilidade de participar num programa supervisionado.⁸ Muitos centros têm dificuldade em dar resposta ao número de pedidos e uma abordagem alternativa pode ajudar a atenuar os problemas relacionados com a capacidade.⁹

Relatámos recentemente a eficácia de um programa de RP domiciliária apoiada, mas não supervisionada, que foi facilitado por um manual padronizado, que os participantes seguiam ao longo do programa (*SPACE for COPD – a Self-management Programme of Activity Coping and Education*)¹⁰. Comparativamente com os indivíduos de controlo, observámos alterações importantes na qualidade de vida relacionada com a saúde (alteração média no domínio de dispneia do questionário sobre doenças respiratórias crónicas autorrelatado (CRQ-SR) ao fim de 6 semanas de 0,71 unidades, IC de 95%, 0,45 a 1,00, $p = 0,049$) e na capacidade de exercício (alteração média no teste de resistência (ESWT, do inglês *Endurance Shuttle Walk Test*) ao fim de 6 semanas de 209,7 segundos, IC de 95%, 122,3 a 297,1, $p = 0,006$). Estes são dois *endpoints* importantes, que definem o sucesso de um programa de reabilitação convencional. Ficámos, por conseguinte, interessados em examinar se a utilização deste programa domiciliário poderia provocar melhorias semelhantes às proporcionadas pela RP supervisionada. A utilização de uma abordagem domiciliária apoiada por um manual padronizado já existe para a reabilitação cardíaca.¹¹ A comparação da reabilitação domiciliária estruturada e padronizada com a RP em centros pareceu-nos constituir uma adição valiosa.

Consequentemente, este estudo teve por objetivo comparar o programa domiciliário apoiado pelo manual «SPACE for COPD», com a RP supervisionada e convencional em centros. Elaborámos a hipótese de que esta abordagem inovadora de proporcionar um programa domiciliário não teria um resultado inferior ao fim de 7 semanas comparativamente com a reabilitação supervisionada ao fim de 7 semanas. O *endpoint* primário do estudo foi uma alteração na dispneia ao fim de 7 semanas, medida pelo CRQ-SR.¹² Os objetivos secundários foram explorar o impacto do programa domiciliário em comparação com outras medidas de qualidade de vida relacionada com a saúde, capacidade de exercício e estado psicológico ao fim de 7 semanas e de 6 meses.

MÉTODOS

Realizámos um ensaio controlado e aleatorizado, de não inferioridade e em ocultação para o avaliador, que comparou a RP em centros com um programa domiciliário apoiado pelo manual «SPACE for COPD», com o *endpoint* primário ao fim de 7 semanas e seguimento ao fim de 6 meses. O estudo teve lugar entre novembro de 2007 e julho de 2012. Todos os participantes deram o seu consentimento informado por escrito e a aprovação ética para o estudo foi concedida pela Comissão de Ética Regional de Leicestershire, Northamptonshire e Rutland, referência 07/Q2501/6.

Indivíduos

Foram recrutados participantes com DPOC e uma pontuação de 2 a 5 na escala do *Medical Research Council* (MRC) de entre os doentes encaminhados para RP no Hospital de Glenfield e no Hospital Geral de Leicester, no Reino Unido. Os critérios de exclusão incluíram os que normalmente impediriam o acesso a RP, como deficiências nos membros inferiores e outras comorbilidades instáveis. Os doentes que tinham realizado RP nos 12 meses anteriores também foram excluídos. Os participantes tinham de possuir um domínio elevado da língua inglesa.

Desenho do estudo

O estudo foi desenhado para mostrar a não inferioridade de um programa de reabilitação domiciliária comparativamente com um programa de reabilitação em centro convencional. O *endpoint* primário foi o componente de dispneia autorrelatado do CRQ-SR ao fim de 7 semanas, sendo este escolhido devido à sua relevância

clínica e potencial para mostrar diferenças entre os dois grupos. Os *endpoints* secundários incluíram medidas de tolerância ao exercício, autoeficácia, ansiedade e depressão.

Recrutamento e aleatorização

Os doentes foram recrutados na consulta de referência para RP e todas as medidas no início do estudo foram obtidas como parte do processo de referência habitual. Os doentes interessados no estudo foram subsequentemente contactados e foi marcada uma consulta para obtenção do consentimento. A aleatorização foi realizada utilizando um método de blocos permutados aleatoriamente, com um rácio de distribuição de 1:1 e envelopes opacos selados. A aleatorização foi realizada por um investigador não envolvido no estudo.

Intervenção

Os participantes aleatorizados para o grupo de RP realizaram o programa habitual de RP em centro, consistindo em duas sessões semanais de educação e exercícios supervisionados no hospital, por um período total de 7 semanas, conforme descrito previamente.¹³ Os participantes aleatorizados para o grupo de RP domiciliária tiveram uma sessão introdutória inicial no hospital, realizada por um profissional de saúde com formação em entrevistas motivacionais, na qual foram ensinados a utilizar o manual para facilitar o programa domiciliário de exercícios.¹⁴ Os participantes deste grupo receberam duas chamadas telefónicas padronizadas durante as 7 semanas, destinadas a avaliar o progresso, apoiar e motivar o participante a continuar e esclarecer eventuais dúvidas. Foi previsto que os participantes necessitariam de 7 semanas para realizar o programa de exercícios do manual «SPACE for COPD». No entanto, o manual podia ficar na posse dos doentes uma vez concluído o programa, podendo ajudá-los a introduzir alterações duradouras ao estilo de vida. Informações mais detalhadas sobre o manual «SPACE for COPD» foram previamente relatadas.^{10, 14} Ambas as intervenções eram progressivas e baseadas num programa de caminhadas diárias, com velocidade e duração inicial determinadas pelo desempenho do participante no respetivo teste de marcha com carga progressiva (ISWT, do inglês *Incremental Shuttle Walk Test*) e ESWT, realizados na avaliação do início do estudo. Os participantes foram aconselhados a aumentar a duração da marcha todos os dias. Os exercícios de resistência abrangiam os principais grupos musculares e eram realizados três vezes por semana. Uma descrição detalhada de ambas as intervenções pode ser consultada no ficheiro suplementar 1 disponível [online](#).

Endpoints

Os *endpoints* foram analisados no início do estudo, às 7 semanas e 6 meses após a intervenção, para perceber a durabilidade da intervenção. Os *endpoints* ao fim de 7 semanas e 6 meses foram analisados por um membro do pessoal mantido em ocultação relativamente à distribuição dos participantes. Os participantes foram instruídos no sentido de não identificarem o grupo para o qual tinham sido selecionados. Nas situações em que os participantes não compareciam às consultas de avaliação, tentávamos reagendar duas novas datas. Se não comparecessem, estes participantes eram então retirados do estudo. Todos os participantes cumpriram os *endpoints* relacionadas com o estado de saúde e o desempenho em exercícios (exceto se indicado em contrário).

O *endpoint* primário para este artigo foi o CRQ-SR ao fim de 7 semanas, embora tenhamos incluído os achados obtidos ao fim de 6 meses. O nosso ISRCTN (do inglês *International Standard Randomised Controlled Trial Number*) declarava previamente que o nosso *endpoint* primário era o domínio da dispneia do CRQ-SR¹² ao fim de 7 semanas e 6 meses. Tal era impreciso, sendo pouco habitual ter um *endpoint* primário com dois pontos temporais. Uma pontuação mais elevada no CRQ-SR indica menor incapacidade ao nível da qualidade de vida. Os *endpoints* secundários foram os domínios de fadiga, função emocional e autocontrolo do CRQ-SR, a ansiedade e a depressão medidas pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS¹⁵, do inglês *Hospital Anxiety and Depression Scale*), a autoeficácia medida pelo *Pulmonary*

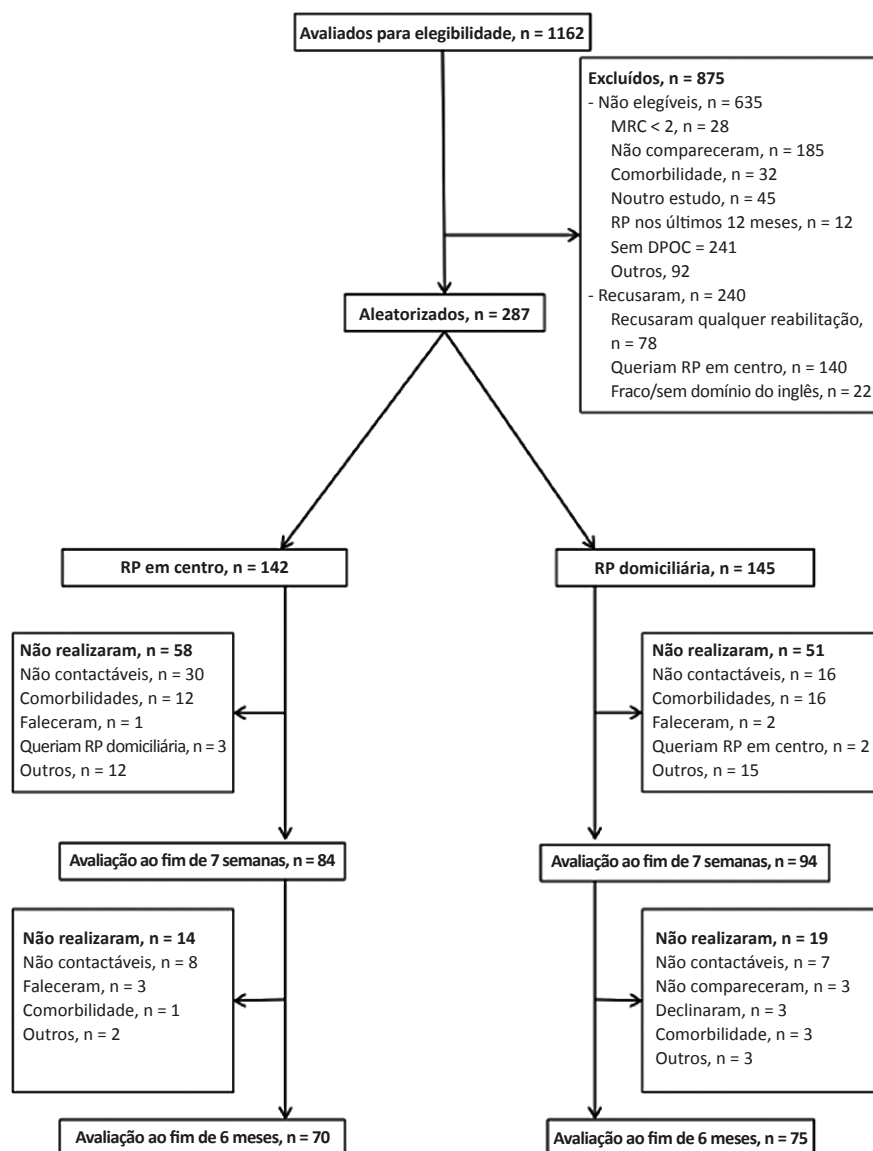


Figura 1 Fluxograma da participação segundo o *Consolidated Standards of Reporting Trials*. MRC, Medical Research Council; RP, reabilitação pulmonar.

Rehabilitation Adapted Index of Self-Efficacy (PRAISE¹⁶) (Índice Adaptado de Autoeficácia na Reabilitação Pulmonar), o ISWT e o ESWT.^{17, 18}

Tamanho da amostra

Para medição do *endpoint* primário, foi reconhecida uma diferença de 0,5 como a diferença mínima clinicamente importante (DMCI¹⁹), com um DP comum de 1,1.¹³ Utilizando estes valores no cálculo do tamanho da amostra para avaliar não inferioridade, com um nível alfa de 0,025 e um teste bilateral com potência de 90%, o tamanho da amostra necessário era de 314. Com base numa taxa de desistências de 15%, habitualmente observada no grupo de reabilitação em hospital, procurou-se recrutar 320 participantes por grupo. Dado ter demorado mais tempo a recrutar doentes e a taxa de desistências ter sido mais elevada do que o previsto, reduzimos a potência para 80%. Isto resultou numa redução do tamanho da amostra necessário para 177 doentes. Continuámos a recrutar doentes até ser atingido o tamanho da amostra.

Análise dos dados

Analisámos e relatámos os *endpoints* primário e secundários seguindo as linhas de orientação do CONSORT (do inglês *Consolidated Standards of Reporting Trials*) para ensaios de não inferioridade e equivalência.²⁰ Na nossa análise primária, comparámos os *endpoints* primário e secundários entre grupos, após a aleatorização, utilizando modelos de regressão linear ajustados para resultados no início do estudo. Realizámos uma análise de casos completos com intenção de tratar modificada (mITT) e uma

análise de acordo com o protocolo (PP, do inglês *per protocol*), dado que a segurança da inferência depende do facto de, tanto a análise PP, como a análise mITT demonstrar não inferioridade.²⁰ A nossa população mITT compreende todos os participantes incluídos na distribuição aleatória (e de acordo com esta distribuição) e que tinham dados completos. Definimos a população PP como sendo constituída pelos participantes que cumpriram a definição de mITT e compareceram à avaliação de resultados final.

Aceitámos a não inferioridade da RP domiciliária relativamente à RP em centro (num teste de nível de 0,025) se o limite inferior do IC de 95% bilateral (equivalente ao limite superior do IC de 97,5% unilateral) se situasse na margem de não inferioridade da DMCI de 0,5 unidades para cada um dos quatro domínios do CRQ,¹⁹ 1,5 unidades para a HADS,¹⁵ 48 m para o ISWT²¹ e 186 s para o ESWT.²² Verificámos a presença de não inferioridade dos *endpoints* primário e secundários no ponto temporal dos 6 meses usando a mesma abordagem.

Empreendemos três grupos de análises secundárias. Primeiro, comparámos os grupos no seguimento, ao fim de 6 meses, tal como para a análise primária, e verificámos a não inferioridade, utilizando uma abordagem igual à descrita anteriormente. Depois, avaliámos o provável efeito da falta de dados, utilizando vários modelos de imputação. Procedemos à imputação por grupo de tratamento utilizando equações encadeadas para criar 10 conjuntos de dados completos partindo do princípio de que os dados estavam em falta ao acaso. Vinte e dois modelos de imputação incluíram covariáveis conforme definidas para o modelo primário. Após análise, combinámos as estimativas de efeito a partir dos conjuntos

Quadro 1 Características e dados demográficos no início do estudo

	RP domiciliária, n = 145 (exceto se indicado em contrário)	RP em centro, n = 142 (exceto se indicado em contrário)
Idade (anos)	68 (9)	67 (8)
Sexo masculino:sexo feminino, n (%)	93 (64): 52 (36)	94 (66):48 (34)
IMC (m/kg ²)	27 (6)	28 (6)
FEV ₁ (l)	1,26 (0,51)	1,26 (0,60)
FEV ₁ , % do previsto	47,89 (18,67)	48,79 (17,19)
FVC (l)	2,73 (0,84)	2,67 (0,90)
MRC, n (%)		
2	28 (19)	20 (14)
3	52 (36)	57 (40)
4	47 (33)	39 (28)
5	18 (12)	26 (18)
% de SpO ₂ em repouso	94,54 (2,32)	93,91 (3,66)
Tabagismo, n (%)		
Fuma atualmente	45 (31)	28 (20)
Nunca fumou	8 (6)	5 (3)
Ex-fumador	92 (63)	109 (77)
Maço/anos, n	47 (36), 136	45 (26), 135
Oxigénio suplementar, n (%)	9 (6)	15 (11)
CRQ-SR, n		
Dispneia	2,58 (0,93), 137	2,42 (0,91), 129
Fadiga	3,42 (1,19), 137	3,36 (1,20), 129
Emoção	4,41 (1,24), 137	4,37 (1,24), 129
Autocontrolo	4,50 (1,40), 137	4,36 (1,30), 129
HADS		
Ansiedade, n (%)		
0-7	83 (57)	68 (48)
8-10	32 (22)	46 (32)
11-14	22 (15)	21 (15)
15-21	9 (6)	7 (5)
Depressão, n (%)		
0-7	104 (71)	98 (69)
8-10	23 (16)	27 (19)
11-14	16 (11)	13 (9)
15-21	3 (2)	4 (3)
PRAISE, n	47,24 (8,09), 130	44,81 (7,00), 122
ISWT (m), n	260 (148)	269 (150), 139
ESWT (seg), n	231 (231), 144	189 (96), 139

Os dados são apresentados sob a forma de média (±DP) ou número (%).

IMC, índice de massa corporal; CRQ-SR, *Chronic Respiratory Questionnaire Self-Report*; ESWT, teste de resistência; HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; ISWT, teste de marcha com carga progressiva; MRC, *Medical Research Council*; PRAISE, *Pulmonary Rehabilitation Adapted Index of Self-Efficacy*; SpO₂, saturação de oxigénio.

de dados imputados, utilizando a regra de Rubin.²³ A análise foi realizada utilizando o STATA V.14.1.

RESULTADOS

O fluxo de participantes ao longo do ensaio é resumido na figura 1. Um total de 287 participantes foi recrutado e aleatorizado para o estudo, 142 para RP em centro e 145 para RP domiciliária (quadro 1). Alguns doentes não tinham dados da consulta de início do estudo. Os dados em falta dos questionários deveram-se ao não preenchimento dos formulários.

Um total de 109 participantes abandonou o estudo. Cinquenta e oito pessoas (41%) não realizaram a avaliação ao fim de 7 semanas no grupo de RP em centro e 51 pessoas (35%) não realizaram a avaliação ao fim de 7 semanas no grupo de RP domiciliária. Os motivos de desistência são apresentados na figura 1. Não se verificaram evidências de diferenças substanciais nas características no início do estudo dos doentes que realizaram ou não a avaliação ao fim de 7 semanas (consultar ficheiro suplementar 1 disponível [online](#)).

Endpoint primário

Ao fim de 7 semanas, observámos em ambos os grupos melhorias estatisticamente significativas no respeitante ao componente de dispneia do CRQ-SR. As diferenças entre grupos foram pequenas (mITT: -0,24, IC de 95%, -0,61 a 0,12, p = 0,18; PP: -0,38, IC de 95%, -0,79 a 0,02, p = 0,06; quadro 2) e não significativas estatisticamente.

O IC inferior excede a DMCI de 0,5 unidades, pelo que continua a existir um grau de incerteza quanto à eficácia da intervenção domiciliária sobre a dispneia (figura 2). A percentagem de participantes em cada grupo que atingiu o limite de DMCI de 0,5 para o domínio de dispneia do CRQ-SR não foi significativamente diferente entre os dois grupos (p = 0,669), 58,9% e 53,9% para os programas em centro e domiciliário, respetivamente (quadro 3).

Endpoints secundários

As alterações intragrupo nos domínios fadiga, emoção e autocontrolo do CRQ-SR, entre o início do estudo e as 7 semanas, revelaram uma melhoria significativa nestes domínios apenas no grupo de RP em centro. O IC de 95% implica que a não inferioridade do programa domiciliário permanece inconclusiva (quadro 2 e ficheiro suplementar 1 disponível [online](#)).

Ao fim de 7 semanas, não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos em termos de ansiedade (-0,97, IC de 95%, -1,98 a 0,04) ou depressão (-0,79, IC de 95%, -1,63 a 0,04) (p = 0,06 em ambas). Contudo, a margem de não inferioridade (1,5 unidades) é infringida pelo IC de 95% para ambos os domínios (quadro 2 e ficheiro suplementar 1 disponível [online](#)). Por conseguinte, a não inferioridade da RP domiciliária não pode ser confirmada.

Não foi estabelecida nenhuma DMCI para autoeficácia e, portanto, não é possível chegar a nenhuma conclusão. Contudo, a diferença entre grupos foi significativamente diferente, favorecendo o grupo de RP em centro.

Ambos os grupos revelaram melhorias de desempenho no ISWT (p < 0,001 para o grupo de RP em centro e p = 0,015 para o grupo de RP domiciliária). As diferenças entre grupos em termos de distância percorrida no ISWT foram não inferiores à RP (mITT: -23,56, IC de 95%, -45,30 a -1,81, p = 0,03; PP: -19,87, IC de 95%, -44,39 a 4,65, p = 0,11; quadro 2 e ficheiro suplementar 1 disponível [online](#)).

Ambos os grupos alcançaram ganhos importantes em termos do desempenho no ESWT (grupo de RP em centro: 353 segundos (IC de 95%, 270 a 437), p = 0,001; grupo de RP domiciliária: 212 segundos (IC de 95%, 139 a 284), p < 0,001), com a alteração média a exceder a DMCI em ambos os grupos. Verificou-se uma diferença entre grupos significativa em termos de tempo despendido no ESWT (mITT: -141,43, IC de 95%, -253,25 a -30,63, p = 0,01; PP: -128,10, IC de 95%, -254,31 a -1,89, p = 0,05; quadro 2) a favor da reabilitação em centro. A margem de não inferioridade (ou seja, a DMCI de 186 segundos) foi infringida pelo IC inferior e, por conseguinte, a não inferioridade da RP domiciliária é inconclusiva.

Seguimento ao fim de seis meses

Ao fim de 6 meses, não se verificou nenhuma diferença significativa em nenhuma das variáveis registadas (quadro 4). Os ganhos em termos de desempenho no ESWT foram largamente mantidos ao fim de 6 meses em ambos os grupos (quadro 4). Tal não se verificou no caso do ISWT, no qual ambos os grupos revelaram declínios no sentido dos níveis de desempenho observados no início do estudo. A RP domiciliária foi não inferior à RP em centro em termos do ISWT ao fim de 6 meses. O ganho no componente de dispneia do CRQ observado em ambos os grupos revelou um declínio, mas continuou a ser superior à DMCI de 0,5 no grupo de RP em centro.

Os resultados da análise secundária com os dados imputados revelaram achados comparáveis aos obtidos na análise de casos completos (consultar o quadro suplementar S2 dos dados obtidos ao fim de 7 semanas e quadro suplementar S3 dos dados obtidos ao fim de 6 meses, ambos disponíveis [online](#)). As diferenças intragrupo são apresentadas no quadro S3 do ficheiro suplementar 1 disponível [online](#).

Acontecimentos adversos

Durante a fase de intervenção de 7 semanas do estudo, ocorreram vinte e três acontecimentos adversos, nove no grupo de RP em centro e catorze no grupo de RP domiciliária. Dois participantes do grupo de RP domiciliária e um do grupo de RP em centro faleceram. Sete participantes do grupo de RP domiciliária e três do grupo de RP em centro foram internados no hospital devido a exacerbação da DPOC. Nenhum acontecimento adverso grave

Quadro 2 Diferença entre grupos em termos de *endpoints* primário e secundários no seguimento às 7 semanas após a aleatorização – análise de casos completos

	RP domiciliária Média (DP) N	RP em centro Média (DP) N	Diferença entre grupos (RP domiciliária)* Diferença média (IC de 95%), valor p	Inferência no que respeita a não inferioridade
Dispneia no CRQ-SR mITT	3,15 (1,26) 79	3,38 (1,20) 83	-0,24 (-0,61 a 0,12) 0,18	Inconclusiva
PP	3,01 (1,22) 62	3,38 (1,22) 70	-0,38 (-0,79 a 0,02) 0,06	Inconclusiva
Fadiga no CRQ-SR mITT	3,71 (1,21) 82	4,12 (1,49) 83	-0,40 (-0,73 a 0,07) 0,02	Inconclusiva
PP	3,78 (1,22) 65	4,12 (1,56) 70	-0,36 (-0,73 a 0,02) 0,06	Inconclusiva
Emoção no CRQ-SR mITT	4,55 (1,20) 82	4,91 (1,06) 81	-0,45 (-0,75 a 0,16) 0,01	Inconclusiva
PP	4,57 (1,23) 65	4,83 (1,06) 68	-0,44 (-0,78 a 0,11) 0,01	Inconclusiva
Autocontrolo no CRQ-SR mITT	4,78 (1,30) 82	4,97 (1,21) 82	-0,36 (-0,66 a 0,07) 0,02	Inconclusiva
PP	4,78 (1,28) 65	4,83 (1,06) 68	-0,31 (-0,64 a 0,01) 0,06	Inconclusiva
Ansiedade na HADS mITT	7,15 (4,05) 81	6,74 (3,76) 86	0,73 (0,17 a 1,63) 0,11	Inconclusiva
PP	6,83 (3,93) 64	6,92 (3,53) 71	0,57 (-0,40 a 1,54) 0,25	Inconclusiva
Depressão na HADS mITT	6,07 (3,68) 82	5,49 (3,16) 86	0,84 (0,04 a 1,63) 0,04	Inconclusiva
PP	5,91 (3,67) 64	5,45 (3,20) 71	0,94 (0,07 a 1,81) 0,04	Inconclusiva
PRAISE mITT	44,72 (8,50) 81	47,08 (7,72) 84	-2,58 (-4,87 a -0,30) 0,03	Sem margem de não inferioridade
PP	45,28 (8,62) 65	47,57 (7,09) 69	-2,44 (-4,90 a 0,02) 0,05	Sem margem de não inferioridade
Distância no ISWT (m) mITT não inferior	281,18 (147,92) 85	309,53 (156,43) 85	-23,56 (-45,30 a -1,81) 0,03	Não inferior
PP	288,18 (148,76) 66	311,27 (165,81) 71	-19,87 (-44,39 a 4,65) 0,11	Não inferior
Tempo no ESWT (s) mITT	442,00 (391,34) 85	545,98 (408,58) 52	-141,43 (-252,23 a -30,63) 0,01	Inconclusiva
PP	468,53 (410,27) 66	541,50 (417,30) 70	-128,10 (-254,31 a -1,89) 0,05	Inconclusiva

*Ajustada para pontuação no início do estudo.

CRQ-SR, *Chronic Respiratory Questionnaire Self-Report*; ESWT, teste de resistência; HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; ISWT, teste de marcha com carga progressiva; mITT, intenção de tratar modificada – todos os participantes com dados de resultados, de acordo com a distribuição aleatorizada; N, número de participantes; PP, de acordo com o protocolo – participantes com dados de resultados, de acordo com a distribuição aleatorizada, que compareceram à avaliação de resultados final; PRAISE, *Pulmonary Rehabilitation Adapted Index of Self-Efficacy*.

foi considerado como estando relacionado com a intervenção do estudo (consultar o quadro S5 no ficheiro suplementar 1 disponível online). Não se verificaram diferenças significativas entre grupos no que respeita aos acontecimentos relatados.

DISCUSSÃO

A hipótese de que o programa estruturado de RP domiciliária e não supervisionada poderia melhorar a dispneia autorrelatada na mesma medida que a RP em centro convencional permanece inconclusiva. Tal está em consonância com as recomendações do CONSORT²⁰ para notificação de ensaios de não inferioridade, dado o IC de 95% da diferença na alteração entre os grupos de RP domiciliária e RP em centro ter infringido a DMCI de 0,5

unidades. No entanto, não foi detetada nenhuma diferença estatisticamente significativa ao fim de 7 semanas entre os grupos de RP domiciliária e RP em centro no que se refere ao *endpoint* primário de dispneia. Curiosamente, a percentagem de participantes que atingiram a DMCI também foi similar em cada grupo. Foram relatados vários programas de RP domiciliária com *endpoints* semelhantes aos do presente estudo.^{3, 24} Uma diferença crucial deste estudo reside na intervenção de menor duração do que as utilizadas em muitos outros estudos, alguns dos quais se estenderam por 2 anos de supervisão e/ou apoio.²⁵ A duração da fase apoiada da intervenção foi comparável com a duração recomendada para um programa de reabilitação²⁶ e proporcionou de forma única menos supervisão direta ou,

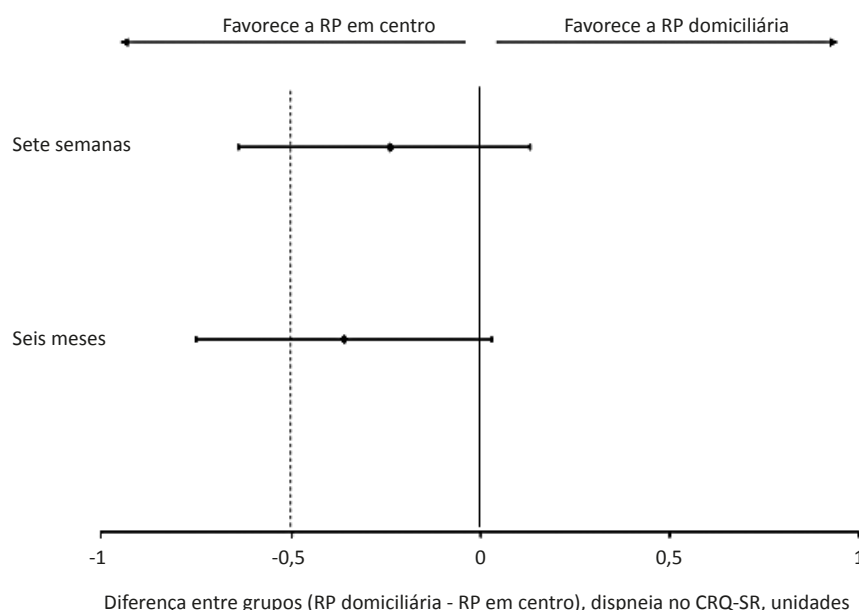


Figura 2 Alteração entre grupos na dispneia no CRQ-SR e margem de não inferioridade. Os dados são apresentados sob a forma de média e IC de 95%. A linha pontilhada representa a margem de não inferioridade. CRQ-SR, *Chronic Respiratory Questionnaire self-report*.

Quadro 3 Participantes que cumpriram a DMCI (0,5 unidades) para o domínio de dispneia no CRQ-SR nos grupos de RP em centro e RP domiciliária. Análise de casos completos

	Alteração < 0,5 (%)	Alteração ≥ 0,5 (%)	Intervalo (-7 a 7)	p
RP em centro	41,10	58,90	-1,60 a 3,2	0,669
RP domiciliária	46,05	53,95	-3,0 a 4,6	

CRQ-SR, *Chronic Respiratory Questionnaire Self-Report*; DMCI, diferença mínima clinicamente importante.**Quadro 4** Diferença entre grupos nos endpoints primário e secundários no seguimento aos 6 meses após a aleatorização – análise de casos completos

	RP domiciliária Média (DP) N	RP em centro Média (DP) N	Diferença entre grupos (RP domiciliária)* Diferença média (IC de 95%), valor p	Inferência no que respeita a não inferioridade
Dispneia no CRQ-SR				
mITT	2,80 (1,17) 66	3,08 (1,26) 70	-0,36 (-0,75 a 0,03) 0,07	Inconclusiva
PP	2,77 (1,14) 64	3,08 (1,27) 68	-0,39 (-0,79 a 0,002) 0,05	Inconclusiva
Fadiga no CRQ-SR				
mITT	3,53 (1,40) 67	3,60 (1,31) 71	-0,18 (-0,58 a 0,22) 0,38	Inconclusiva
PP	3,52 (1,38) 65	3,58 (1,31) 69	-0,18 (-0,58 a 0,23) 0,39	Inconclusiva
Emoção no CRQ-SR				
mITT	4,34 (1,34) 67	4,49 (1,24) 71	-0,29 (-0,64 a 0,05) 0,09	Inconclusiva
PP	4,35 (1,34) 65	4,48 (1,24) 69	-0,31 (-0,66 a 0,04) 0,08	Inconclusiva
Autocontrolo no CRQ-SR mITT	4,55 (1,49) 67	4,61 (1,43) 71	-0,30 (-0,71 a 0,10) 0,14	Inconclusiva
PP	4,55 (1,45) 65	4,60 (1,44) 69	-0,30 (0,71 a 0,11) 0,15	Inconclusiva
Ansiedade na HADS				
mITT	7,31 (4,29) 68	7,96 (4,18) 73	0,13 (-0,93 a 1,19) 0,81	Inconclusiva
PP	7,32 (4,27) 66	8,02 (4,20) 71	0,21 (-0,87 a 1,29) 0,70	Inconclusiva
Depressão na HADS				
mITT	6,26 (3,57) 68	6,52 (3,59) 73	0,07 (-0,92 a 1,07) 0,88	Inconclusiva
PP	6,30 (3,55) 66	6,54 (3,58) 71	0,14 (-0,85 a 1,14) 0,78	Inconclusiva
PRAISE				
mITT	43,21 (8,87) 68	44,11 (8,79) 72	-1,15 (-3,97 a 1,67) 0,42	Sem margem de não inferioridade
PP	43,20 (8,81) 66	44,16 (8,87) 70	-1,05 (-3,93 a 1,83) 0,47	Sem margem de não inferioridade
Distância no ISWT (m)				
mITT	248,14 (151,86) 59	270,00 (150,94) 66	-5,46 (-32,98 a 22,05) 0,70	Não inferior
PP	247,24 (153,03) 58	271,25 (153,05) 64	-5,87 (-33,99 a 22,25) 0,68	Não inferior
Tempo no ESWT (s)				
mITT	408,27 (420,09) 59	444,70 (414,89) 67	-67,83 (-207,69 a 72,04) 0,34	Inconclusiva
PP	407,03 (423,65) 58	445,02 (417,44) 65	-69,58 (-212,23 a 73,07) 0,34	Inconclusiva

*Ajustada para pontuação no início do estudo.

CRQ-SR, *Chronic Respiratory Questionnaire Self-Report*; ESWT, teste de resistência; HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; ISWT, teste de marcha com carga progressiva; mITT, intenção de tratar modificada – todos os participantes com dados de resultados, de acordo com distribuição aleatorizada; N, número de participantes; PP, de acordo com o protocolo – participantes com dados de resultados, de acordo com distribuição aleatorizada, que compareceram à avaliação de resultados final; PRAISE, *Pulmonary Rehabilitation Adapted Index of Self-Efficacy*.

na verdade, indireta. Mais recentemente, têm sido testadas versões digitais de reabilitação, com resultados encorajadores para os que realizam o programa.²⁷ Este estudo é importante, pois demonstra benefícios adquiridos num curto período de tempo, de forma semelhante ao verificado com o modelo de RP em regime ambulatorio. Muitos estudos anteriores, embora categorizados como sendo domiciliários, na verdade proporcionaram mais supervisão e contacto profissional do que o ciclo convencional de 6 a 8 semanas de RP.^{24–26, 28} Reconhece-se que, numericamente, é provável que o impacto não seja tão grande quanto a RP para alguns dos endpoints e que a questão da supervisão pode constituir o fator-chave para as diferenças observadas. O estudo de Holland *et al.*⁶ demonstrou equivalência de uma RP domiciliária com um programa de RP em centro de 8 semanas, com custos bastante semelhantes. Curiosamente, a melhoria verificada em termos de distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos ficou abaixo do que seria de esperar num programa de RP em centro (diferenças intragrupo, mITT: 10,82 m, IC de 95%, -4,52 a 26,16).

No nosso estudo, a melhoria média no ESWT ficou acima da DMCI em ambos os grupos ao fim de 7 semanas e, embora tenha sido numericamente superior no grupo de RP em centro, esta diferença não foi estatisticamente significativa. As alterações após RP em centro convencional não foram tão grandes como previsto no ISWT. A alteração média (IC de 95%) no ISWT foi de 42 m (24 a 59 m), o que fica imediatamente abaixo da DMCI de 48 m para esta medida. Estudos anteriores no nosso centro demonstraram que a alteração média do ISWT após RP cumpria a DMCI.^{10, 13, 29–31} Estes estudos recrutaram participantes com, em média, menor FEV₁ no início do estudo, maiores núme-

ros de participantes com pontuações MRC de 4 e 5 e menores pontuações ISWT médias. Isto evidencia que o presente estudo recrutou um subgrupo mais seletivo de participantes da nossa população de RP neste centro. Por conseguinte, é possível que o tamanho do efeito dos resultados possa ser menor em pessoas com doença mais ligeira. No grupo de RP domiciliária, as alterações no ISWT foram menores do que no grupo de RP em centro, embora não tenham sido significativamente diferentes. Os participantes foram informados do estudo durante a respetiva consulta inicial e podem ter visto o programa domiciliário não supervisionado como a opção pretendida ou «opção mais fácil» e, se posteriormente aleatorizados para RP, podem não ter cooperado inteiramente com o programa (e, consequentemente, não ter realizado os exercícios domiciliários com intensidade ou frequência suficientemente elevadas para induzir alterações na capacidade de exercício máxima).

Embora a preferência pela intervenção preferida não tenha sido registada em todos os participantes, a maioria dos participantes questionados teria escolhido o programa domiciliário. Por conseguinte, é possível que isto possa ter influenciado o empenho desses participantes para com o programa. Estes números foram pequenos, pelo que não foi realizada uma análise com base nestes dados. De futuro, seria de todo o interesse determinar em que medida é que a preferência influencia o resultado da intervenção. Curiosamente, 55% dos doentes elegíveis para participar no ensaio aceitaram fazê-lo, apesar da referência inicial e da expectativa ser a reabilitação supervisionada, o que sugere que, em princípio, a intervenção domiciliária pareceu aceitável para vários participantes que esperavam realizar um ciclo de reabilitação formal.

No geral, os achados do programa de RP domiciliária sugerem que o mesmo confere melhorias a curto prazo em termos de dispneia e desempenho em exercícios, embora não no mesmo grau que a RP em centro supervisionada. Não é possível excluir a não inferioridade dado o IC exceder a margem de não inferioridade.

Limitações

A população recrutada tinha um perfil ligeiramente diferente da população geralmente observada em programas de RP. Os motivos para isto são, provavelmente, multifatoriais. Os participantes recrutados tinham, no geral, menos incapacidade devida à DPOC, dado ser maior a percentagem de graus 2 e 3 do MRC comparativamente com outros estudos.^{24-26, 28} É provável que os programas domiciliários permitam uma abordagem mais estratificada à reabilitação, com programas domésticos direcionados para os doentes com menor incapacidade no geral. Reconhece-se igualmente que a adesão aos programas não foi monitorizada diretamente e que o volume de exercícios não foi avaliado no grupo de RP domiciliária. No entanto, este foi um ensaio pragmático e, por conseguinte, foi intencional, mas pode ter influenciado os resultados obtidos.

Neste estudo, a taxa de desistências foi mais elevada do que o previsto e pode ter conduzido a um maior nível de enviesamento. Contudo, foi comparável às verificadas em outros ensaios de investigação realizados no contexto de RP na vida real.³²

Não realizámos uma avaliação económica dos programas de RP domiciliária e RP em centro. No entanto, o custo do programa domiciliário com o fornecimento do manual «SPACE for COPD» foi previamente estimado como sendo de £181 (cerca de 209 €).³³

Estudos futuros deverão analisar a aceitabilidade desta abordagem para indivíduos que recusem a oferta de reabilitação, em qualquer etapa do respetivo percurso de cuidados para a DPOC, por não aceitarem programas formais de reabilitação supervisionada. No geral, acreditamos que este programa domiciliário padronizado, apoiado pelo manual «SPACE for COPD», oferece benefícios significativos aos participantes, constituindo uma alternativa à RP supervisionada, e deve ser tido em consideração.

Agradecimentos Os autores gostariam de agradecer à equipa de reabilitação pulmonar do Hospital Glenfield, Leicester NHS Trust, que recrutou participantes. Somos gratos a todos os participantes pelo seu envolvimento neste estudo. Os hospitais universitários de Leicester possuem o IP para o manual SPACE for COPD.

Contribuições Desenho do estudo: EJJ, LS, MM e SJS. Recolha e gestão de dados: EJJ, KEM, VJW, LDA e LS. Análise de dados: EJJ e RST. Redação e edição do manuscrito: todos os autores.

Financiamento A GSK forneceu uma doação monetária irrestrita para parte do financiamento deste estudo.

Conflitos de interesses Nada a declarar

Aprovação ética Leicestershire Northamptonshire e Comité Regional de Ética de Rutland.

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 Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013;68(Suppl 2):887-8.
- 2 Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13-64.
- 3 Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:869-78.
- 4 Güell MR, de Lucas P, Gáldiz JB, et al. Home vs hospital-based pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a spanish multicenter trial. *Arch Bronconeumol* 2008;44:512-8.
- 5 Puente-Maestu L, Sández ML, Sández P, et al. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;15:517-25.
- 6 Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017;72:57-65.
- 7 Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in Pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13-64.
- 8 Keating A, Lee AL, Holland AE. Lack of perceived benefit and inadequate transport influence uptake and completion of pulmonary rehabilitation in people with chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative study. *J Physiother* 2011;57:183-90.
- 9 Spruit MA, Pitta F, Garvey C, et al. Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *Eur Respir J* 2014;43:1326-37.
- 10 Mitchell KE, Johnson-Warrington V, Apps LD, et al. A self-management programme for COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2014;44:1538-47.
- 11 Lewin B, Robertson IH, Cay EL, et al. Effects of self-help post-myocardial-infarction rehabilitation on psychological adjustment and use of health services. *Lancet* 1992;339:1036-40.
- 12 Williams JE, Singh SJ, Sewell L, et al. Development of a self-reported chronic respiratory questionnaire (CRQ-SR). *Thorax* 2001;56:954-9.
- 13 Sewell L, Singh SJ, Williams JE, et al. How long should outpatient pulmonary rehabilitation be? A randomised controlled trial of 4 weeks versus 7 weeks. *Thorax* 2006;61:767-71.
- 14 Apps LD, Mitchell KE, Harrison SL, et al. The development and pilot testing of the self-management programme of activity, coping and education for chronic obstructive pulmonary disease (SPACE for COPD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:317-27.
- 15 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
- 16 Vincent E, Sewell L, Wagg K, et al. Measuring a change in self-efficacy following pulmonary rehabilitation: an evaluation of the PRAISE tool. *Chest* 2011;140:1534-9.
- 17 Singh SJ, Morgan MD, Scott S, et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-24.
- 18 Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213-22.
- 19 Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407-15.
- 20 Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* 2012;308:2594-604.
- 21 Singh SJ, Jones PW, Evans R, et al. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax* 2008;63:775-7.
- 22 Pepin V, Laviolette L, Brouillard C, et al. Significance of changes in endurance shuttle walking performance. *Thorax* 2011;66:115-20.
- 23 Rubin DB. Multiple imputation for nonresponses in surveys. New York: John Wiley & Sons, 1987.
- 24 Effing T, Zielhuis G, Kerstjens H, et al. Community based physiotherapeutic exercise in COPD self-management: a randomised controlled trial. *Respir Med* 2011;105:418-26.
- 25 Monnikhof E, van der Valk P, van der Palen J, et al. Effects of a comprehensive selfmanagement programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:815-20.
- 26 Boxall AM, Barclay L, Sayers A, et al. Managing chronic obstructive pulmonary disease in the community. A randomized controlled trial of home-based pulmonary rehabilitation for elderly housebound patients. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:378-85.
- 27 Chaplin E, Hewitt S, Apps L, et al. Interactive web-based pulmonary rehabilitation programme: a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open* 2017;7:e013682.
- 28 Ninot G, Moullec G, Picot MC, et al. Cost-saving effect of supervised exercise associated to COPD self-management education program. *Respir Med* 2011;105:377-85.
- 29 Evans RA, Singh SJ, Collier R, et al. Pulmonary rehabilitation is successful for COPD irrespective of MRC dyspnoea grade. *Respir Med* 2009;103:1070-5.
- 30 Greening NJ, Evans RA, Williams JE, et al. Does body mass index influence the outcomes of a Waking-based pulmonary rehabilitation programme in COPD? *Chron Respir Dis* 2012;9:99-106.
- 31 Sewell L, Singh SJ, Williams JE, et al. Can individualized rehabilitation improve functional independence in elderly patients with COPD? *Chest* 2005;128:1194-200.
- 32 Boutou AK, Tanner RJ, Lord VM, et al. An evaluation of factors associated with completion and benefit from pulmonary rehabilitation in COPD. *BMJ Open Respir Res* 2014;1:e000051.
- 33 Dritsaki M, Johnson-Warrington V, Mitchell K, et al. An economic evaluation of a selfmanagement programme of activity, coping and education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2016;13:48-56.

Inspire. Respire

BASTA UM SIMPLES GESTO PARA MUDAR TUDO.

- 24 horas eficácia¹
- Comodidade posológica¹

Referência: 1. RCM Revinty, junho 2016



INNOVIVA

Bial
Respirar

TOMA
ÚNICA
DIÁRIA¹

24H
EFICÁCIA¹



INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver sítio da internet do INFARMED: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. **NOME DO MEDICAMENTO:** Revinty Ellipta. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Revinty Ellipta 92/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 92 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Revinty Ellipta 184/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 184 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 200 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). **FORMA FARMACÉUTICA:** Pó para inalação em recipiente unidose. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** **Asma:** Revinty Ellipta 92/22 mcg e 184/22 mcg está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista beta, de ação prolongada e corticosteroides para inalação) é adequada; doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta, de curta ação "conforme o necessário". **DPOC:** Revinty Ellipta 92/22 mcg está indicado para o tratamento sintomático de adultos com 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 recitadas durante longos períodos (ocorrência muito menos provável do que com corticosteroides orais). Incluem síndrome de Cushing, características cushingoides, apoplexia suprarrenal, diminuição na densidade mineral óssea, retardação do crescimento em crianças e adolescentes, cataratas e glaucoma e, mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos e comportamentais incluindo hiperatividade psicótica, 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. **Hiperlipidemia** 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:** **Sistema - 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. **Afções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** **Frequentes** - Artralgia, dorlágia, 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 & Cª, 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 & Cª 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