

EDITORIAIS

A importância da investigação em cuidados primários no tratamento de doenças respiratórias

Ver artigo com hiperligação de Pinnock et al. na pág. 19

***Stephen T Holgate^a**

^a Professor Clínico de Imunofarmacologia do MRC e Presidente da UK Respiratory Research Collaborative, Southampton, Reino Unido

*Correspondência: Professor Stephen T Holgate, Experimental Clinical Sciences, Sir Henry Wellcome Laboratory, Level F, Southampton General Hospital, Southampton, SO16 6YD, UK. Tel.: +44 (0)2380 796960 Fax: +44 (0)2380 701771 E-mail: sth@soton.ac.uk

As doenças que envolvem o tracto respiratório afectam todos os grupos etários. Não só são muito comuns como também causam elevada morbidade e nalguns casos morte, levando desse modo a elevada utilização dos cuidados de saúde.¹ A grande dificuldade perante estas doenças consiste na eventual ocorrência de uma patologia pulmonar grave antes dos sintomas se tornarem aparentes ou antes de os doentes estarem suficientemente conscientes da sua importância – o cancro do pulmão e a DPOC constituem bons exemplos, em que um diagnóstico atrasado tem consequências desastrosas.² Ao contrário de outros órgãos, os pulmões possuem poucos receptores de dor, excepto na pleura e na orofaringe; os sintomas manifestam-se como tosse, produção de expectoração e falta de ar. A doença pulmonar tem fortes ligações ao fumo de tabaco, à poluição atmosférica, à exposição industrial e à privação socioeconómica. Portanto, ao contrário das doenças que afectam outros órgãos como o coração, o sistema endócrino e o sistema nervoso central, as doenças respiratórias não atraíram a atenção que merecem.³ Essa omissão foi reforçada pelos estigmas que não raramente acompanham as doenças pulmonares relacionadas com o tabagismo ou a asma.^{4,5}

Estas percepções complexas existem na maioria dos países e contribuíram para o relativamente fraco progresso efectuado na prevenção ou na cura de doenças respiratórias. Contudo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece agora que as doenças pulmonares, e em particular a DPOC, serão a terceira causa mais comum de mortalidade a nível mundial dentro de poucos anos, mais precisamente em 2020, muitas delas relacionadas com o tabaco ou provocadas por infecções.⁶ A recente pandemia viral que envolveu o coronavírus causador da SARS e os surtos de gripe H5N1 (aviária) e H1N1 (suína) ilustram que mutações em microrganismos com os quais estamos familiarizados – os coronavírus geralmente provocam constipações comuns – podem ser extremamente devastadoras.⁷ A aquisição de resistência

antimicrobiana é um problema acrescido em pandemias virais, na pneumonia nosocomial e na adquirida na comunidade e tuberculose.^{8,9}

As doenças do tracto respiratório superior também são subestimadas relativamente ao seu impacto, especialmente a rinite e a rinosinusite.¹⁰ Essas doenças são frequentemente trivializadas sem nos apercebermos do seu impacto no desempenho e na qualidade de vida. As doenças respiratórias superiores também coexistem, na sua maioria, com doenças pulmonares (especialmente a asma e a DPOC) e, no entanto, raramente são consideradas conjuntamente quando a apresentação clínica ocorre através dos tractos respiratórios inferior ou superior.¹¹ Finalmente, há doenças respiratórias menos comuns que podem inicialmente mascarar-se sob a forma de outras doenças como a asma, mas que acabam por se revelar como sendo apneia do sono, disfunção das cordas vocais, doença pulmonar auto-imune e eosinofílica, sarcoidose, fibrose pulmonar intersticial ou hipertensão pulmonar idiopática.¹²

Outra faceta importante da maioria das doenças pulmonares é a heterogeneidade que existe na resposta a tratamentos individuais. A promoção da prática baseada em provas levou a uma proliferação de directrizes de tratamento com pouco envolvimento daqueles que iriam aplicar as recomendações das directrizes. A maioria das directrizes baseiam-se em ensaios aleatorizados controlados para fornecer as provas necessárias, mas esses ensaios são frequentemente realizados em populações de doentes altamente seleccionadas, que estão longe de serem representativas das que previsivelmente virão a receber o tratamento específico.¹³ Um exemplo disto é a asma, dado que menos de 4% da população total elegível com esta doença acaba por ser incluída em ensaios de medicamentos para a asma. Esses ensaios assumem então que todos os doentes irão responder de um modo semelhante.^{14,15} Contudo, isto simplesmente não é verdade. Um bom exemplo é o fracasso do tratamento com corticosteróides inalados (CEI) em doentes fumadores com asma, enquanto os antagonistas dos receptores do leucotrieno (ARLT) mantêm a sua eficácia.¹⁶ Em suma, no âmbito das complexas doenças pulmonares existem vários fenótipos que envolvem diferentes vias causais. O conceito de respondedor e não respondedor a uma terapia é actualmente bem aceite, mesmo quando se presta atenção à adesão ao tratamento. Como uma especialidade, a medicina está agora a evoluir no sentido de uma abordagem estratificada, utilizando testes diagnósticos específicos de determinadas vias para seleccionar o tratamento mais adequado que se ajusta às necessidades de um doente.¹⁷ Os diagnósticos oncológicos estão a liderar nesta área, mas os tratamentos para as doenças inflamatórias crónicas seguem-nos de perto.¹⁸

Para lá dos motivos fisiopatológicos para explicar a variação do tratamento, a adesão ao tratamento prescrito é um factor crucial.

Isto é especialmente verdade em relação aos medicamentos inalados que são utilizados para controlar doenças como a asma e a rinite, apesar de todos os esforços de médicos, enfermeiros e farmacêuticos para ensinar aos doentes as boas práticas e para lhes explicar a importância de continuar a terapia, mesmo quando, eventualmente, não tenham sintomas. As directrizes referem amplamente que os CEI são superiores aos ARLT no tratamento de primeira linha da asma em adultos, mas um ensaio pragmático recente no “mundo real” em cuidados primários, utilizando medidas de resultados descritos pelos doentes bem como a função pulmonar, não conseguiu demonstrar nenhuma diferença entre os dois tratamentos.¹⁹ Foram descritos resultados semelhantes quando se comparou um agonista β_2 de acção prolongada (ABAP) inalado (supostamente o tratamento superior em estudos de eficácia) com um ARLT como terapia adjuvante na asma mais grave não controlada com doses moderadas-altas de CEI.¹⁹ Como seria previsível, houve um enorme debate sobre a validade desses estudos pragmáticos quando se omitiu o placebo como comparador.²⁰⁻²² Contudo, este debate ignora, de algum modo, a questão essencial; qual é o objectivo de prescrever medicamentos a uma população se eles não funcionam (por causa da heterogeneidade da doença) ou se existem problemas de cumprimento (ou seja, se o doente está ou não a tomar o medicamento de forma regular conforme prescrito)?

Dado que a maioria das doenças pulmonares é tratada em cuidados primários, as questões acima indicadas têm uma forte influência na prática, na prevenção e no controlo da doença, na qualidade de vida e na satisfação dos doentes.²³ Mas como é que se desenvolve uma base de resultados comprovados para orientar a prática em cuidados primários num grupo de doenças que representam uma elevada proporção da prática clínica? Houve várias tentativas recentes para determinar as prioridades de investigação em doenças respiratórias, tendo contribuído com algum sucesso para aumentar e redireccionar o financiamento da investigação. A maior parte dessas tentativas basearam-se em painéis de peritos que seleccionaram as prioridades a partir de inquéritos a profissionais de saúde, a cientistas e ocasionalmente a doentes^{24,25} – como a realizada pela James Lind Alliance (http://www.lindalliance.org/Asthma_Working_Partnership.asp) envolvendo a Asthma UK e a *British Thoracic Society*. No Reino

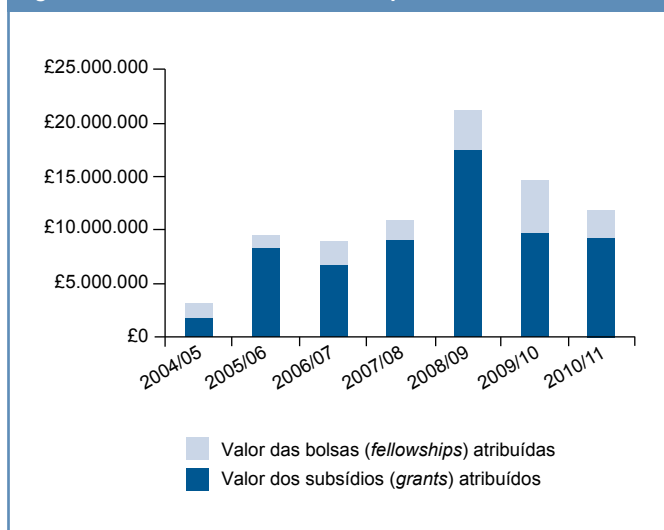
Unido, a formação de uma colaboração multiprofissional para investigação respiratória (*Respiratory Research Collaborative – UKRRRC*, <http://www.brit-thoracic.org.uk/research-innovation/ukrrc.aspx>)²⁶, abrangendo sociedades profissionais, cientistas, instituições de beneficência relacionadas com doenças pulmonares, o conselho de investigação médica (*Medical Research Council – MRC*), o Departamento de Saúde e a indústria, levou a que se identificassem as prioridades de investigação através de um processo Delphi²⁷, as quais foram então adoptadas pela comunidade de investigação. Em consequência disto, os subsídios de investigação e as bolsas de estudo triplicaram ao longo dos três anos após o lançamento da iniciativa – situação que foi mantida (ver Figura 1). Esta notável reviravolta verificou-se igualmente na comunidade de investigação respiratória, cujos membros reconheceram que necessitavam de unir forças para obter um efeito máximo e para a subsequente formação de redes nacionais de investigação.²⁸

Neste número do *Primary Care Respiratory Journal*, Hilary Pinnock e membros do grupo internacional de cuidados primários respiratórios (*International Primary Care Respiratory Group – IPCRG*) apresentam os resultados de um exercício e-Delphi abrangente para priorizar as necessidades de investigação respiratória dos cuidados primários,²⁹ que fornece uma resposta muito valiosa aos pedidos internacionais de acção para prevenção e tratamento de doenças não contagiosas que estão a surgir a uma taxa alarmante por todo o mundo em consequência da alteração dos estilos de vida.³⁰

As doenças respiratórias encontram-se nas prioridades da agenda. O IPCRG começou por publicar uma declaração de necessidades de investigação (DNI) que envolveu a participação de 22 países com uma diversidade de contextos socioeconómicos, a partir da qual foram identificadas 145 questões para investigação.³¹ Utilizando três rondas de e-Delphi e utilizando critérios de importância clínica, viabilidade e relevância internacional, estas foram reduzidas a sete questões de investigação que obtiveram concordância total e 24 que alcançaram o limiar de consenso de 90%. A exaustividade com que este inquérito foi realizado merece admiração e, consequentemente, as conclusões possuem um significado real que exige acção.

Numa posição cimeira na lista de prioridades estava a necessidade de dados comprovados sobre o modo como se pode suspeitar de um diagnóstico de uma doença respiratória numa consulta e como se podem avaliar doenças respiratórias conhecidas com ferramentas “simples”.²⁹ Isto corresponde claramente à necessidade urgente de diagnóstico mais precoce de doenças respiratórias e à necessidade de ferramentas que possam acompanhar facilmente o progresso da doença ao longo do tempo. Foi também realçada a necessidade de estudos no mundo real efectuados em cuidados primários. Outros temas assinaláveis foram o autotratamento, regimes de tratamento para a asma com aumentos e diminuições da medicação em função dos sintomas (*step-up* e *step-down*), adesão ao tratamento, diagnóstico e tratamento de comorbilidades, diagnóstico precoce e prevenção da progressão, necessidades educacionais dos profissionais e terapêutica de associação. É importante reconhecer que um assunto, só porque não atingiu a lista de prioridade máxima, não deixa de ser importante ou válido. A metodologia conduziu a prioridades globais para a investigação internacional. Contudo, muitos dos tópicos que não integraram a selecção final são de grande relevância, na prática, para países específicos ou relativamente a diferenças no âmbito urbano/rural.

Figura 1. Gastos do MRC na área respiratória de 2004/5 a 2010



A predominância dos tópicos recomendados estará altamente influenciada pelos que participaram e os autores reconhecem isso e as potenciais distorções que tal facto pode introduzir.

Esta avaliação exaustiva das necessidades de investigação em cuidados primários²⁹ é de enorme importância e deve ser extremamente enaltecida. Agora é necessário transformar estas prioridades em temas de investigação e propostas de subsídios e, evidentemente, que chegue o financiamento. Para que tal aconteça, é indispensável que a comunidade de investigação na área respiratória conjugue esforços nesse sentido e transforme um desafio emocionante, proporcionado por este exercício de alteração das regras do jogo, em propostas de investigação de alta qualidade, desenvolvimento de capacidades, novos resultados comprovados e subsequentes benefícios para os doentes. Agora necessitamos todos de assumir a responsabilidade individual e conjunta por este grande desafio.

Agradecimentos O autor é Professor Clínico de Imunofarmacologia do MRC.

Conflitos de interesses O autor é Presidente da UK Respiratory Research Collaborative.

Artigo encomendado; sem revisão externa pelos pares; aceite em 17 de Janeiro de 2012; publicado online em 20 de Fevereiro de 2012

© 2012 Primary Care Respiratory Society UK. Todos os direitos reservados <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00015>
Prim Care Respir J 2012; 21(1): 1-3

Referências

- Worth A, Pinnock H, Fletcher M, Hoskins G, Levy ML, Sheikh A. Systems for the management of respiratory disease in primary care--an international series: United Kingdom. *Prim Care Respir J* 2011;**20**(1):23-32. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2010.00070>
- Diaconescu R, Lafond C, Whittom R. Treatment delays in non-small cell lung cancer and their prognostic implications. *J Thorac Oncol* 2011;**6**(7):1254-9. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318217b623>
- Decramer M, Sibille Y. European conference on chronic respiratory disease. *Lancet*. 2011;**377**(9760):104-06. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62239-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62239-8)
- McGrady ME, Cotton S, Rosenthal SL, Roberts YH, Britto M, Yi MS. Anxiety and asthma symptoms in urban adolescents with asthma: the mediating role of illness perceptions. *J Clin Psychol Med Settings* 2010;**17**(4):349-56. <http://dx.doi.org/10.1007/s10880-010-9214-3>
- Halding AG, Heggdal K, Wahl A. Experiences of self-blame and stigmatisation for self-infliction among individuals living with COPD. *Scand J Caring Sci* 2011;**25**(1): 100-07. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-6712.2010.00796.x>
- Stuckler D. Population causes and consequences of leading chronic diseases: a comparative analysis of prevailing explanations. *Milbank Q* 2008;**86**(2):273-326. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-0009.2008.00522.x>
- Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med* 2010;**38**(4 Suppl):e10-20. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ceb25b>
- Hong SD, Park SH, Kang SJ, et al. First Fatal Oseltamivir-Resistant 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Case in an Adult in Korea. *Chonnam Med J* 2011;**47**(2):127-9. <http://dx.doi.org/10.4068/cmj.2011.47.2.127>
- van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, Manissero D. Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: A meta-analysis. *Eur Respir J* 2011 Oct 20. [Epub ahead of print].
- Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9- to 11-year-old children. *Am J Rhinol Allergy* 2010;**24**(5):364-70. <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3484>
- Boulet LP, Boulay Mé. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011; **5**(3):377-93. <http://dx.doi.org/10.1586/ers.11.34>
- King CS, Moores LK. Clinical asthma syndromes and important asthma mimics. *Respir Care* 2008;**53**(5):568-80.
- Price D, Thomas M. Breaking new ground: challenging existing asthma guidelines. *BMC Pulm Med* 2006;**6**(Suppl 1):S6. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S6>
- Travers J, Marsh S, Williams M, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007;**62**(3):219-23. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.066837>
- Jones R, Jones RO, McCowan C, Montgomery AA, Fahey T. The external validity of published randomized controlled trials in primary care. *BMC Fam Pract* 2009;**10**:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-10-5>
- Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**(8):783-90. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200511-1746OC>
- Kirmani S, Babovic-Vuksanovic D. Towards individualized medicine: insights gained from genomic studies. *Bosn J Basic Med Sci* 2009;**9**(Suppl 1):11-16.
- Maitland ML, Schilsky RL. Clinical trials in the era of personalized oncology. *CA Cancer J Clin* 2011;**61**(6):365-81. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20135>
- Price D, Musgrave SD, Shepstone L et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011;**364**(18):1695-707. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010846>
- Dahlén SE, Dahlžn B, Drazen JM. Asthma treatment guidelines meet the real world. *N Engl J Med* 2011;**364**(18):1769-70. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1100937>
- van Asperen PP. That ICS should be first line therapy for asthma--con. *Paediatr Respir Rev* 2011;**12**(4):250-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2011.05.008>
- Lands LC. Inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists as first line therapy for asthma: aspects to consider in the light of the pro-con debate. *Paediatr Respir Rev* 2011;**12**(4):243-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2011.05.010>
- Brazil K, Cloutier MM, Tennen H, Bailit H, Higgins PS. A qualitative study of the relationship between clinician attributes, organization, and patient characteristics on implementation of a disease management program. *Dis Manag* 2008;**11**(2): 129-37. <http://dx.doi.org/10.1089/dis.2008.1120008>
- Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**(6):1337-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.702>
- Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008;**32**(6):1433-42. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00053108>
- Holgate ST. Priorities for respiratory research in the UK. *Thorax* 2007;**62**(1):5-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.073882>
- Sheikh A, Major P, Holgate ST. Developing consensus on national respiratory research priorities: key findings from the UK Respiratory Research Collaborative's e-Delphi exercise. *Respir Med* 2008;**102**(8):1089-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.006>
- Holgate ST. The future of lung research in the UK. *Thorax* 2007;**62**(12):1028-32. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.088971>
- Pinnock H, Strem A, Rodríguez MR et al. Prioritising the respiratory research needs of primary care: the International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) e-Delphi exercise. *Prim Care Respir J* 2012;**21**:19-27. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00006>
- Mamudu HM, Yang JS, Novotny TE. UN resolution on the prevention and control of non-communicable diseases: an opportunity for global action. *Glob Public Health* 2011;**6**(4):347-53. <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2011.574230>
- Pinnock H, Thomas M, Tsiglianni I et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim Care Respir J* 2010;**19**(Suppl 1):S1-20. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2010.00021>