

## ARTIGO DE PESQUISA

## Uso de antibióticos a longo prazo em pacientes com DPOC do Reino Unido: estudo de coorte retrospectivo

Gareth Dean Russell James,<sup>1,2</sup> Irene Petersen,<sup>1</sup> Irwin Nazareth,<sup>1</sup> Jadwiga A Wedzicha,<sup>2</sup>  
\*Gavin C Donaldson<sup>2</sup><sup>1</sup> Departamento de Atendimento Primário e Saúde Populacional, Escola Médica do UCL, Royal Free Campus, Londres, Reino Unido<sup>2</sup> Centro de Medicina Respiratória, Colégio Universitário de Londres, Royal Free Campus, Londres, Reino UnidoOriginalmente recebido em 9/10/2012; reenviado em 11/01/2013; revisado em 16/01/2013; novamente revisado em 3/04/2013; aceito em 12/04/2013; publicado *on-line* em 9/07/2013.

## Resumo

**Fundamentos:** As exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) representam um fardo para os pacientes e importantes custos para os serviços de saúde. O tratamento antibiótico a longo prazo pode prevenir as exacerbações, mas atualmente não é recomendado nas diretrizes de manejo.**Objetivos:** Identificar o tipo e a prevalência dos tratamentos antibióticos a longo prazo prescritos a pacientes com DPOC e avaliar as características do paciente associadas ao uso de antibióticos a longo prazo.**Métodos:** Estudou-se uma coorte retrospectiva com todas as clínicas elegíveis da Rede de Melhoria da Saúde (THIN), do banco de dados de serviços primários do Reino Unido, entre 2000 e 2009. Identificamos os pacientes com DPOC e depois aqueles que receberam um ciclo de antibióticos a longo prazo. Os ciclos de longo prazo foram definidos por uma duração de seis meses ou mais, com menos de 50% de tratamento concomitante com corticosteroides orais.**Resultados:** Identificamos 92.576 pacientes com DPOC, mas somente 567 pacientes (0,61%) receberam 998 ciclos de antibióticos a longo prazo. O tempo médio de seguimento foi de 3 anos e 10 meses. A duração mediana do ciclo de antibiótico a longo prazo foi de 280 dias (variação interquartil de 224 a 394 dias) e 58 pacientes (0,06%) receberam prescrição de antibióticos continuamente por mais de dois anos. Os antibióticos a longo prazo mais comumente usados foram a oxitetraciclina, a doxiciclina e a penicilina. A azitromicina, a eritromicina e a claritromicina foram usados com menor frequência. Houve poucas evidências do uso de ciclos de antibióticos em rodízio. Os homens, os pacientes de 50 a 79 anos, os não fumantes e os pacientes com baixa função pulmonar apresentaram maior probabilidade de receber tratamento antibiótico a longo prazo.**Conclusões:** São relativamente poucos os pacientes com DPOC com prescrição atual de antibióticos a longo prazo. Novos estudos clínicos são necessários para se determinar a eficácia dessa terapia. Se forem benéficos, o uso de tais tratamentos deve ser incorporado às diretrizes clínicas.

© 2013 Primary Care Respiratory Society UK. Todos os direitos reservados.

GDR James *et al.* *Prim Care Respir J* 2013; 22(3): 271-277<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2013.00061>**Palavras-chave:** DPOC, antibióticos, longo prazo, coorte**Keywords:** COPD, antibiotics, long-term, cohortVeja editorial relacionado, de Miravittles, *Prim Care Respir J* 2013; 22(3) página 261A versão integral deste artigo, inclusive com o apêndice *on-line*, está disponível no *website* [www.thepcrj.org](http://www.thepcrj.org)

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma importante causa mundial de mortalidade.<sup>1,2</sup> Estima-se que, apenas no Reino Unido, haja 900 mil pacientes,<sup>3</sup> e os custos da doença para o ServiçoNacional de Saúde (NHS) daquele país ultrapassam 253 milhões de libras por ano.<sup>4</sup>Muitos pacientes apresentam exacerbações durante a evolução da DPOC.<sup>5</sup> Há episódios de piora aguda dos sintomas respiratórios que reduzem a qualidade de vida,<sup>6</sup> aceleram o declínio da função pulmonar<sup>7</sup> e podem levar ao óbito.<sup>5</sup> Um terço dos pacientes com DPOC moderada a grave apresenta uma ou mais exacerbações por ano.<sup>8</sup> O tratamento das exacerbações constitui 60% do custo total da DPOC para o NHS<sup>9</sup> e geralmente envolve um ciclo breve de antibióticos e/ou corticosteroides orais, mas em casos mais graves pode exigir uma hospitalização.<sup>3</sup>\* **Correspondência:** : Dr Gavin C Donaldson, Centre for Respiratory Medicine, University College London, Royal Free Campus, Rowland Hill Street, Hampstead, London NW3 2PF, UK. Tel: +44 (0)20 7794 0500, ext 34308. E-mail: [g.donaldson@ucl.ac.uk](mailto:g.donaldson@ucl.ac.uk)

Os atuais tratamentos farmacológicos e fisiológicos para prevenção das exacerbações envolvem o tratamento diário com broncodilatadores e/ou corticosteroides inalatórios, com a reabilitação pulmonar, a cessação do tabagismo e a imunização contra o vírus da gripe.<sup>10</sup> Embora esses tratamentos possam reduzir os índices de exacerbações, abordagens adicionais são necessárias.

Uma possibilidade seria o tratamento antibiótico a longo prazo, mas as evidências de um eventual benefício são inconsistentes. Os estudos clínicos publicados na década de 1970 indicaram apenas um benefício marginal na redução da frequência de exacerbações e não há estudos recentes com esses antibióticos mais antigos. Um estudo clínico sobre o uso pulsado de moxifloxacina não mostrou redução significativa da frequência de exacerbações na população definida por intenção de tratamento.<sup>11</sup> Uma análise *post hoc* mostrou redução significativa da frequência de exacerbações nos pacientes com produção de escarro mucopurulento/purulento. Os melhores resultados foram obtidos com os macrolídeos. Em um grande estudo recente envolvendo 1.142 pacientes com DPOC randomizados para receber diariamente 250 mg ou placebo, a frequência de exacerbações caiu significativamente, de 1,83 por paciente-ano com placebo para 1,48 por paciente-ano com azitromicina.<sup>12</sup> A razão entre os índices (numa regressão binomial negativa) foi de 0,83. Em um estudo menor randomizado e controlado com placebo sobre o uso de eritromicina em dose de 250 mg duas vezes ao dia, houve uma redução significativa, de uma mediana de duas exacerbações por ano com placebo para uma exacerbação por ano com eritromicina. A razão entre os índices com um modelo linear generalizado foi de 0,65.<sup>13</sup>

Atualmente, o tratamento antibiótico a longo prazo não é recomendado pelas diretrizes de manejo da DPOC do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE),<sup>3</sup> do Reino Unido, e da Iniciativa Global em Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD),<sup>14</sup> por conta da incerteza clínica e de preocupações quanto à segurança em relação ao benefício, particularmente ao desenvolvimento de bactérias resistentes. Apesar das diretrizes, o tratamento com antibióticos a longo prazo é atualmente prescrito a esses pacientes ocasionalmente atendidos na clínica, mas a sua prevalência e as características são desconhecidas e tais informações, portanto, são úteis.

Com base no banco de dados do serviço primário da Rede de Melhoria da Saúde (THIN), este estudo procura identificar o número e o tipo de antibióticos prescritos em longo prazo a pacientes com DPOC por clínicos gerais (CGs), bem como a duração do tratamento, e avaliar as características do paciente associadas ao uso de antibióticos a longo prazo.

## Métodos

### Fonte de dados

No Reino Unido, aproximadamente 98% dos pacientes estão registrados no serviço de um CG,<sup>15</sup> e a DPOC é tratada primariamente na clínica geral. Os sintomas clínicos e o diagnóstico, indicadores de saúde como peso e pressão arterial, bem como os medicamentos prescritos são registrados durante as consultas com o CG. Os dados da THIN contêm registros anonimizados de 6% da população do Reino Unido (<http://www.epic-uk.org/our-data/statistics.shtml>), validados para pesquisas farmacoepidemiológicas.<sup>16</sup> O banco de dados é amplamente representativo da clínica geral no Reino Unido em termos de idade, gênero e tabagismo.<sup>17,18</sup> Os dados de prescrição são comparáveis aos das estatísticas nacionais<sup>19</sup> e mais de 98% das prescrições são aviadas.<sup>20</sup> No Reino Unido, não se exige dos CGs que registrem a indicação para as prescrições, o que acaba sendo feito em menos de 65% das vezes.<sup>21,22</sup> Os diagnósticos e sintomas registrados são classificados por meio de códigos Read.<sup>23</sup> Os dados codificados incluem também o quintil Townsend, uma medida da privação social em que 5 indica a maior privação e 1, a menor.<sup>24</sup> A prevalência, os dados demográficos,

os hábitos de tabagismo e a mortalidade de pacientes com DPOC no banco de dados THIN são similares aos dados nacionais britânicos.<sup>25</sup>

O esquema usado pela rede THIN para obter e fornecer dados anônimos de pacientes a pesquisadores foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Multicêntrico (MREC) da Região Sudeste do Serviço Nacional de Saúde em 2002. Esse estudo, particularmente, também foi revisado pelo Comitê de Revisão Científica da THIN.

### População do estudo

Identificamos pacientes de 35 a 89 anos de idade, entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2009, com diagnóstico de DPOC. O diagnóstico baseou-se nos códigos do Sistema de Qualidade e Medidas de Resultados (QOF) para a DPOC. Já se demonstrou que esses códigos selecionam um subconjunto de pacientes nos quais a prevalência, a distribuição geográfica por idade e por gênero são equivalentes aos de outras pesquisas nacionais sobre a DPOC,<sup>25</sup> e tais códigos já foram usados em outros estudos sobre a DPOC.<sup>26</sup> As pessoas foram elegíveis para inclusão no estudo a contar de 1º de janeiro de 2000, do início do seu acompanhamento na clínica, do seu 35º aniversário, do diagnóstico de DPOC ou da data em que a clínica começou a contribuir para a rede THIN, o que ocorresse por último. Os dados dos pacientes elegíveis foram coletados até a primeira data entre os eventos de óbito, transferência para outra clínica ou 31 de dezembro de 2009. As clínicas da rede THIN foram excluídas até que preenchessem padrões aceitáveis de prontuário – ou seja, com registros de boa qualidade e taxas de mortalidade comparáveis aos índices nacionais do Reino Unido específicos para idade e gênero,<sup>27</sup> de forma a assegurar o registro acurado dos dados.

As informações sobre gênero, idade, última condição registrada quanto ao tabagismo (fumante ativo ou não fumante), volume expiratório forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>), capacidade vital forçada (CVF), relação VEF<sub>1</sub>/CVF e valor do quintil de Townsend foram extraídas do banco de dados. O valor previsto do VEF<sub>1</sub> foi estimado considerando-se a idade, o sexo e a altura. Consideraram-se válidas as medidas de VEF<sub>1</sub> e CVF entre 0,3 e 7 litros.

### Antibióticos

Os pacientes podem ser tratados com uma variedade muito ampla de antibióticos, de forma que limitamos a nossa análise a 10 antibióticos de uso oral. A escolha desses fármacos baseou-se nas evidências de estudos clínicos que avaliaram o uso a longo prazo de azitromicina, eritromicina, moxifloxacina, claritromicina, oxitetraciclina, penicilina e doxiciclina (um equivalente da tetraciclina). Além disso, identificamos os antibióticos prescritos a pacientes com DPOC no banco de dados THIN e incluímos os três agentes mais comumente usados (amoxicilina, combinação de amoxicilina e ácido clavulâmico e ciprofloxacina). Por fim, examinamos os casos em que esses antibióticos foram prescritos em rodízio, mas limitamos as combinações a apenas dois antibióticos diferentes dentro de um ciclo de tratamento a longo prazo.

Os estudos clínicos recentes sobre antibióticos a longo prazo para redução profilática das exacerbações envolveram o tratamento por 12 meses,<sup>11-13</sup> mas alguns dos estudos mais antigos cobriram períodos mais breves.<sup>29</sup> Assim, focalizamos os ciclos de antibióticos com duração de mais de seis meses (longo prazo) para evitar erros na identificação de ciclos repetidos de antibióticos em pacientes com exacerbações frequentes.

### Dados de prescrição

Para cada paciente, extraímos as informações sobre todas as prescrições de antibióticos orais com os registros do diagnóstico médico no dia da prescrição. A duração da prescrição foi calculada dividindo-se a quantidade de medicação prescrita pelo número de comprimidos a serem usados por dia (dosagem). Utilizou-se um procedimento de imputação *hot deck*, com ajuste em relação à quantidade de medicação prescrita, para substituição dos dados faltantes, com estimativas baseadas na dosagem típica

prescrita para cada antibiótico.<sup>30</sup> Os ciclos de antibióticos a longo prazo podem ser compostos de várias prescrições consecutivas, mas pode haver lacunas entre as prescrições, se o paciente perder ou adiar uma consulta, ou tardar a retirar a prescrição seguinte. Consideramos o período máximo de 10 dias entre o final de um ciclo e o início de outro, para que os ciclos fossem considerados contínuos. O cálculo da duração do ciclo considerou o período compreendido entre o início da primeira prescrição e o final da última.

As exacerbações agudas dos pacientes com DPOC podem ocorrer em sequência, e os pacientes podem receber ciclos repetidos de antibióticos e/ou corticosteroides orais.<sup>26,31</sup> Para minimizar erros de classificação, excluímos os ciclos de antibióticos a longo prazo nos quais mais de 50% das prescrições individuais dos antibióticos foram acompanhadas de uma prescrição concomitante de corticosteroide oral. A análise de sensibilidade mostrou que a distribuição relativa dos tipos de antibióticos usados para ciclos de longo prazo foi a mesma, independentemente de haver prescrições concomitantes de corticosteroides orais em 0%, < 50% ou ≤ 100% dos casos (dados não apresentados).

### Análise estatística

As características dos pacientes foram descritas por meio de médias e porcentagens. Os ciclos de longo prazo de cada tipo de antibiótico foram descritos por meio da sua frequência e do número de pacientes individuais que os receberam, sua duração e mediana, com a respectiva variação interquartil (VIQ), e por meio da sua dose, em mg/dia.

Os ciclos de longo prazo foram divididos em ciclos que começaram nos primeiros e nos últimos cinco anos do estudo. O número de ciclos de longo prazo por 1.000 pacientes-anos e a porcentagem de tempo que os pacientes passaram em tratamento de longo prazo também foram calculados.

Usamos um modelo de regressão logística para avaliar os fatores associados ao uso de antibióticos a longo prazo após o ajuste inicial dos dados em relação à idade e sexo, e após outro ajuste em relação à idade, sexo, tabagismo e quintil de Townsend. O efeito da gravidade da DPOC na introdução de terapia antibiótica de longo prazo foi então avaliado separadamente, por meio de uma regressão logística, naqueles com registro de VEF<sub>1</sub>/CVF, com ajustes em relação à idade, sexo, tabagismo e quintil de Townsend. Os dados foram 100% completos em relação à idade e ao sexo, 95% em relação ao quintil de Townsend, 91% ao tabagismo, 72% ao VEF<sub>1</sub>, 52% à CVF e 65% quanto à razão VEF<sub>1</sub>/CVF. Todas as análises estatísticas foram conduzidas usando-se o programa Stata, versão 12.0 (Stata Corporation, Texas, EUA).

## Resultados

### Características dos pacientes

Ao todo, 2.839.694 pacientes de 35 a 89 anos foram registrados em 419 clínicas elegíveis da rede THIN entre 2000 e 2009. Destes, 92.576 (3%) tinham registro clínico de DPOC. O tempo médio de registro dos pacientes com DPOC na clínica geral desde o diagnóstico da doença foi de 3 anos e 10 meses. Os pacientes com DPOC eram predominantemente de meia idade ou idosos: mais de 96% deles tinham mais de 50 anos, um terço ainda fumava e seus valores de VEF<sub>1</sub>, razão VEF<sub>1</sub>/CVF e VEF<sub>1</sub>/VEF<sub>1</sub> previsto sugeriu o quadro de DPOC (Tabela 1).

Os pacientes com DPOC receberam 749.412 prescrições separadas de antibióticos. Os dez antibióticos mais comumente prescritos constituíram 76% do total de prescrições nos pacientes com DPOC; não havia informações disponíveis sobre a dosagem em 15% das prescrições.

Ao todo, 998 ciclos de longo prazo (mais de seis meses) foram prescritos a 567 pacientes (0,61%) e usados na análise. Esses pacientes receberam em média dois ciclos de longo prazo (Tabela 2). Esse índice

**Tabela 1. Características dos pacientes com registro clínico de DPOC**

	Categoria	Frequência	%
Número total de pacientes	–	92.576	–
Idade (anos)	35–49	4.116	4
	50–79	68.447	74
	80–89	20.013	22
Gênero	Masculino	49.839	54
	Feminino	42.737	46
Quintil de Townsend	1 (menor privação)	14.424	16
	2	15.844	17
	3	18.701	20
	4	20.861	23
	5 (maior privação)	17.774	19
	Desconhecido	4.972	5
Tabagismo	Não fumantes	12.072	13
	Fumantes ativos	27.336	30
	Ex-fumantes	44.380	48
	Desconhecido	8.788	9
			<b>Média</b>
VEF <sub>1</sub> (litros)	–	–	1,4
CVF (litros)	–	–	2,4
VEF <sub>1</sub> /CVF	–	–	0,56
VEF <sub>1</sub> /VEF <sub>1</sub> previsto	–	–	0,59

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado em um segundo, CVF = capacidade vital forçada.

corresponde a três ciclos por 1.000 pacientes-anos, considerando-se todos os pacientes com DPOC. A duração mediana do ciclo foi de 280 dias (VIQ = 224 a 394 dias). Nos 233 pacientes com dois ou mais ciclos consecutivos de antibióticos, não houve diferença entre a duração mediana dos primeiros ciclos (280 dias, VIQ = 224 a 394) e os ciclos subsequentes. Os ciclos de tratamento foram compostos, na mediana, de oito prescrições (VIQ = 5 a 12). A duração mediana de cada prescrição foi de 28 dias (VIQ = 28 a 50). Os pacientes que receberam um ciclo de longo prazo passaram 31% do seu tempo na clínica (1 ano e 2 meses) em tratamento antibiótico de longo prazo. Dos 998 ciclos prescritos, 811 (81%) não tiveram prescrição concomitante de corticosteroides orais. Os casos restantes (187, 19%) receberam corticosteroides orais concomitantemente, na média, durante 20% das prescrições de antibióticos em um ciclo de longo prazo. Os 998 ciclos de longo prazo abrangeram 10.554 prescrições ao todo, das quais 1.347 (13%) tiveram a dosagem imputada nas análises, pois não estava disponível. Caso não se tivesse utilizado a imputação *hot deck* nesses casos, teria havido uma redução de 185 no número estimado de ciclos de longo prazo.

Os três antibióticos mais comumente usados a longo prazo foram a oxitetraciclina, a doxiciclina e a penicilina (Tabela 3). Somente dois ciclos em rodízio (em um paciente) e quatro ciclos de moxifloxacina diária foram identificados. Desde 2005, os pacientes tiveram probabilidade significativamente maior de iniciar um ciclo de longo prazo de azitromicina ( $p < 0,01$ , Tabela 3) ou claritromicina ( $p < 0,01$ ) e significativamente menor de iniciar um ciclo de longo prazo de penicilina ( $p < 0,01$ ) ou oxitetraciclina ( $p = 0,03$ ). Os pacientes tiveram probabilidades iguais de iniciar um ciclo de longo prazo

**Tabela 2. Ciclos de antibióticos a longo prazo (mais de 6 meses) em pacientes com DPOC**

Antibiótico	População com DPOC			Descrição do ciclo de tratamento	
	Nº de pacientes	%	Nº de ciclos	Duração (dias) Mediana (VIQ)	Dose diária (mg) Mediana (VIQ)
Oxitetraciclina	128	0,14	252	284 (224 a 416)	500 (500 a 879)
Doxiciclina	125	0,14	191	260 (224 a 364)	100 (100 a 100)
Penicilina	101	0,11	208	300 (225 a 448)	631 (500 a 1000)
Claritromicina	69	0,07	109	300 (224 a 392)	417 (250 a 667)
Azitromicina	58	0,06	80	288 (238 a 392)	250 (250 a 292)
Ciprofloxacina	50	0,05	64	280 (210 a 400)	500 (500 a 1000)
Amoxicilina	40	0,04	57	294 (224 a 362)	750 (500 a 1000)
Eritromicina	9	0,01	24	242 (200 a 320)	1000 (1000 a 2000)
Amoxicilina/ác. clavulâmico	7	0,01	7	262 (231 a 352)	1125 (1125 a 1875)
Moxifloxacina	3	0,00	4	355 (315 a 385)	400 (400 a 400)
Rodízio de antibióticos	1	0,00	2	200 (198 a 202)	300 (278 a 322)
Total	591	0,61	998	280 (224 a 394)	–
Nº total de pacientes	567*	–	–	–	–

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica, VIQ = variação interquartil. \*Número de pacientes (alguns pacientes receberam mais de um tipo de tratamento antibiótico).

**Tabela 3. Datas de início dos ciclos de antibióticos a longo prazo**

Antibiótico	Início antes de 1/01/2005		Início em 1/01/2005 ou depois		Diferença Pós x pré 2005	Valor de p
	Nº de ciclos	%	Nº de ciclos	%		
Oxitetraciclina	103	30	149	23	7 (–14 a –1)	0,03
Doxiciclina	59	17	132	20	3 (–3 a 8)	0,33
Penicilina	90	26	118	18	–8 (–15 a –2)	< 0,01
Claritromicina	23	7	86	13	6 (2 a 10)	< 0,01
Azitromicina	7	2	73	11	9 (6 a 12)	< 0,01
Ciprofloxacina	24	7	40	6	–1 (–4 a 2)	0,58
Amoxicilina	20	6	37	6	0 (–3 a 3)	0,89
Eritromicina	13	4	11	2	–1 (–3 a 1)	0,25
Amoxicilina/ác. clavulâmico	3	1	4	1	–	–
Moxifloxacina	0	< 1	4	1	–	–
Rodízio de antibióticos	0	< 1	2	< 1	–	–
Total de ciclos	342	100	656	100	–	–

de eritromicina ( $p = 0,25$ ), doxiciclina ( $p = 0,33$ ), ciprofloxacina ( $p = 0,58$ ) ou amoxicilina ( $p = 0,89$ ). Os dados foram insuficientes para avaliação de alterações nas prescrições de amoxicilina/ácido clavulâmico, moxifloxacina ou do rodízio de antibióticos.

Dos 998 ciclos de antibióticos, 489 não dispunham de um código diagnóstico associado no prontuário nos dias de prescrição dentro do período do ciclo, 142 tinham códigos referentes à DPOC e 304 referentes a condições ou indicações para as quais o tratamento com antibióticos não estaria justificado (como hipertensão, cefaleia ou cialgia). Os outros 63 ciclos tinham indicações como bronquiectasia (11 ciclos), curativos, rosácea, acne vulgar, foliculite, esplenectomia, aspergilose ou infecção por micobactéria, para as quais os antibióticos a longo prazo poderiam ser prescritos. Excluídos esses 63 ciclos, o número de pacientes que estavam em um ciclo de longo prazo cairia de 567 (0,61%) para 535 (0,58%).

O sexo masculino, não ser fumante ou a idade entre 50 e 79 anos foram associados a uma chance mais alta de receber a prescrição de antibióticos a longo prazo (Tabela 4). Nem todos os pacientes dispunham de uma razão obstrutiva, mas, dentre aqueles com registro da relação VEF<sub>1</sub>/CVF, 0,66% receberam um ciclo de longo prazo, comparados a 0,54%

dos pacientes sem registro da relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Os efeitos de variáveis sociodemográficas na probabilidade de receber um ciclo de longo prazo não se alteraram quando o modelo logístico foi novamente executado, considerando-se somente os pacientes com registro da relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Entretanto, nessa subpopulação, a maior obstrução das vias aéreas foi associada a um aumento da probabilidade de receber um ciclo de longo prazo: a redução de 1 unidade na relação VEF<sub>1</sub>/CVF foi associada a uma chance de 1% (IC-95% = 1% a 2%) de receber uma prescrição de antibióticos a longo prazo.

## Discussão

### Principais achados

O principal achado deste estudo foi o índice de 0,61% dos pacientes com DPOC que receberam um ciclo de antibióticos orais com duração mediana de 280 dias. Os antibióticos mais comumente prescritos foram a oxitetraciclina, a doxiciclina e a penicilina. A baixa proporção de pacientes com DPOC que receberam antibióticos a longo prazo pode ser explicada pelo fato de as diretrizes de manejo da DPOC não recomendarem esse

Tabela 4. Chances de pacientes com DPOC receberem antibióticos a longo prazo (LP) em diferentes subgrupos

Variável	Categoria	Não LP	LP	Ajustado em relação à idade e ao sexo		Ajustado em relação à idade, ao sexo, ao tabagismo e ao QT	
				Razão de chances	Valor de <i>p</i>	Razão de chances	Valor de <i>p</i>
Nº total de pacientes (n)	–	92.009	567	–	–	–	–
Idade, anos (n)	35–49	4.094	22	0,79 (0,52 a 1,22)	0,29	0,96 (0,63 a 1,49)	0,87
	50–79 (ref.)	67.979	468	1	–	1	–
	80–89	19.936	77	0,57 (0,45 a 0,72)	< 0,01	0,54 (0,42 a 0,69)	< 0,01
Sexo (n)	Masculino	49.477	362	1,50 (1,27 a 1,78)	< 0,01	1,46 (1,23 a 1,74)	< 0,01
	Feminino (ref.)	42.532	205	1	–	1	–
Tabagismo (n)	Não fumantes	56.018	434	2,00 (1,62 a 2,48)	< 0,01	1,97 (1,59 a 2,44)	< 0,01
	Fumantes atuais (ref.)	27.225	111	1	–	1	–
	Desconhecido	8.766	22	0,70 (0,44 a 1,11)	0,13	0,69 (0,44 a 1,10)	0,12
Quintil de Townsend (n)	1 (mais abastado) (ref.)	14.322	102	1	–	1	–
	2	15.743	101	0,91 (0,69 a 1,19)	–	0,92 (0,70 a 1,22)	–
	3	18.584	117	0,89 (0,68 a 1,16)	–	0,94 (0,72 a 1,22)	–
	4	20.744	117	0,79 (0,61 a 1,04)	–	0,86 (0,66 a 1,13)	–
	5 (maior privação)	17.683	91	0,72 (0,54 a 0,96)	–	0,82 (0,61 a 1,09)	–
	Desconhecido	4.933	39	1,15 (0,79 a 1,67)	0,19*	1,23 (0,85 a 1,79)	0,67*

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; QT = quintil de Townsend. \*O valor de *p* refere-se ao teste das tendências.

tratamento. A escolha de antibióticos mais antigos pode ser determinada pelo custo, com base na experiência clínica ou para reservar os tipos mais novos de antibióticos para outras circunstâncias. Pode ser que os dados de estudos clínicos mais recentes ainda precisem ser transpostos para a prática clínica, pois observou-se que o uso de azitromicina e claritromicina no tratamento a longo prazo aumentou significativamente nos últimos cinco anos.

São vários os motivos pelos quais os macrolídeos mostraram-se úteis na redução da frequência das exacerbações. Aproximadamente 50% dos pacientes com DPOC apresentam vias aéreas inferiores colonizadas por bactérias,<sup>32</sup> e nos pacientes colonizados a frequência de exacerbações é mais alta.<sup>33</sup> Os pacientes com DPOC e exacerbações frequentes também exibem níveis mais altos de marcadores inflamatórios,<sup>34</sup> e os macrolídeos parecem ter um efeito anti-inflamatório ao reduzirem a atividade de neutrófilos e a expressão de citocinas em vários tipos celulares.<sup>35</sup>

#### Interpretação dos achados em relação aos trabalhos previamente publicados

Até onde temos conhecimento, nenhum outro estudo examinou a prevalência atual do uso de antibióticos a longo prazo em pacientes com DPOC atendidos no serviço primário de saúde. Vários estudos clínicos sobre o uso de antibióticos a longo prazo sugerem que pode haver um benefício,<sup>11-13</sup> mas as atuais diretrizes de manejo não recomendam o seu uso na DPOC.

#### Vantagens e limitações deste estudo

A principal vantagem deste estudo é a grande população de pacientes do serviço primário de saúde (6% da população do Reino Unido), de forma que os resultados são altamente passíveis de generalização. Outros aspectos positivos são o uso de códigos validados para identificação dos pacientes com DPOC<sup>25</sup> e um longo período de observação, o que permitiu a investigação dessa prática prescritiva relativamente incomum.

Por outro lado, há algumas limitações neste trabalho. Identificamos 63 ciclos de tratamento durante os quais se mencionaram condições que poderiam exigir o uso de antibióticos a longo prazo. A mais comum foi a bronquiectasia, condição que ocorre independentemente da DPOC, mas também pode ser observada, em imagens de tomo-

grafia computadorizada de alta resolução, em elevada proporção dos pacientes com DPOC.<sup>36</sup> Às vezes, prescrevem-se antibióticos profilaticamente a pacientes com bronquiectasia,<sup>37</sup> mas não foi possível determinar se a bronquiectasia ou outras condições eram a causa primária da prescrição de antibióticos a longo prazo. Contudo, a exclusão desses 63 ciclos produziria apenas uma pequena redução na porcentagem estimada de pacientes tratados com antibióticos a longo prazo, de 0,61% para 0,58%. Não conseguimos identificar o uso intermitente de antibióticos, como o regime adotado pelo estudo PULSE, de cinco dias de moxifloxacina a cada quatro semanas,<sup>11</sup> pois não era possível diferenciar esse tipo de regime do tratamento antibiótico para exacerbações repetidas.

Os bancos de dados farmacoepidemiológicos constituem a única maneira viável de se investigar regimes terapêuticos pouco usados em uma doença específica, mas uma desvantagem é que a intenção do médico ao introduzir determinado tratamento pode nem sempre ficar clara. Essa foi uma limitação particular neste estudo, pois não há um código Read específico para a profilaxia das exacerbações da DPOC. Observamos também que, em muitos casos, não foram registrados códigos diagnósticos. Entretanto, essa é uma prática comum nos serviços primários do Reino Unido.<sup>21,22</sup> Essa situação poderia ser explicada por um tratamento iniciado no serviço secundário e continuado no serviço primário. Observamos que cerca de 10% dos pacientes em uso de antibióticos estavam nesse tratamento havia pelo menos dois anos, mas não foi possível determinar por que um ciclo de antibióticos a longo prazo terminou e se algum seguimento específico foi conduzido.

Observamos que nos pacientes com prescrição de um ciclo de antibióticos a longo prazo foi maior a probabilidade de um VEF<sub>1</sub> mais baixo, idade entre 50 e 79 anos e de não ser um tabagista, comparados aos pacientes sem prescrição de antibiótico a longo prazo. A cessação do tabagismo é uma das várias medidas – como a otimização do tratamento com medicação inalatória e/ou mucolíticos orais – que podem ser tomadas antes de se iniciar um tratamento com antibióticos a longo prazo.

## Implicações para futuras pesquisas, políticas e prática clínica

É preciso aprofundar a nossa compreensão dos mecanismos pelos quais os antibióticos a longo prazo reduzem a frequência das exacerbações e a inflamação nas vias aéreas. Observamos vários pacientes com prescrição de antibióticos por mais de um ano. Os médicos devem acompanhar cuidadosamente os pacientes aos quais prescrevem antibióticos a longo prazo para assegurar-se de que as durações dos ciclos não são excessivas. Percebemos que é difícil distinguir entre o tratamento da DPOC estável e das exacerbações da doença no prontuário computadorizado das consultas. Uma distinção clara nesse sentido seria útil, pois uma história acurada das exacerbações é importante na definição do tratamento, de acordo com algumas diretrizes de manejo.

## Conclusões

Este estudo mostrou que uma pequena proporção de pacientes com DPOC, tipicamente os não fumantes com doença mais grave, recebem prescrição de ciclos de antibióticos a longo prazo que duram em média 280 dias. Com a finalidade de auxiliar no desenvolvimento de diretrizes de manejo da doença, novos estudos clínicos são necessários para se determinar o melhor antibiótico, dose e regime terapêutico para esse tratamento de longo prazo.

**Editor executivo:** Tjard Schermer

**Revisão estatística:** Gopal Netuveli

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse em relação a este artigo.

**Contribuição dos autores:** GDJ delineou a análise, em colaboração com GCD e IP. GDJ realizou a extração dos dados, a sua análise e interpretação. Todos os autores contribuíram com a revisão da literatura, o esboço do artigo e o desenvolvimento das ideias centrais. IP, IN, JAW e GCD foram os investigadores principais que iniciaram e supervisionaram o estudo. GDJ é o responsável pelo estudo.

**Financiamento:** Este estudo foi custeado pelo Fundo do Programa de Pesquisas Aplicadas do Instituto Nacional de Pesquisas em Saúde do Reino Unido, referência nº RP-PG-0109-10056. O estudo foi delineado e analisado independentemente de qualquer interferência do Instituto Nacional de Pesquisas em Saúde.

## Referências

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;**349**(9064):1498-504. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2)
- Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011;**378**(9795):1038-47. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61295-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61295-6)
- National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. 2010. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf>.
- British Thoracic Society. Burden of lung disease report, 2nd edn. 2006. Available at: [http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Library/BTS%20Publications/burden\\_of\\_lung\\_disease2007.pdf](http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Library/BTS%20Publications/burden_of_lung_disease2007.pdf)
- Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochoa R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;**60**(11):925-31. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**(5 Pt 1):1418-22. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9709032>
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;**57**(10):847-52. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, *et al.* Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;**363**(12):1128-38. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>
- Primary Care Respiratory Society. The management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. 2008. Available at: [http://www.pcrs-uk.org/opinions/acuteexacerbations\\_final.pdf](http://www.pcrs-uk.org/opinions/acuteexacerbations_final.pdf).
- Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;**370**(9589):786-96. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61382-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61382-8)
- Sethi S, Jones PW, Theron MS, *et al.* Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2010;**11**:10. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-10>
- Albert RK, Connett J, Bailey WC, *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;**365**(8):689-98. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>
- Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**(11):1139-47. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-1450C>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2011.
- Lis Y, Mann RD. The VAMP research multi-purpose database in the U.K. *J Clin Epidemiol* 1995;**48**(3):431-43. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00137-F](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(94)00137-F)
- Lewis JD, Schinnar R, Bilker WB, Wang X, Strom BL. Validation studies of The Health Improvement Network (THIN) database for pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;**16**(4):393-401. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1335>
- Szatkowski L, Lewis S, McNeill A, Huang Y, Coleman T. Can data from primary care medical records be used to monitor national smoking prevalence? *J Epidemiol Community Health* 2012;**66**(9):791-5. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2010.120154>
- Blak BT. Generalisability of The Health Improvement Network (THIN) database: demographics, chronic disease prevalence and mortality rates. *Inform Prim Care* 2011;**19**(4):251.
- Bourke A, Dattani H, Robinson M. Feasibility study and methodology to create a quality-evaluated database of primary care data. *Inform Prim Care* 2004;**12**(3):171-7.
- Abstracts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;**20**(S1):S1-S364. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2206>
- Petersen I, Gilbert R, Evans S, Ridolfi A, Nazareth I. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *J Antimicrob Chemother* 2010;**65**(10):2238-46. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq307>
- Infectious Disease Research Network. Available at: [http://idrn.org/antimicrobial\\_prescribing/sdsddrug.htm](http://idrn.org/antimicrobial_prescribing/sdsddrug.htm), 2007.
- Chisholm J. The Read clinical classification. *BMJ* 1990;**300**(6732):1092. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.300.6732.1092>
- Townsend P. Health and deprivation: inequality and the North. 1988. Published in the UK by Croom Helm in association with Metheun, Inc.
- Smith CJ, Gribbin J, Challen KB, Hubbard RB. The impact of the 2004 NICE guideline and 2003 General Medical Services contract on COPD in primary care in the UK. *QJM* 2008;**101**(2):145-53. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcm155>
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;**137**(5):1091-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2029>
- Maguire A, Blak BT, Thompson M. The importance of defining periods of complete mortality reporting for research using automated data from primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;**18**(1):76-83. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1688>
- Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, *et al.* Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001;**120**(3):730-3. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.3.730>
- Black P, Staykova T, Chacko E, Ram FS, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD004105.
- Andridge RR. A review of hot deck imputation for survey non-response. *Int Stat Rev* 2010;**78**(1):40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-5823.2010.00103.x>
- Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA.

- Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**(5):369-74. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200807-1067OC>
32. Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**(8):1090-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200210-1179OC>
33. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;**57**(9):759-64. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.9.759>
34. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;**55**(2):114-20. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.2.114>
35. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2008;**3**(3):331-50.
36. Davies G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax* 2004;**59**:540-1.
37. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, *et al.* Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**(4):400-07. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200305-648OC>

Disponível *on-line* no website <http://www.thepcrj.org>

## Apêndice 1. Recomendações STROBE 2007 (v4) – Lista de itens que devem ser incluídos em relatos de estudos de coorte

Item N°	Recomendação	Reportado na página
<b>Título e resumo</b>	(a) Identificar o desenho do estudo com um termo em comum no título e no resumo	1
	(b) Fornecer no resumo um sumário informativo equilibrado sobre o que foi feito e quais os achados	1
<b>Introdução</b>		
Fundamentos e objetivos	2 Explicar os fundamentos científicos e a justificativa da pesquisa realizada	1-2
	3 Mencionar objetivos específicos, inclusive as hipóteses pré-especificadas	2
<b>Métodos</b>		
Desenho do estudo	4 Apresentar os principais elementos do desenho do estudo logo no início do artigo	2-3
Cenário	5 Descrever o cenário, os locais e as datas relevantes, os períodos de recrutamento, a exposição, o seguimento e a coleta de dados	2-3
Participantes	(a) Descrever os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Descrever os métodos de seguimento	2
	(b) Em estudos pareados, mencionar os critérios de pareamento, os números de expostos e não expostos	.
Variáveis	7 Definir claramente todos os desfechos, as exposições, os fatores preditivos, os possíveis fatores de confusão e os modificadores do efeito. Apresentar os critérios diagnósticos, se for o caso.	2-3
Fontes de dados/medida	8* Para cada variável de interesse, mencionar a fonte dos dados e os detalhes dos métodos de avaliação (medida). Descrever a comparabilidade dos métodos de avaliação, se houver mais de um grupo.	2-3
Viés	9 Descrever as iniciativas para abordagem de eventuais fontes de viés	2-3
Tamanho do estudo	10 Explicar como se chegou ao tamanho do estudo	2
Variáveis quantitativas	11 Explicar como as variáveis quantitativas foram analisadas. Se aplicável, descrever como e por que os participantes foram agrupados	2-3
Métodos estatísticos	(a) Descrever todos os métodos estatísticos, inclusive aqueles utilizados no controle dos fatores de confusão	3
	(b) Descrever métodos usados para examinar subgrupos e interações	3
	(c) Explicar como os dados faltantes foram tratados na análise	3
	(d) Se for o caso, explicar como se lidou com a falha de seguimento	.
	(e) Descrever as análises de sensibilidade	2-3
<b>Resultados</b>		



Apêndice 1. Recomendações STROBE 2007 (v4) – Lista de itens que devem ser incluídos em relatos de estudos de coorte  
continuação

Participantes	13	(a) Reportar números de indivíduos em cada estágio do estudo – por exemplo, número de indivíduos potencialmente elegíveis, examinados quanto à elegibilidade, com elegibilidade confirmada, incluídos no estudo, que concluíram o seguimento e que foram analisados (b) Mencionar os motivos para a não participação em cada etapa do estudo (c) Considerar o uso de um fluxograma	3 3 .
Dados descritivos	14*	(a) Descrever as características dos participantes do estudo (dados demográficos, clínicos e sociais), as informações sobre a exposição e os possíveis fatores de confusão (b) Indicar os números de participantes com dados faltantes de cada variável de interesse (c) Sumarizar o tempo de seguimento (por exemplo, a média e o total)	3 3 3
Desfechos	15*	Reportar os números de eventos do desfecho ou as medidas sumárias ao longo do tempo	3
Resultados principais	16	(a) Reportar estimativas não ajustadas e, se for o caso, estimativas ajustadas em relação a fatores de confusão, com sua respectiva precisão (por exemplo, o intervalo de confiança de 95%). Esclarecer em relação a quais fatores de confusão os dados foram ajustados, e por que eles foram incluídos (b) Reportar os limites da categoria, quando variáveis contínuas foram categorizadas (c) Se for relevante, considerar a conversão das estimativas de risco relativo em risco absoluto em um período de tempo significativo	3-4 . .
Outras análises	17	Reportar outras análises realizadas – como análises de subgrupos ou de interações, e análises de sensibilidade	3-4
<b>Discussão</b>			
Principais resultados	18	Sumarizar os principais resultados com relação aos objetivos	4
Limitações	19	Discutir as limitações do estudo, levando-se em conta o estudo de possíveis fontes de viés ou de imprecisão. Discutir a magnitude e a direção de qualquer possível viés	4-5
Interpretação	20	Fazer uma interpretação global pormenorizada dos resultados, levando em conta os objetivos, limitações, multiplicidades das análises, resultados de estudos similares e outras evidências relevantes	4-5
Generalização	21	Discutir a possibilidade de generalização (validade externa) dos resultados do estudo	5
<b>Outras informações</b>			
Financiamento	22	Apresentar a fonte de financiamento e o papel dos patrocinadores do presente estudo e, se for o caso, do estudo original em que o presente artigo se baseia	6

\* Fornecer informações separadas para os grupos expostos e não expostos.

Nota: Um artigo de Explicação e Elaboração discute cada item desta lista e fornece fundamentos metodológicos e exemplos publicados de relatos transparentes. O ideal é que a lista de verificação STROBE seja utilizada em conjunto com esse artigo (disponível gratuitamente nos *websites* da *PloS Medicine* (<http://www.plosmedicine.org>) das revistas *Annals of Internal Medicine* (<http://www.annals.org>) e *Epidemiology* (<http://www.epidem.com>). Informações sobre a iniciativa STROBE podem ser obtidas no *website* <http://www.strobe.statement.org>.