

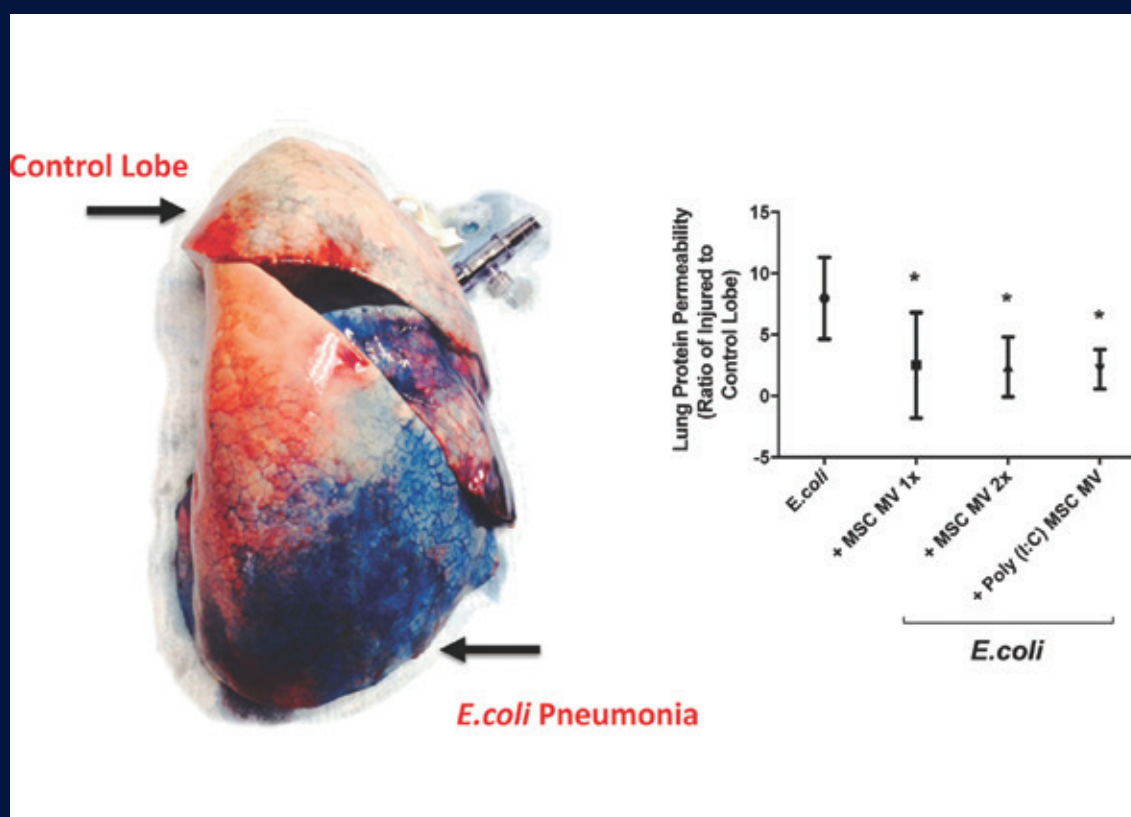
# Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF  
DISEASE IN  
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



thorax.bmj.com  
adc.bmj.com

 British  
Thoracic  
Society

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

**BMJ**

*Veja a diferença nos seus doentes*

# NÃO ESPERE - RECOMENDE ANORO ELLIPTA



**ANORO ELLIPTA É A TERAPÊUTICA PARA DOENTES COM DPOC, QUE APRESENTAM SINTOMAS NO SEU DIA A DIA¹**



**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://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoarm>; E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt).

**NOME DO MEDICAMENTO** ANORO ELLIPTA **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 trifrenato). 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 trifrenato). **FORMA FARMACÉUTICA** Pó para inalação em recipiente unidose. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar os sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Adultos A dose recomendada é uma inalação 1x/dia. Deve ser administrado à mesma hora do dia todos os dias para manter a broncodilação. A dose máxima é uma inalação 1x/dia. Doentes idosos, Compromisso renal e Compromisso hepático ligeiro a moderado Não é necessário ajustar a dose. Utilizar com precaução em doentes com compromisso hepático grave. **População pediátrica** Não existe utilização relevante na população pediátrica (<de 18 anos) para a indicação de DPOC. **Modo de administração** Via inalatória. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** **Asma:** Não deve ser utilizado em doentes com asma, não foi estudado nesta população. **Broncospasmo paradoxal:** Pode produzir broncospasmo paradoxal que pode colocar a vida em risco. O tratamento deve ser suspenso imediatamente e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Não se destina a utilização aguda:** Não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo. **Deterioração da doença:** O aumento da utilização de broncodilatadores de curta duração de ação para alívio dos sintomas indica deterioração do controlo. Na eventualidade de deterioração da DPOC durante o tratamento, deve realizar-se uma reavaliação ao doente e ao regime de tratamento da DPOC. **Efeitos cardiovasculares:** Podem ser vistos efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., fibrilhação auricular e taquicardia. Deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave. **Atividade antimuscarínica:** Deve ser utilizado com precaução em doentes com retenção urinária ou com glaucoma de ângulo fechado. **Hipocalcemia:** A diminuição do potássio sérico é normalmente transitória, não necessitando de suplementação. Deve tomar-se precaução quando é utilizado com outros medicamentos que também têm o potencial para causar hipocalcemia. **Hiperglicemia:** Pode produzir hiperglicemia transitória em alguns doentes. Após o início do tratamento a glucose plasmática deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes diabéticos. **Condições coexistentes:** Deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações convulsivas ou tirotóxicos e em doentes que respondem invulgarmente a agonistas beta, adrenérgicos. **Excipientes:** Cada dose contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono-hidratada). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** A reação adversa mais frequentemente

notificada foi nasofaringite. **Infeções e infestações** Frequentes Infecção do trato urinário, sinusite, nasofaringite, faringite, infecção do trato respiratório superior **Doenças do sistema imunitário** Pouco frequentes Erupção cutânea Raros Anafilaxia, angioedema e urticária **Doenças do sistema nervoso** Frequentes Cefaleia Pouco frequentes Tremor, disgeusia **Afeções oculares** Raros Visão turva, Glaucoma, Pressão intraocular aumentada **Doenças cardíacas** Pouco frequentes Fibrilhação auricular, taquicardia supraventricular, ritmo idioventricular, taquicardia, extrasístoles supraventriculares, palpitações **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** Frequentes Tosse, dor orofaríngea Pouco frequentes Disfonia Raros Broncospasmo paradoxal **Doenças gastrointestinais** Frequentes Obstipação, boca seca **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** Pouco frequentes Erupção cutânea **Doenças renais e urinárias** Raros Retenção urinária, disúria, obstrução da saída da bexiga **TITULAR DA AIM** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** janeiro 2019. 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. Medicamento Sujeito a Receita Médica. Regime de Participação: Escalão B. Regime Geral 69%. Regime Especial 84%. A Glaxo Group Limited é o detentor da AIM de Anoro Ellipta. Para mais informações contactar o representante local do titular da AIM. O representante local de Anoro Ellipta é: GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda. N.º Cont. 500 139 962, Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 ARQUIPARQUE 1499-013 Algés. 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 21 412 95 00, ou visite o nosso portal <https://gskpro.com/pt-pt/>.

Ref.: 1. RCM Anoro Ellipta, janeiro 2019.

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

©2019 empresas do grupo GSK ou sob licença.



Journal of the British Thoracic Society

Impact Factor: 9.655

**Editors-in-Chief**

N Hart (UK)

G Jenkins (UK)

AR Smyth (UK)

**Deputy Editors**

N Kaminski (USA)

**Associate Editors**

D Baldwin (UK)

R Chambers (UK)

T Coleman (UK)

GJ Criner (USA)

J Davies (UK)

A Floto (UK)

M Griffiths (UK)

L Heaney (UK)

N Hopkinson (UK)

S Janes (UK)

B Kampman (UK)

B Mohkeles (USA)

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)

**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:** © 2019 BMJ Publishing Group Ltd and the British Thoracic Society. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without the prior permission of Thorax. Thorax is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Exeter Premedia Services Private Ltd, Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper. Thorax (ISSN No: 0040-6376) is published monthly by BMJ Publishing Group and distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431.

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

# Índice Volume 3 Número 1

## Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

### janeiro / fevereiro 2019

## Edição Portuguesa N.º 1 janeiro / fevereiro 2019 - Volume 3

### 5 Editorial

### 7 Editorial

7 Asma em países com baixo e médio rendimento: uma chamada urgente à ação

### 9 Artigo original

9 Rastreio de fibrose quística em recém-nascidos: resultados em lactentes com testes de suor normais

### 14 Infecção respiratória

14 Vírus que causam sintomas respiratórios do trato respiratório inferior em crianças pequenas: achados da coorte de nascimentos do ORChID

### 23 Doença pulmonar obstrutiva crônica

23 Exposições ocupacionais e 20 anos de incidência de DPOC: Inquérito de Saúde Respiratória da Comunidade Europeia

### 30 Exposição ambiental

30 Impacto de fogões melhorados na saúde da mulher e da criança em países de baixo e médio rendimento: uma revisão sistemática e meta-análise

### 44 Breve comunicação

44 Taxas de agudizações da asma e mortalidade e fatores associados no Uganda: um estudo de coorte prospectivo com a duração de 2 anos



# Thorax

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

Edição bimestral em língua portuguesa

Editada por:

**Medjournal**

Rua Bernardo Costa nº127, 1º Esquerdo  
2775-809 Carcavelos  
Contacto: 938311875  
Email: geral@medjournal.pt  
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**

**Comissão Científica**  
**Cristina Bárbara**  
**Elisa Pedro**  
**José Alves**  
**Rui Costa**  
**Teresa Bandeira**  
**Venceslau Hespagnol**

Tiragem: 2000 exemplares

Paginação e impressão  
Edifício Ligeirão Visual  
Quinta da Formiga  
Casais de São Martinho - Jerumelo  
2590-429 Sapatária

Periodicidade: 6 números anuais

Isenta de registo na E.R.C ao abrigo do decreto regulamentar 8/99 de 9/6, artigo 12º nº1-a.

Assinatura anual: 30 € - Avulso 7,5 €

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: 3.258

Journal of the Royal College of

Paediatrics and Child Health

**Disclaimer:** ADC is published by BMJ Publishing Group Ltd (a wholly owned subsidiary of the British Medical Association) and the Royal College of Paediatrics and Child Health. The owners grant editorial freedom to the Editor of ADC. ADC follows guidelines on editorial independence produced by the World Association of Medical Editors and the code on good publication practice of the Committee on Publication Ethics.

ADC is intended for medical professionals and is provided without warranty, express or implied. Statements in the journal are the responsibility of their authors and advertisers and not authors' institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the Royal College of Paediatrics and Child Health or the BMA unless otherwise specified or determined by law. Acceptance of advertising does not imply endorsement.

To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of ADC or any information in it whether based on contract, tort, or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on.

**Copyright** © 2019 BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health.

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without prior permission.

ADC is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Nova Techset Private Limited, Bengaluru & Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper from sustainable forests. ADC (ISSN No: 0003-9888) is published monthly by BMJ Publishing Group Ltd and is distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431 and additional mailing offices. POSTMASTER: send address changes to Archives of Disease in Childhood, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA

# Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE  
IN RESPIRATORY MEDICINE

Impact Factor: 9.655

Journal of the  
British Thoracic Society

## Editorial Board

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

## President, British Thoracic Society

Professor M Woodhead

## Publisher

Claire Rawlinson

## Associate Publisher

Henry Spilberg

## Guidelines for Authors and Reviewers

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

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

## Editors-in-Chief

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

## Deputy Editor

N Kaminski (USA)

## Associate Editors

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

J Quint (UK)  
N Rahman (UK)  
K Robinson (USA)  
S Seglani (UK)  
R Stevens (USA)  
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)

## Multimedia Editor

R Moses (UK)

## Contact Details

### Editorial Office

Thorax, BMJ Journals, BMA House, Tavistock Square, London, WC1H 9JR, UK  
E: [thorax@bmj.com](mailto:thorax@bmj.com)  
Twitter: @ThoraxBMJ

### British Thoracic Society

17 Doughty Street, London WC1N 2PL, UK  
T: +44 (0)20 7831 8778  
E: [bts@brit-thoracic.org.uk](mailto:bts@brit-thoracic.org.uk)  
W: <https://www.brit-thoracic.org.uk/>

### Customer Support

For general queries and support with subscriptions:  
T: +44 (0)20 7111 1105  
E: [support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)  
W: <https://myaccount.bmj.com/myaccount/customerservice/support-home.html>

### Self-archiving and permissions

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

### Advertising

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

### Display Advertising ROW

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

### Online Advertising ROW

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

### Display & Online Advertising Sales Americas

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

### Author Reprints

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

### Commercial Reprints ROW

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

### Commercial Reprints Americas

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

### Production Editor

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

### For all other journal contacts:

<https://thorax.bmj.com/pages/contact-us/>

## Subscription Information

*Thorax* is published monthly (subscribers receive all supplements)

### Institutional Rates 2019

Print  
£790

#### Online

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

### Personal Rates 2019

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

#### Online only

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

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

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

# Editorial

Neste número divulga-se mais uma seleção de artigos recentemente editados nas revistas *Thorax* e *Archives of Disease in Childhood*, que devem fazer refletir sobre o elevado impacto das doenças respiratórias crônicas em todo o mundo e que ainda estão por controlar...

E, internacionalmente, entre as várias doenças alérgicas crônicas, a asma é a que causa mais preocupação, quer nas pessoas afetadas, quer na sua família. Em Portugal estima-se que um milhão de pessoas tem o diagnóstico de asma e bastante mais de metade têm a sua asma ativa, ou seja, com necessidade imediata de tratamento e/ou manifestações clínicas que variam de formas ligeiras a quadros muito graves, dificultando uma qualidade de vida razoável. Cerca de 300.000 são os que terão tido pelo menos uma agudização no último ano. Os custos são muito significativos tal como foi recentemente publicado e a taxa de internamento mantém-se significativa em especial na idade pediátrica.

A tosse, a dificuldade em respirar, a pieira ou chiadeira no peito, o cansaço ou o aperto do peito, são sintomas típicos desta doença. E as queixas podem ocorrer por várias causas como alergias aos ácaros do pó ou aos pólenes, por infeções, com o exercício físico, com a ansiedade e o stress ou com mudanças súbitas das condições meteorológicas. E o tabagismo entre os asmáticos, tal como a exposição passiva a este poluente, são demasiadamente prevalentes.

A asma surge frequentemente na infância, embora possa manifestar-se em qualquer idade. Infelizmente falta com frequência o diagnóstico, isto é, o reconhecimento das queixas que poderiam levar à indicação de um programa de prevenção, com a utilização de medicamentos dos quais se destacam os corticoides inalados. Por outro lado, quase metade dos doentes já diagnosticados está mal controlada. E para controlar melhor é preciso tratar melhor e, infelizmente, mais de 50% dos asmáticos não cumprem bem a medicação ou não têm acesso à medicação mais eficaz, e esta percentagem é ainda superior nos casos de asma grave.

Quando a asma não está controlada, os doentes sentem uma limitação da sua qualidade de vida, sendo a doença causa frequente de faltas à escola ou ao trabalho, recursos ao serviço de urgência e internamentos hospitalares. O estudo epidemiológico que se publica neste número, efetuado no Uganda por Kirenga e colaboradores (*Taxas de agudizações da asma e mortalidade e fatores associados no Uganda: um estudo de coorte prospetivo com a duração de 2 anos*), é bem indicador do impacto que esta doença tem, com reflexos nas agudizações e na mortalidade desde idades muito precoces.

Tal como é realçado no editorial de Mark FitzGerald e Khalid Al Efraij, são urgentes campanhas, iniciativas, colaborações que visem aumentar o diagnóstico e controlo desta doença, incluindo no acesso a tratamentos essenciais, em especial nas regiões de baixo ou médio desenvolvimento, mas devemos estar conscientes que mesmo no nosso continente, no nosso país, temos situações que identificam níveis muito diferentes de acesso a cuidados, e que os ganhos em saúde que foram alcançados não podem ser perdidos. Educar os doentes e os cuidadores, educar os profissionais de saúde e garantir adequadas políticas de saúde. É este o caminho.

Sabendo-se bem a importância da exposição à queima de biomassa na incidência e morbilidade / mortalidade em especial das doenças respiratórias, destacamos neste número a publicação de Thakur e colaboradores, uma importante revisão sistemática com meta-análise (*Impacto de fogões melhorados na saúde da mulher e da criança em países de baixo e médio rendimento*) que demonstra evidência de que a redução de exposição a biomassa entre as mulheres reduz os sintomas das vias aéreas, com um efeito potencial na incidência de DPOC, o que realça bem, em todos os países, a importância do uso de combustíveis “mais limpos”.

Do diagnóstico precoce da fibrose quística e do impacto precoce das infeções virais em idade pediátrica com agentes para os quais importa desenvolver vacinas eficazes, ao Inquérito de Saúde Respiratória da Comunidade Europeia que fornece fortes evidências prospetivas (2 décadas) e estimativas quantitativas diretas sobre o impacto das exposições ocupacionais na incidência de DPOC, levantando claras necessidades de investigação futuras, quer em populações, quer em atividades de maior risco, no seu conjunto são motivo para justificar a renovação dos votos de boas leituras...

**Editor in Chief**  
Nick Brown

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

**Senior Editor**  
Martin Ward Platt

**Drug Therapy Editor**  
Dan Hawcutt

**Global Child Health Editor**  
Trevor Duke

**Health Policy Editor**  
John Puntis

**Images Editor**  
Mark Tighe

**Quality Improvement Editor**  
Claire Lemer

**Social Media and Archimedes Editor**

Bob Phillips

**Archivist, Lucina and Voices Editor**

Robert Scott-Jupp

**Associate Editors**

Rachel Agbeko

Karel Allegaert

Diana Baralle

Martin Bellman

Frances Bu'lock

Tim Cheetham

Ronny Cheung

David Cottrell

Georgina Hall

Dougal Hargreaves

Peter Hoyer

Fyezah Jehan

Stephanie Läer

Vic Larcher

Cynthia Mollen

D G Murdoch-Eaton

Colin Powell

A V Ramanan

Andrew Riordan

Helen Sammons

Donna J Stephenson

Robert Tasker

Paul Turner

Colin Wallis

**Guidelines for Authors and Reviewers**

Full instructions are available online at <https://adc.bmj.com/pages/authors/>. Articles must be submitted electronically <https://mc.manuscriptcentral.com/adc>. Authors retain copyright but are required to grant *ADC* an exclusive licence to publish (<https://adc.bmj.com/pages/authors/>)

# 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

Susan Charman

Mario Cortina Borja

Shikta Das

Sarah Donegan

Sara Godward

Lindsay Gray

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**

Mark Anderson, Mark Tighe

**Illuminations**

Helen Williams

**Dermatophile**

Peter Lio

**Interpretations**

Sam Behjati, Thomas Waterfield

**Learning and teaching**

Debbie Murdoch-Eaton

**Epilogue**

Mark Tighe, Lisa Brown

**Guidelines**

Philippa Prentice

**Picket**

Giordano Perez-Gaxiola

**Equipped and Equipment**

Alice Roueche, Jane Runnacles

**Public Health**

Ronny Cheung

**Research in Practice**

Bob Phillips, John Apps



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](http://adc.bmj.com))
- Sign up for an email alert to be notified when new content is added ([adc.bmj.com/cgi/alerts/etoc](http://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 2019

**Print**  
£986

#### 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)

### Personal rates 2019

**Print** (includes online access at no additional cost)  
£452

#### Online only

£203

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

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

Residents of some EC countries must pay VAT; for details, call us or visit [support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

## Contact Details

### Editorial Office

Archives of Disease in Childhood  
BMJ Publishing Group Ltd

BMA House, Tavistock Square

London, WC1H 9JR, UK

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

### Customer Support

For general queries and support with existing and new subscriptions:

T: +44 (0)20 7111 1105

<https://myaccount.bmj.com/myaccount/customerservice/support-home.html>

### Self-archiving and Permissions

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

E: [bmj.permissions@bmj.com](mailto:bmj.permissions@bmj.com)

### Publisher

Christiane Notarmarco

### Associate Publisher

Richard Sands

### Publishing Executive

James Smallbone

E: [jsmallbone@bmj.com](mailto:jsmallbone@bmj.com)

### Senior Production Editor

Malcolm Smith

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

### Supplement enquiries

E: [rsands@bmj.com](mailto:rsands@bmj.com)

### Subscriptions (except USA)

For all subscription enquiries and orders

T: +44 (0)20 7111 1105

<https://adc.bmj.com/pages/subscribe/>

### Display Advertising Sales – Rest of World

Sophie Fitzsimmons

T: +44 (0)20 3655 5612

E: [sfitzsimmons@bmj.com](mailto:sfitzsimmons@bmj.com)

<https://www.bmj.com/company/for-advertisers-and-sponsor/>

### Online Advertising Sales

Marc Clifford

T: +44 (0)20 3655 5610

E: [mclifford@bmj.com](mailto:mclifford@bmj.com)

<http://group.bmj.com/advertising/>

### Display & Online Advertising Sales – North America

American Medical Communications (AMC)

T: +1 973 214 4374

E: [rgordon@americanmedicalcomm](mailto:rgordon@americanmedicalcomm)

### Author Reprints

BMJ Reprints Team

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

### Commercial Reprints – Rest of World

Nadia Gurney-Randall

T: +44 (0)20 8445 5825

M: 07866 262344

E: [ngurneyrandall@bmj.com](mailto:ngurneyrandall@bmj.com)

### Commercial Reprints – North America

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](mailto: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](mailto:enquiries@rcpch.ac.uk)

[www.rcpch.ac.uk](http://www.rcpch.ac.uk)

### For all other Archives journal contacts

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

# Asma em países com baixo e médio rendimento: uma chamada urgente à ação

J Mark FitzGerald,<sup>1,2</sup> Khalid Al Efraij<sup>1</sup>

O fardo da asma a nível global é significativo.<sup>1</sup> Embora as taxas de mortalidade tenham melhorado, dados recentes sugeriram que mesmo em economias desenvolvidas, as mortes por asma estão em níveis inaceitáveis e, em muitos casos, estão associadas a fatores evitáveis.<sup>23</sup> Tradicionalmente, a asma tem sido vista como uma doença que afeta principalmente as economias desenvolvidas, enquanto as doenças transmissíveis são consideradas a maior prioridade nos países com baixo e médio rendimento. Atualmente, reconhece-se que nestas regiões do mundo as doenças crônicas não transmissíveis exercem um maior impacto do que as doenças transmissíveis.<sup>4</sup> Apesar da consciencialização sobre esta mudança epidemiológica, atualmente faltam dados epidemiológicos robustos e de saúde para asma nestes países. O estudo de Kirenga e colegas realizado no Uganda preenche esta lacuna e também destaca a importância de avaliar os resultados de saúde nestes contextos.<sup>5</sup>

Neste estudo, foi identificada e acompanhada durante dois anos, uma coorte de 449 doentes com asma, durante os quais foram documentadas taxas de agudizações e mortalidade. No geral, 17 (3,7%) dos doentes morreram durante o período relativamente curto do estudo e cerca de dois terços das mortes foram consideradas como estando relacionadas com a asma. Sessenta por cento dos doentes sofreram uma ou mais agudizações por ano e 32% dos indivíduos sofreram mais de três agudizações por ano. Estes dados identificam uma grande lacuna nos cuidados com uma doença altamente prevalente. Os resultados do estudo indicam que é necessário haver uma resposta prioritária para melhorar os resultados neste cenário. Todas as *guidelines* da asma enfatizam a importância do acesso à terapêutica de controlo, principalmente os corticosteroides inalados, que ao nível da população demonstraram oferecer proteção contra

a mortalidade pela asma. No seu artigo, Kirenga *et al* citam evidências do Brasil, onde a melhoria do acesso a corticosteroides inalados foi associada a uma redução na mortalidade. Dado o aumento da morbilidade e mortalidade demonstrado neste relatório, é provável que uma maior disponibilidade de corticosteroides inalados teria um impacto ainda maior em países como o Uganda.

Embora o acesso aos medicamentos seja importante, as implicações deste estudo vão além da questão do acesso. Os resultados só serão melhorados através de uma abordagem mais ampla dos sistemas de gestão da asma. Tal abordagem precisará de ser multifacetada e incluir melhores dados de vigilância, estratégias de diagnóstico, acesso aos medicamentos e educação apropriada. Embora a disponibilidade de medicamentos seja fundamental, sabemos de outras patologias que a educação do doente é importante,<sup>6</sup> especialmente no que diz respeito à técnica inalatória, que foi recentemente demonstrado ser tão má como há 25 anos.<sup>7</sup> A efetividade de qualquer intervenção exige reconhecimento político e subsequente aprovação pelas agências globais, como a OMS e os governos nacionais. A menos que haja um compromisso político é improvável que, qualquer esforço a longo prazo, seja bem-sucedido. Existem outros fatores importantes que contribuem para esta nova abordagem de sistemas. Historicamente, a filantropia em larga escala, como a Gates Foundation, tem concentrando-se em doenças transmissíveis e, embora tenha havido um alargamento do âmbito de atuação de tais organizações, a morbilidade e mortalidade evitáveis demonstradas no atual estudo de Uganda apontam para a necessidade de aceleração dos esforços de tais potenciais contribuições. O potencial de tais ações, contribuirão para uma melhoria dos dados de vigilância e também o financiamento de projetos de demonstração que podem ser usados para convencer os governos sobre os méritos de tais intervenções, não devem ser subestimados. A provável relação custo-benefício da melhoria do controlo da asma numa faixa etária predominantemente jovem e em idade ativa, assim como os doentes com asma, deve, por si só, ser um estímulo para os

governos lidarem com urgência com este assunto.<sup>8</sup>

O presente estudo também destaca uma lacuna importante no que toca de onde deve vir o financiamento, em que o próprio estudo foi financiado pela indústria farmacêutica. A vontade política e aval devem vir associados a um forte compromisso de financiar os vários componentes, conforme acima descrito. Embora existam excelentes exemplos de consórcios de empresas farmacêuticas e universidades reunindo-se para financiar estudos epidemiológicos e de intervenção de larga escala e o potencial para tais colaborações criarem uma escala e integração que ampliará a eficácia de abordagem dos sistemas, em última análise a longo prazo a sustentabilidade só pode ser alcançada com financiamento governamental.

Em resumo, o presente estudo demonstra um nível inaceitável de resultados em doentes com asma e requer uma chamada à ação levada a cabo pela comunidade médica em parcerias, conforme descrito acima, para abordar este problema urgente de saúde. O estudo identifica especialmente um nível inaceitável de mortes evitáveis entre doentes com asma, numa população predominantemente jovem.

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

**Conflito de interesses** Nenhum declarado.

**Consentimento do doente** Não requerido.

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

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

**Para citar** FitzGerald JM, Al Efraij K. *Thorax* 2018;73:898–899.

Aceite a 30 de abril de 2018

Publicado primeiro online a 18 de maio de 2018



► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211157>

*Thorax* 2018;73:898–899.

doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211718

## REFERÊNCIAS

1. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;9:24.
2. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet* 2017;390:935–45.
3. Why asthma still kills: The National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry Report. London, UK: Royal College of Physicians, 2014.
4. WHO. Global status report on non-communicable diseases 2014. Geneva, Switzerland: WHO, 2014. ISBN:978 92 4 156485 4.
5. Kirenga BJ, de Jong C, Mugenyi L, et al. Rates of asthma exacerbations and mortality and associated factors in Uganda: a 2-year prospective cohort study. *Thorax* 2018;73:983–5.
6. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM. Asthma patient education, the overlooked aspect of disease management. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2017;1:43–5.
7. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest* 2016;150:394–406.
8. Sadatsafavi M, Rousseau R, Chen W, et al. The preventable burden of productivity loss due to suboptimal asthma control: a population-based study. *Chest* 2014;145:787–93.

<sup>1</sup>Institute for Heart and Lung Health, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

<sup>2</sup>Division of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

**Correspondência para** Professor J Mark FitzGerald, Gordon and Leslie Diamond Health Care Centre, Vancouver, BC V5Z 1M9, USA; mark.fitzgerald@vch.ca

# BMJ



Explore our BMJ podcasts  
for exclusive extras

Get insights on the latest interviews, debates  
and discussions in your specialty

For more information visit  
**[podcasts.bmj.com](http://podcasts.bmj.com)**

# Rastreio de fibrose quística em recém-nascidos: resultados em lactentes com testes de suor normais

Claire Edmondson,<sup>1</sup> Christopher Grime,<sup>1</sup> Ammani Prasad,<sup>2</sup> Jacqui Cowlard,<sup>3</sup> Chinedu E C Nwokoro,<sup>3</sup> Gary Ruiz,<sup>4</sup> Colin Wallis,<sup>2</sup> Ian M Balfour-Lynn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton Hospital, London, UK

<sup>2</sup>Cystic Fibrosis Unit, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>3</sup>Respiratory Medicine, Barts the Royal London Hospital, London, UK

<sup>4</sup>Child Health, King's College Hospital, London, UK

## Correspondência para

Dr Ian M Balfour-Lynn, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK; i.balfourlynn@ic.ac.uk

Recebido a 28 de abril de 2017  
Aceite a 17 de outubro de 2017  
Publicado primeiro online a 7 de novembro de 2017

## RESUMO

Os recém-nascidos com resultado positivo no rastreio de fibrose quística (FQ) (níveis séricos elevados de tripsina imunorreativa (IRT, do inglês *immunoreactive trypsin*) com análise do ADN) recebem indicação para um teste de suor de diagnóstico, o qual se pode revelar normal (níveis de cloreto no suor < 30 mmol/l). A menos que sejam identificadas duas mutações genéticas durante o rastreio dos recém-nascidos (RRN), os bebés recebem alta no seguimento. Pretendíamos verificar se nenhum tinha desenvolvido subsequentemente sintomas sugestivos de FQ. Analisámos retrospectivamente as notas referentes aos doentes e contactámos os médicos de clínica geral de todos os bebés com um teste de suor negativo, realizado num dos quatro centros pediátricos especializados em FQ, em Londres, ao longo dos primeiros 6 anos de rastreio no sudeste de Inglaterra. Dos 511 bebés encaminhados, 95 (19%) revelaram teste de suor normal. Cinco (5%) tinham FQ diagnosticada geneticamente, dois dos quais após sequenciação alargada do genoma após suspeita clínica. Onze (12%) tiveram diagnóstico inconclusivamente positivo no rastreio de FQ (CFSPID, do inglês *cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis*); uma das cinco crianças com FQ foi originalmente classificada como CFSPID. Setenta e nove (83%) foram considerados casos falsos positivos e receberam alta. Estavam disponíveis dados de seguimento para 51/79 (65%), sendo que 32/51 (63%) não tinham quaisquer problemas de saúde e 19/51 (37%) tinham outra patologia significativa que não FQ. Estes resultados são tranquilizadores, pois, tendo em consideração as limitações dos que foram perdidos no seguimento, não surgiram sintomas de FQ nas crianças que receberam alta. A elevada morbidade observada nestas crianças, por outras causas que não FQ, pode estar relacionada com causas conhecidas de níveis elevados de IRT aquando do nascimento. Os médicos têm de estar cientes de que uma criança pode ter FQ apesar de um resultado normal no teste de suor, na sequência de RRN, e, se os sintomas sugerirem o diagnóstico, é necessário efetuar mais testes, incluindo sequenciação alargada do genoma.

## INTRODUÇÃO

O rastreio de fibrose quística (FQ) em recém-nascidos foi introduzido em Londres e no sudeste de Inglaterra em julho de 2007. O Reino Unido utiliza o protocolo tripsina imunorreativa (IRT)-DNA-IRT (figura 1).<sup>1</sup> Os bebés

## O que já se sabe sobre este tema?

- O rastreio da fibrose quística em recém-nascidos mostra que algumas crianças com elevados níveis de tripsina imunorreativa apresentam um teste de suor normal.
- Algumas crianças com um teste de suor normal têm um diagnóstico genético de fibrose quística ou a designação de diagnóstico de rastreio inconclusivamente positivo para fibrose quística.

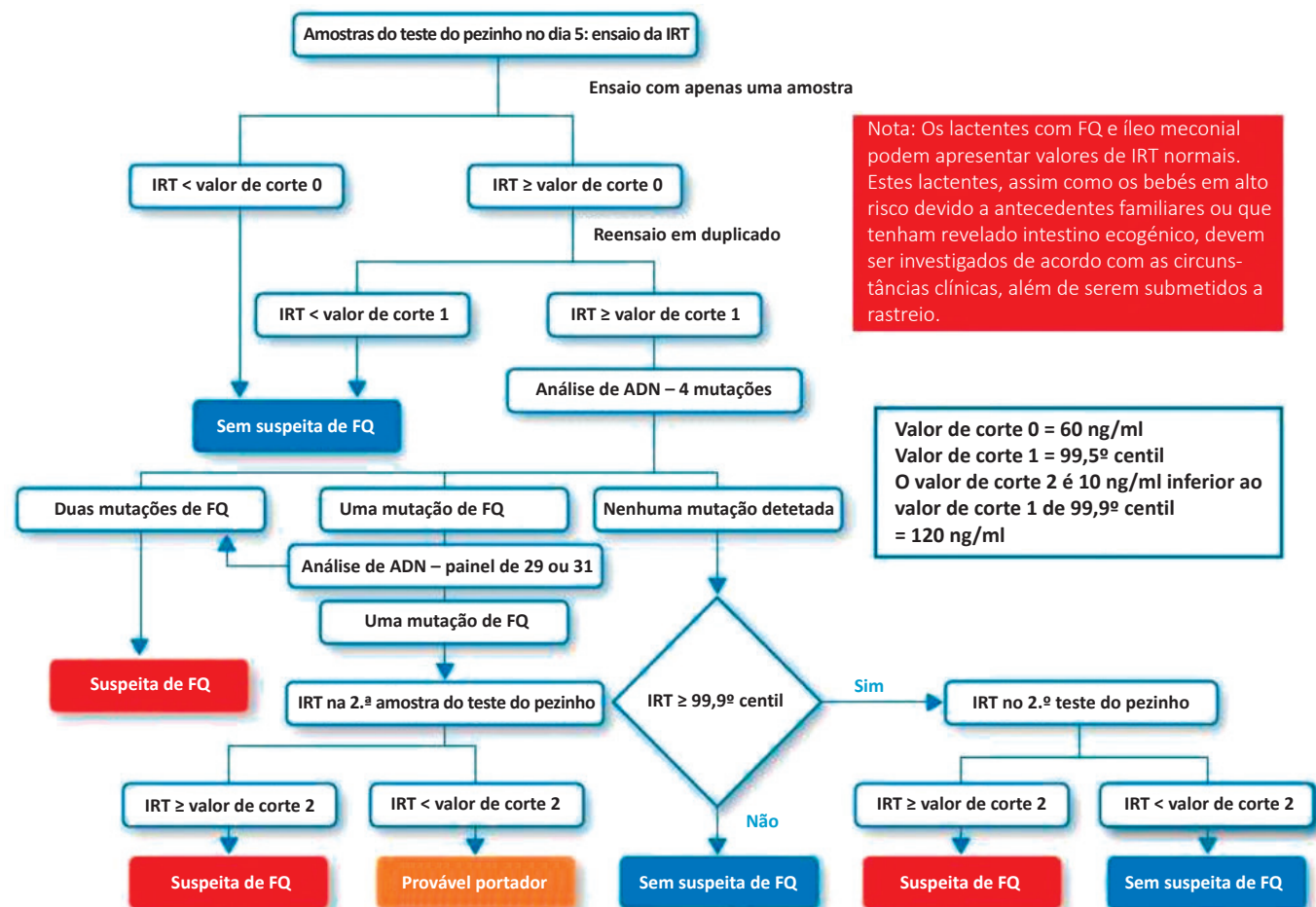
## O que este estudo vem acrescentar?

- Dezanove por cento dos bebés com indicação para o teste de suor após rastreio de recém-nascidos apresentava um resultado normal, tendo 5% um diagnóstico genético de fibrose quística.
- Duas de cinco crianças com diagnóstico de fibrose quística apenas foram descobertas após sequenciação alargada do genoma devido a preocupação clínica.
- Dos 83% dos bebés que receberam alta como sendo normais, uma elevada percentagem (37%) dos que apresentavam dados de seguimento tinha problemas de saúde significativos, mas nenhum tinha fibrose quística.

da categoria «suspeita de FQ» são encaminhados para um centro especializado em FQ, para serem submetidos a um teste de suor, de modo a confirmar o diagnóstico, se foram identificadas duas mutações do gene regulador da condutância transmembranar na fibrose quística (CFTR, do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) causadoras de doença, ou, potencialmente, para fazer o diagnóstico nas situações em que não foram detetadas mutações ou foi detetada apenas uma.

A auditoria aos primeiros 4 anos de rastreio revelou que dos 180 casos de FQ confirmada (sem apresentação de íleo meconial), 10 não tinham sido detetados no rastreio (falsos negativos).<sup>2</sup> O protocolo também pode conduzir a casos falsos positivos, nos quais, apesar dos elevados níveis de IRT, na ausência de duas mutações de FQ causadoras de doença, o teste de suor se revela

**Para citar:** Edmondson C, Grime C, Prasad A, et al. Arch Dis Child 2018;103:753–756.



**Figura 1** Algoritmo de rastreio da FQ para o programa de rastreio através do teste do pezinho do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido.<sup>1</sup> FQ, fibrose quística; IRT, tripsina imunorreativa.

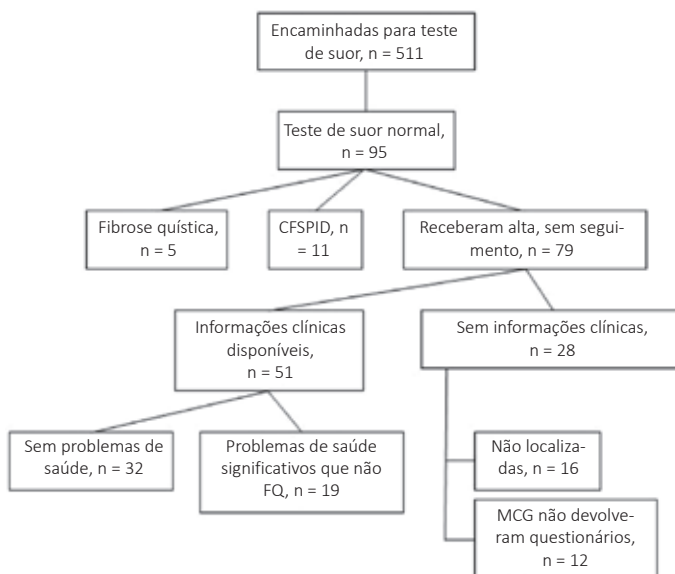
normal (cloreto no suor < 30 mmol/l) e as crianças recebem alta, não tendo seguimento posterior. Desde que o rastreio teve início, foi definido um outro grupo, designado por «diagnóstico inconclusivamente positivo no rastreio de FQ» (CFSPID). Este grupo inclui os bebés com teste de suor normal após o rastreio de recém-nascidos, mas que possuem duas mutações genéticas no CFTR, em que, pelo menos, uma tem consequências fenotípicas incertas.<sup>3,4</sup> Também é reconhecido que raramente uma criança com duas mutações causadoras de doença e, consequentemente, o diagnóstico de FQ, pode ter um teste de suor normal. Os testes genéticos da amostra rastreada estão atualmente limitados às 50 mutações mais comuns (K Southern, comunicação pessoal) e, tendo em conta que estão registadas > 2000 mutações do CFTR, com 322 caracterizadas e 281 que se sabe serem causadoras da doença FQ ([www.cftr2.org/mutations\\_history](http://www.cftr2.org/mutations_history), atualizado em 17/03/2017), existe a preocupação de alguém que recebe alta com um teste de suor normal, e sem duas das mutações mais comuns, poder ter, de facto, FQ.

Pretendíamos verificar posteriormente que nenhuma das crianças tinha desenvolvido, mais tarde, sintomas sugestivos de FQ, pelo que decidimos contactar os médicos de clínica geral que as acompanhavam, de modo a verificar o seu estado de saúde.

## MÉTODOS

O contexto foi constituído por quatro centros pediátricos londrinos especializados em FQ. Estudámos retrospectivamente todas as crianças encaminhadas ao longo de um período de 6 anos (entre julho de 2007 e agosto de 2013) pelos laboratórios de rastreio regionais e cujos testes de suor se revelaram normais (cloreto < 30 mmol/l). Os testes de suor foram realizados em todos os centros utilizando o método padrão Wescor Macroduct, de acordo com as *guidelines* em vigor no Reino Unido.<sup>5</sup> Estas crianças foram classificadas como tendo FQ, CFSPID ou nor-

mais (incluindo portadores) com base na presença de mutações genéticas (dados disponíveis na sequência do processo de rastreio ou após rastreio genético alargado posterior) ou subsequente curso clínico, incluindo repetição do teste de suor. Ao mencionar «rastreio genético alargado» queremos dizer análise completa do CFTR (sequenciação alargada do genoma), de modo a incluir mutações além das testadas durante o rastreio. A análise genética foi comparada com as bases de dados CFTR2 ([www.cftr2.org](http://www.cftr2.org)) e CFTR1 do Hospital for Sick Children (Hospital para Crianças Enfermas), de Toronto, para avaliar a



**Figura 2** Resultados das 95 crianças com um teste de suor normal (cloreto < 30 mmol/l) que tinham sido encaminhadas devido a resultado positivo no rastreio de FQ em recém-nascidos. FQ, fibrose quística; CFSPID, diagnóstico inconclusivamente positivo no rastreio de FQ; MCG, médico de clínica geral.

**Quadro 1** Resultados genéticos de crianças com mutações associadas à FQ e CFSPID

| (n) | Crianças com duas mutações que se acredita causarem a doença FQ                                           |                                                             |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1   | p.Phe508del                                                                                               | Parte da duplicação do gene CFTR do promotor para o exão 10 |
| 1   | p.Gly542X                                                                                                 | p.Tyr1073Cys                                                |
| 1   | p.Phe508del                                                                                               | 3489+10kbC>T                                                |
| 1   | p.Phe508del                                                                                               | p.Leu206Trp                                                 |
| 1   | p.Phe508del                                                                                               | p.Arg117His (7T)*                                           |
| (n) | Crianças com uma ou duas mutações genéticas do CFTR de relevância incerta ou relevância variável (CFSPID) |                                                             |
| 5   | p.Phe508del                                                                                               | p.Arg117His (7T)                                            |
| 4   | p.Phe508del                                                                                               | p.Asp1152His                                                |
| 1   | p.Gly524X                                                                                                 | p.Leu997Phe                                                 |
| 1   | p.Glu1124del                                                                                              | p.Glu1124del                                                |

\*Este doente foi inicialmente classificado com CFSPID, mas subsequentemente diagnosticado com FQ. FQ, fibrose quística; CFSPID, diagnóstico inconclusivamente positivo no rastreio de FQ; CFTR, regulador da condutância transmembranar na fibrose quística.

causalidade de doença. A fim de contextualizar os dados, analisamos igualmente os primeiros 4 anos do período do estudo, pois coincidiam com o trabalho anterior.<sup>2</sup> Analisamos a documentação relativa ao encaminhamento das crianças e registos hospitalares, tanto em papel como eletrónicos. Os médicos de clínica geral das crianças foram contactados por telefone e foi-lhes enviado um questionário por fax. As comparações de níveis de cloreto e IRT entre grupos foram feitas utilizando testes de Mann-Whitney, empregando o Prism V.4 (GraphPad Software, La Jolla, Califórnia, EUA).

## RESULTADOS

Receberam indicação para o teste de suor 511 crianças positivas no rastreio, sendo que 95 (19%) revelaram um resultado normal (figura 2). Cinco crianças (5%) tinham um diagnóstico de FQ com base na presença de duas mutações consideradas causadoras de doença (quadro 1). Uma delas, com genótipo p.Phe508del/p.Arg117His (7T), foi inicialmente classificada como tendo CFSPID, mas foi subsequentemente diagnosticada com FQ, no primeiro ano de vida, dado os seus níveis de cloreto no suor terem aumentado para 58 mmol/l e ter desenvolvido sintomas respiratórios (tosse húmida persistente, exigindo vários ciclos de antibióticos). Inicialmente, na sequência do rastreio, apenas duas crianças tinham comprovadamente duas mutações no gene CFTR causadoras de doença. As duas outras crianças foram diagnosticadas após a sequenciação alargada do genoma – uma era assintomática aquando do rastreio, mas o médico que a acompanhava teve uma preocupação não específica, verificando-se níveis de IRT bastante elevados em ambas as amostras e, enquanto se aguardava pelos resultados, a criança desenvolveu fezes soltas frequentes; a outra não tinha suor suficiente aquando da primeira consulta, mas tinha um gene identificado e, subsequentemente, foram isolados *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* a partir de esfregaços da tosse. Onze crianças (12%) foram diagnosticadas com CFSPID. As outras 79 crianças foram consideradas normais, com rastreio falso positivo, e receberam alta, não tendo seguimento posterior. Das 51 crianças com dados de seguimento disponíveis, 11 foram consideradas portadoras de FQ; 13/28 crianças perdidas no seguimento foram consideradas presumidamente portadoras, mas não podemos afirmar ao certo que não tinham FQ.

Foram devolvidos questionários relativos a 51/79 (65%) crianças que tinham recebido alta. Não foi possível localizar dezasseis crianças (mesmo utilizando os números do Serviço Nacional de Saúde britânico) e, no caso de 12 crianças, os médicos de clínica geral não devolveram os questionários preenchidos (recusando, de facto, responder em três dos casos). Não ocorreram problemas de saúde em 32/51 (63%) crianças; no entanto, 19/51 (37%) crianças tinham problemas significativos, embora nenhum fosse sugestivo de FQ. Uma criança morreu devido a hemorragia gástrica, uma morreu devido a causa

desconhecida, quatro tinham doença cardíaca congénita, três tinham desenvolvimento global de etiologia desconhecida, uma tinha encefalopatia hipóxico-isquémica (HIE, do inglês *hypoxic ischaemic encephalopathy*), duas tinham atraso na fala, duas tinham síndrome de McCune-Albright, uma tinha suspeita de anomalias cromossómicas e atraso no desenvolvimento, três tinham problemas relacionados com o nascimento prematuro (incluindo doença pulmonar crónica e convulsões) e uma tinha doença maligna (teratoma abdominal).

Comparando as crianças com FQ ou CFSPID (n = 16) com as que receberam alta e sobre as quais dispúnhamos de dados de seguimento (n = 51), não se verificou nenhuma diferença em termos de mediana de IRT (95 mcg/l (IIQ de 79–155) *versus* 125 mcg/l (IIQ de 80–142) mmol/l, P = 0,7), mas existia uma diferença significativa em termos de cloreto presente nos esfregaços (21 (IIQ de 15–27) *versus* 10 (IIQ de 8–15) mmol/l, P = 0,0004). Comparando as crianças sem FQ/sem CFSPID, que receberam alta e sobre as quais dispúnhamos de dados de seguimento (n = 51), com as crianças perdidas no seguimento (n = 28), não se verificou nenhuma diferença em termos de IRT sérica mediana (87 mcg/l (IIQ de 65–130) *versus* 87 mcg/l (IIQ de 70–139), P = 0,40) ou de nível mediano de cloreto no suor (11 mmol/l (IIQ de 8–16) *versus* 14 mmol/l (IIQ de 9–22), P = 0,10).

## DISCUSSÃO

Após encaminhamento pelos laboratórios de rastreio, 17% das crianças com resultado normal no teste de suor tinha um diagnóstico de FQ ou CFSPID com base na análise genética. Contudo, duas das cinco crianças com FQ não teriam sido detetadas caso a genotipagem alargada não tivesse sido solicitada devido a preocupações clínicas. Tanto quanto sabemos, nenhuma das restantes 79 crianças voltou a ser encaminhada devido a preocupações com um possível diagnóstico de FQ. No entanto, apenas dispomos de dados de seguimento relativos a dois terços das crianças que receberam alta após realizarem o teste de suor. Doze das 28 crianças em falta estão registadas em consultórios de médicos de clínica geral locais e não foram encaminhadas para nenhum hospital, pelo que é provável (mas não certo) que continuem a ser saudáveis. Não foi possível localizar dezasseis crianças, algumas foram viver para o estrangeiro, pelo que não podemos assumir pressupostos quanto ao seu estado de saúde. Isto é, claramente, uma limitação inevitável do nosso estudo. A fim de contextualizar os resultados, analisamos os primeiros 4 anos de dados que correspondiam ao nosso estudo de rastreio inicial nesta população.<sup>2</sup> Foram submetidos a rastreio aproximadamente 920 000 bebés; 170 crianças com FQ foram diagnosticadas com base no rastreio (mais 34 com fezes meconiais) e 10 crianças com FQ não foram detetadas no rastreio (falsos negativos). O presente estudo demonstrou que 58 crianças tinham um teste de suor normal; duas tinham FQ, sete tinham CFSPID e 49 foram falsos positivos e receberam alta.

Em última análise, é a deteção de um nível sérico de IRT elevado no teste do pezinho realizado no 5.º dia de vida que conduz à realização do teste de suor na criança. A análise genética abrange inicialmente quatro mutações genéticas e esta análise apenas é alargada a 50 mutações caso seja detetada apenas uma mutação. Consoante a via, é realizado um segundo teste do pezinho para repetição da medição dos níveis de IRT entre o 21.º e o 28.º dia de vida. A IRT sérica diminui muito mais rapidamente em indivíduos falsos positivos do que em crianças com FQ. Consequentemente, uma segunda medição da IRT tem um valor preditivo positivo mais sólido.<sup>6</sup> Existem várias razões técnicas para a IRT poder estar falsamente elevada, por exemplo, contaminação fecal das gotas de sangue ou criação de multicamadas devido à aplicação de várias gotas de sangue no cartão de Guthrie.<sup>1,7</sup> Alguns dos elevados níveis de IRT serão apenas, certamente, a extremidade da curva de distribuição

normal. No entanto, também existem causas reconhecidas (que não a FQ) de hipertripsinemia durante o período neonatal, incluindo baixo peso à nascença e prematuridade (< 29 semanas de gestação), trissomias 13 e 18, outras anomalias congénitas graves, insuficiência renal, atresia intestinal, diabetes insípida nefrogénica, algumas infeções congénitas e transfusões de sangue neonatais.<sup>6-9</sup> O stresse perinatal e neonatal (incluindo baixas pontuações de Apgar e hipoglicemia) também foi associado a níveis aumentados de IRT no período neonatal, tendo sido demonstrado um aumento significativo em bebés admitidos em unidades de cuidados intensivos neonatais.<sup>6,7</sup> Este facto é suportado pela elevada percentagem (37%) de bebés seguidos que tiveram problemas de saúde significativos (que não FQ). Verificou-se um número relativamente elevado de crianças investigadas devido a atrasos no desenvolvimento global sem causa óbvia, embora alguns dos casos estivessem relacionados com alterações cromossómicas, doença cardíaca congénita e HIE. Também detetámos seis crianças diagnosticadas com trissomia 13 ou 18 que foram encaminhadas para um centro especializado em FQ, mas que não foram submetidas ao teste de suor. Pode ser problemático obter suor de um recém-nascido doente. Se impossível, vale a pena colher sangue para genotipagem alargada. Se a criança morrer, as informações podem ser importantes para gestações futuras.

Além da variabilidade biológica e de determinadas mutações do CFTR, um teste de suor pode apresentar um resultado falsamente negativo devido a questões técnicas.<sup>10,11</sup> As razões incluem o facto de não se secar a pele antes da colheita de suor, erros de pesagem, diluição, eluição ou cálculo, colheita de suor demasiado longa (> 30 min) e volume de sudção inadequado devido a uma baixa taxa de transpiração.<sup>10</sup> É importante cumprir as *guidelines* nacionais,<sup>5</sup> tanto no que se refere à colheita de suor como no que diz respeito à análise laboratorial. De modo a garantir competência suficiente, existe um número mínimo sugerido de testes que um centro deve realizar (50 por ano) e, em cada centro, os testes devem ser realizados por um número limitado de pessoas. Todos os centros incluídos no nosso estudo cumprem as normas e, tanto quanto seja do nosso conhecimento, nenhum dos nossos resultados foi falsamente baixo devido a erros técnicos.

Estávamos preocupados com a possibilidade de se ter dado alta a uma criança com um teste de suor normal e apenas um ou nenhum gene de FQ identificado, mas que pudesse, de facto, ter FQ, um falso «falso positivo» (ou seja, um positivo verdadeiro na realidade). Esta questão surgiu devido a duas crianças em que uma segunda mutação genética foi detetada apenas por ter sido solicitada genotipagem alargada, devido ao facto de terem desenvolvido sintomas respiratórios. Apenas ficámos parcialmente tranquilizados quanto à possibilidade de não termos detetado casos, uma vez que não foi possível localizar 16 crianças. Deve recordar-se que este é um processo de rastreio e não uma avaliação de diagnóstico, pelo que é inevitável que existam casos falsos negativos. Apesar de tudo, é importante que seja assegurado aos pais de crianças genuinamente falsas positivas que os filhos são saudáveis, pois uma das desvantagens reconhecidas do rastreio de recém-nascidos é a criação de ansiedade parental que possa persistir para além do momento em que é comunicado aos pais que o filho não tem, de facto, FQ.<sup>12</sup> Esta ansiedade também será difícil de gerir em alguns dos pais que vivem com a incerteza de um diagnóstico CFSPID e as consequências psicológicas a longo prazo deste diagnóstico são desconhecidas.<sup>13</sup>

Não estamos a sugerir que é necessário introduzir alterações ao protocolo de rastreio no Reino Unido e não estamos a defender a realização de genotipagem alargada em todas as crianças com um teste de suor normal, embora alguns possam considerar tal medida justificável, especialmente na área metropolitana de Londres, com a sua ampla mistura étnica. De facto, três programas nacionais em vigor na Europa incluem a sequenciação genética alargada (Países Baixos, Noruega e Polónia).<sup>14</sup> Embora a utilização de genotipagem alargada melhore a especificidade ao detetar alguns casos com duas mutações causadoras de doença, também conduzirá ao diagnóstico de mais portadores e à classificação de mais crianças como CFSPID, com os dilemas inevitáveis quanto à gestão adicional.<sup>13</sup> A Sociedade Europeia de Fibrose Quística publicou recomendações consensuais no que respeita à classificação de CFSPID,<sup>3</sup> mas, apesar de tudo, muitas questões continuam sem resposta, sem esquecer a duração do seguimento de uma criança essencialmente saudável. Existe uma variedade de protocolos e algoritmos de rastreio em todo o mundo e um inquérito europeu, publicado em 2016, encontrou 16 abordagens diferentes nos 16 países que dispõem de programas nacionais.<sup>14</sup> Talvez isto implique que o programa perfeito não existe e, embora possam ser necessárias alterações (por exemplo, no que se refere aos valores de corte para a IRT ou ao número de mutações genéticas testadas), estas devem ser primeiro avaliadas cuidadosamente e devem ser específicas para a população a ser rastreada.<sup>14</sup>

Normalmente, um teste de suor normal reflete uma função do CFTR normal e que a criança não tem FQ. No entanto, demonstrámos que nem sempre é este o caso – algumas crianças têm FQ e algumas podem ser classificadas como CFSPID. Os médicos não podem esquecer que uma criança pode desenvolver sintomas de FQ mesmo que o teste de suor, após rastreio do recém-nascido positivo, se tenha revelado negativo. Se surgirem sintomas posteriores na nova geração de jovens e adultos sujeitos a rastreio, é necessário realizar mais testes, incluindo a repetição do teste de suor, sequenciação alargada do genoma ou testes fisiológicos do CFTR (diferença do potencial nasal e/ou medição da corrente intestinal).

**Conflito de interesses** Nada a declarar.

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

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

## REFERÊNCIAS

- 1 UK Newborn Screening Programme Centre. A laboratory guide to newborn screening in the UK for cystic fibrosis. 4th edn, 2014. [www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/397726/Cystic\\_Fibrosis\\_Lab\\_Guide\\_February\\_2014\\_v1.0\\_12\\_.pdf](http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/397726/Cystic_Fibrosis_Lab_Guide_February_2014_v1.0_12_.pdf).
- 2 Lim MT, Wallis C, Price JE, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in London and South East England before and after the introduction of newborn screening. *Arch Dis Child* 2014;99:197–202.
- 3 Munck A, Mayell SJ, Winters V, et al. Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID): a new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2015;14:706–13.
- 4 Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome and cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis. *J Pediatr* 2017;181S:S45–S51.e1.
- 5 Heap S, Griffiths P, Elborn S, et al. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK version 2. London: Royal College of Paediatrics and Child Health, 2014. <http://www.acb.org.uk/docs/default-source/committees/scientific/guidelines/acb/sweat-guideline-v2-1.pdf> (accessed 28 Aug 2017).
- 6 Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009;8:153–73.
- 7 Massie J, Curnow L, Tzanakos N, et al. Markedly elevated neonatal immunoreactive trypsinogen levels in the absence of cystic fibrosis gene mutations is not an indication for further testing. *Arch Dis Child* 2006;91:222–5.
- 8 Therrell BL, Hannon WH, Hoffman G, et al. Immunoreactive trypsinogen (IRT) as a biomarker for cystic fibrosis: challenges in newborn dried blood spot screening. *Mol Genet Metab* 2012;106:1–6.
- 9 Kay DM, Maloney B, Hamel R, et al. Screening for cystic fibrosis in New York State: considerations for algorithm improvements. *Eur J Pediatr* 2016;175:181–93.
- 10 Beauchamp M, Lands LC. Sweat-testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:507–11.
- 11 Collaco JM, Blackman SM, Raraigh KS, et al. Sources of variation in sweat chloride measurements in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1375–82.
- 12 Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008;93:7–10.
- 13 Barben J, Southern KW. Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:617–22.
- 14 Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, et al. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2017;16:207–13.

1 VEZ DIA<sup>1</sup>

# xoterna<sup>®</sup> breezhaler<sup>®</sup>

Indacaterol/glicopirrônio pó para inalação, cápsulas



Primeira associação fixa LAMA/LABA<sup>1\*</sup>

MELHORA OS SINTOMAS DE HOJE<sup>4</sup>...

... PREVINE FUTURAS EXACERBAÇÕES<sup>3</sup>

Estudo CRYSTAL<sup>4</sup>

117%

Melhoria da dispneia  
vs LABA/ICS<sup>4</sup>

(Medida através do TDI.  
Cálculo realizado a partir dos dados  
de Melhoria do TDI do Estudo  
CRYSTAL ( $\Delta = 1,10$  uds;  
 $p < 0,0001$  às 12 semanas)

17%

de diminuição  
na taxa de exacerbações  
moderadas a graves  
vs SFC<sup>3</sup>

(às 52 semanas)  $p < 0,001$

Estudo FLAME<sup>3</sup>

**BREEZHALER, O DISPOSITIVO  
COM MENOR TAXA DE ERROS CRÍTICOS\*\*  
ASSOCIADOS AO SEU USO<sup>5</sup>**

Xoterna Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas, pó para inalação, cápsulas (indacaterol/glicopirrônio)

▼ 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.

**Nota importante:** Antes de prescrever consulte o Resumo das Características do Medicamento. **APRESENTAÇÃO:** Pó para inalação, cápsulas contendo 143 microgramas de maleato de indacaterol equivalente a 110 µg de indacaterol e 63 µg de brometo de glicopirrônio equivalente a 50 µg de glicopirrônio. Cada dose libertada (a dose libertada do aplicador bucal do inalador) contém 110 µg de maleato de indacaterol equivalente a 85 µg de indacaterol e 54 µg de brometo de glicopirrônio equivalente a 43 µg de glicopirrônio. **INDICAÇÕES:** Xoterna Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para alívio dos sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO: Adultos:** A dose recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula uma vez por dia, usando o inalador Xoterna Breezhaler. **Populações especiais de doentes: Compromisso renal:** pode ser usado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal que necessitem de diálise, este deve ser usado se o benefício esperado superar o risco potencial. **Compromisso hepático:** pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não estão disponíveis dados para a utilização em doentes com compromisso grave da função hepática. **População idosa:** pode ser utilizado na dose recomendada em doentes idosos (idade igual ou superior a 75 anos). **População pediátrica (<18 anos):** a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** As cápsulas de Xoterna Breezhaler devem ser administradas pela via inalatória oral e apenas com a utilização do inalador Xoterna Breezhaler. As cápsulas não devem ser engolidas. Xoterna Breezhaler deve ser administrado à mesma hora do dia todos os dias. Se for omitida uma dose, esta deve ser tomada assim que possível no mesmo dia. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem mais do que uma dose por dia. As cápsulas devem ser sempre conservadas no blister de origem para proteger da humidade, e apenas retiradas imediatamente antes da utilização. Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sentirem melhorias na respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes de Xoterna Breezhaler. **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES:** ♦ Xoterna Breezhaler não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo agonistas beta-adrenérgicos de longa duração ou antagonistas muscarínicos de longa duração ♦ **asma:** não deve ser usado no tratamento da asma, os agonistas beta-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de acontecimentos adversos graves relacionados com a asma, incluindo mortes relacionadas com a asma, quando utilizados no tratamento da asma ♦ **utilização aguda:** não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo ♦ **hipersensibilidade:** se ocorrerem reações de hipersensibilidade, em particular angioedema, urticária ou erupção cutânea, o tratamento com Xoterna Breezhaler deve ser descontinuado e deverá ser instituída terapêutica alternativa ♦ **broncospasmo paradoxal:** tal como com outra terapêutica de inalação, Xoterna Breezhaler pode resultar em broncospasmo paradoxal, o que pode pôr em risco a vida. Se tal ocorrer, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e deverá ser instituída terapêutica alternativa ♦ **efeitos anticolinérgicos relacionados com glicopirrônio:** utilizar com precaução em doentes com glaucoma de ângulo estreito e retenção urinária ♦ **efeitos sistémicos de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-adrenérgicos, deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações cardiovasculares (doença arterial coronária, enfarte agudo do miocárdio, arritmias cardíacas, hipertensão); em doentes com perturbações convulsivas ou tireotoxicose, e em doentes com resposta aumentada aos agonistas beta-adrenérgicos ♦ **doentes com compromisso renal grave:** apenas deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial em doentes com compromisso renal grave, incluindo os com doença renal terminal necessitando de diálise ♦ **efeitos cardiovasculares de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-adrenérgicos, pode causar efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns doentes, evidenciados pelo aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas, alterações no eletrocardiograma (ECG) ♦ **hipocalcémia:** os agonistas beta-adrenérgicos podem produzir hipocalcémia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocalcémia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante, o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas ♦ **hiperglicémia:** A inalação de doses elevadas de agonistas beta-adrenérgicos pode produzir aumento da glicose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Xoterna Breezhaler, a glicose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos. **GRAVIDEZ:** apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados para o doente compensarem os potenciais riscos para o feto. **TRABALHO DE PARTO: Informação relacionada com indacaterol** – tal como com outros medicamentos contendo agonistas beta-adrenérgicos, Xoterna Breezhaler pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante no músculo liso uterino. **ALEITAMENTO:** apenas deve ser considerado se os benefícios esperados para a mulher compensarem qualquer potencial risco para a criança. **FERTILIDADE:** os estudos de reprodução e outros dados em animais não levantam preocupações no que respeita a fertilidade quer em machos quer em fêmeas. **INTERAÇÕES:** ♦ Não foram conduzidos estudos de interação específicos com Xoterna Breezhaler. A informação sobre o potencial de interações é baseada no potencial para cada um dos seus dois componentes ♦ não deve ser administrado conjuntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) exceto se existirem razões imperiosas para a sua utilização ♦ Os fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular ♦ a administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potenciar os efeitos indesejáveis ♦ o tratamento concomitante com derivados da metilxantina, corticosteróides ou diuréticos não-poupadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocalcémico dos agonistas beta-adrenérgicos ♦ A inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp) não tem impacto na segurança das doses terapêuticas ♦ a coadministração com outros medicamentos que contêm anticolinérgicos não foi estudada e portanto não é recomendada ♦ não se esperam interações medicamentosas relevantes quando glicopirrônio é coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de catíons orgânicos. **EFETOS INDESEJÁVEIS:** O perfil de segurança é caracterizado por sintomas beta-adrenérgicos e anticolinérgicos típicos relacionados com os componentes individuais da associação. Outras reações adversas mais frequentes relacionadas com o medicamento foram tosse, nasofaringite e cefaleias. **Reações adversas de Xoterna Breezhaler:** ♦ **Muito frequentes** ( $\geq 1/10$ ): infeção do trato respiratório superior ♦ **Frequentes** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): nasofaringite, infeção do trato urinário, sinusite, rinite, hipersensibilidade, hiperglicémia e diabetes mellitus, tonturas, cefaleias, tosse, dor orofaríngea incluindo irritação da garganta, dispepsia, cáries dentárias, obstrução da bexiga e retenção urinária, piroxia(1), dor torácica ♦ **Pouco frequentes** ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): angioedema, insónia, glaucoma(1), doença cardíaca isquémica, fibrilação atrial, taquicardia, palpitações, broncospasmo paradoxal, disfonía, epistaxis, gastroenterite, xerostomia, prurido/exantema, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgias, dor nas extremidades, edema periférico e fadiga. ♦ **Raros** ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): parästesias. (1) Reação adversa observada com Xoterna Breezhaler mas não com os componentes individuais. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Reino Unido **REPRESENTANTE LOCAL:** Laboratório Medifar-Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1, 1ª Venda Nova 2700-547 Amadora. **Escala de comparticipação:** B (69%). Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM/representante local do titular da AIM. XOT\_RCM201611\_IEC\_V06

\* Informação sobre medicamentos do INFarMED consultada em [www.infarmed.pt/informad/inicio.php](http://www.infarmed.pt/informad/inicio.php) (accedida em 2018/02/15); \*\* Erro crítico: aquele que pode afetar substancialmente a dose que chega ao pulmão; LABA  $\beta_2$  - agonista de longa acção; ICS - Corticosteroide Inalado; TDI - Transition Dyspnea Index; SFC - Salmeterol/Fluticasona 50/50µg 2x dia. 1. RCM XOTERNA® BREEZHALER® 10/2017; 2. Cazzola M, Ora J, Puxeddu E, et al Indacaterol/glicopirrônio. Combination for COPD. Pulm thot 2017; doi: 10.1007/s41030-016-0024-0; 3. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR. Indacaterol/Glycopyrronium Versus Salmeterol/Fluticasone for COPD Exacerbations. *New England Journal of Medicine*. 2016; 4. Vogelmeier CF, Gage M, Aalamian-Mattheis M, Greulich T, Marin JN, Castellani W, et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. *Respir Res*. 2017 Jul 18;18(1):140; 5. Molimard M, Raherison C, Lignot S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Exp Respir J* 2017; 49:1601794 [https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2016]. Otimização avaliada pela taxa de erros críticos de Breezhaler® vs. restantes inaladores em estudo (RespiMat®, pMDI®, Turbohaler®, Handihaler® e Diskus®). **População estudo CRYSTAL:** Doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica moderada e com  $\leq 1$  exacerbação no ano prévio. **População estudo FLAME:** Doentes com DPOC com história de  $\geq 1$  exacerbações no ano prévio à inclusão. Doentes exacerbadores e não exacerbadores excluindo doentes assintomáticos.

Sob licença Novartis. Xoterna-2018-04-FL-04 elaborado em fevereiro de 2018

# Vírus que causam sintomas respiratórios do trato respiratório inferior em crianças pequenas: achados da coorte de nascimentos do ORChID

Mohinder Sarna,<sup>1,2</sup> Stephen B Lambert,<sup>2,3</sup> Sloots Theo P,<sup>2,3</sup> David M Whiley,<sup>2,4</sup> Asma Alsaleh,<sup>5</sup> Lebogang Mhango,<sup>2,3</sup> Bialasiewicz Seweryn,<sup>2,3</sup> David Wang,<sup>6</sup> Michael D Nissen<sup>2,3</sup> Keith Grimwood,<sup>7,8</sup> Robert S Ware<sup>1,2,9</sup>

► Material adicional é publicado apenas *online*. Para visualizar visite o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210233>).

<sup>1</sup>School of Public Health, The University of Queensland, Brisbane, Australia

<sup>2</sup>UQ Child Health Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Australia

<sup>3</sup>Queensland Paediatric Infectious Diseases Laboratory, Children's Health Queensland, Brisbane, Australia

<sup>4</sup>University of Queensland Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

<sup>5</sup>Department of Botany and Microbiology, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

<sup>6</sup>School of Medicine, Washington University in St Louis, St Louis, Missouri, USA

<sup>7</sup>School of Medicine and Menzies Health Institute Queensland, Griffith University, Brisbane, Australia

<sup>8</sup>Departments of Infectious Diseases and Paediatrics, Gold Coast Health, Gold Coast, Australia

<sup>9</sup>Menzies Health Institute Queensland, Griffith University, Brisbane, Queensland, Australia

## Correspondência para

Ms. Mohinder Sarna, Centre for Children's Health Research, 62 Graham Street, South Brisbane, Queensland 4101, Australia; [m.sarna@uq.edu.au](mailto:m.sarna@uq.edu.au)

Recebido a 8 de março de 2017  
Revisto a 26 de outubro de 2017  
Aceite a 20 de novembro de 2017

Publicado primeiro *online* a 15 de dezembro de 2017



**Para citar:** Sarna M, Lambert SB, Sloots TP, et al. Thorax 2018;73:969–979.

## RESUMO

**Introdução** As infecções respiratórias agudas (IRAs) virais causam morbidade infantil substancial. Os testes sensíveis de base molecular ajudam na detecção do vírus, mas o significado clínico dos testes positivos permanece incerto, já que alguns vírus podem ser encontrados tanto em crianças com doença aguda como saudáveis. Descrevemos as associações de doenças patogênicas dos vírus respiratórios e quantificamos o risco específico atribuível para o vírus de IRAs em crianças saudáveis durante os primeiros 2 anos de vida.

**Métodos** Cento e cinquenta e oito recém-nascidos de termo em Brisbane, Austrália, foram recrutados progressivamente para um estudo longitudinal de coorte de nascimentos, realizado entre setembro de 2010 e outubro de 2014. Um diário com opções para seleção capturou sintomas respiratórios predefinidos desde o nascimento até ao segundo aniversário. Semanalmente os pais recolheram zaragatoas nasais que foram posteriormente testadas em lote para 17 vírus respiratórios através de ensaios por PCR, permitindo o cálculo das frações atribuíveis à exposição específicas para o vírus (AFE – do inglês *attributable fractions in the exposed*) para determinar a proporção de crianças positivas ao vírus cujos sintomas de IRAs poderiam ser atribuídos a um vírus em particular.

**Resultados** Das 8100 zaragatoas nasais analisadas, 2646 (32,7%) eram positivas para os vírus (275 co-deteções de vírus, 3,4%), com o rinovírus humano respondendo por 2058/2646 (77,8%) zaragatoas positivas. Os vírus foram detetados em 1154/1530 (75,4%) episódios de IRA e em 984/4308 (22,8%) zaragatoas de períodos assintomáticos. O vírus sincicial respiratório (AFE: 68% (95% IC 45% a 82%)) e o metapneumovírus humano (AFE: 69% (95% IC 43% a 83%)) foram fortemente associados a um maior risco de sintomas respiratórios do trato respiratório inferior.

**Discussão** A forte associação entre o vírus sincicial respiratório e o metapneumovírus humano a IRAs e a sintomas respiratórios do trato respiratório inferior em crianças pequenas geridas na comunidade, indica que um desenvolvimento bem-sucedido de vacinas contra estes dois vírus deve proporcionar benefícios substanciais à saúde.

## INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas (IRAs) virais são uma causa comum de morbidade em crianças, individualmente ou em sinergia com patógenos bacterianos.<sup>1</sup> As IRAs positivas para o vírus no início da vida estão associadas ao desenvolvimento de sibilos e asma durante a infância e adolescência.<sup>2</sup> Estudos baseados na comunidade realizados nas décadas de 1950 a 1960, examinando a etiologia das IRAs pelos

## Mensagens-chave

### Qual é a pergunta-chave?

► Qual é o risco atribuível aos sintomas de infecções respiratórias agudas (IRAs) quando são detetados vírus respiratórios específicos através de ensaios por PCR, em amostras recolhidas semanalmente através de zaragatoa nasal, em crianças pequenas saudáveis?

### Que conclusão foi alcançada?

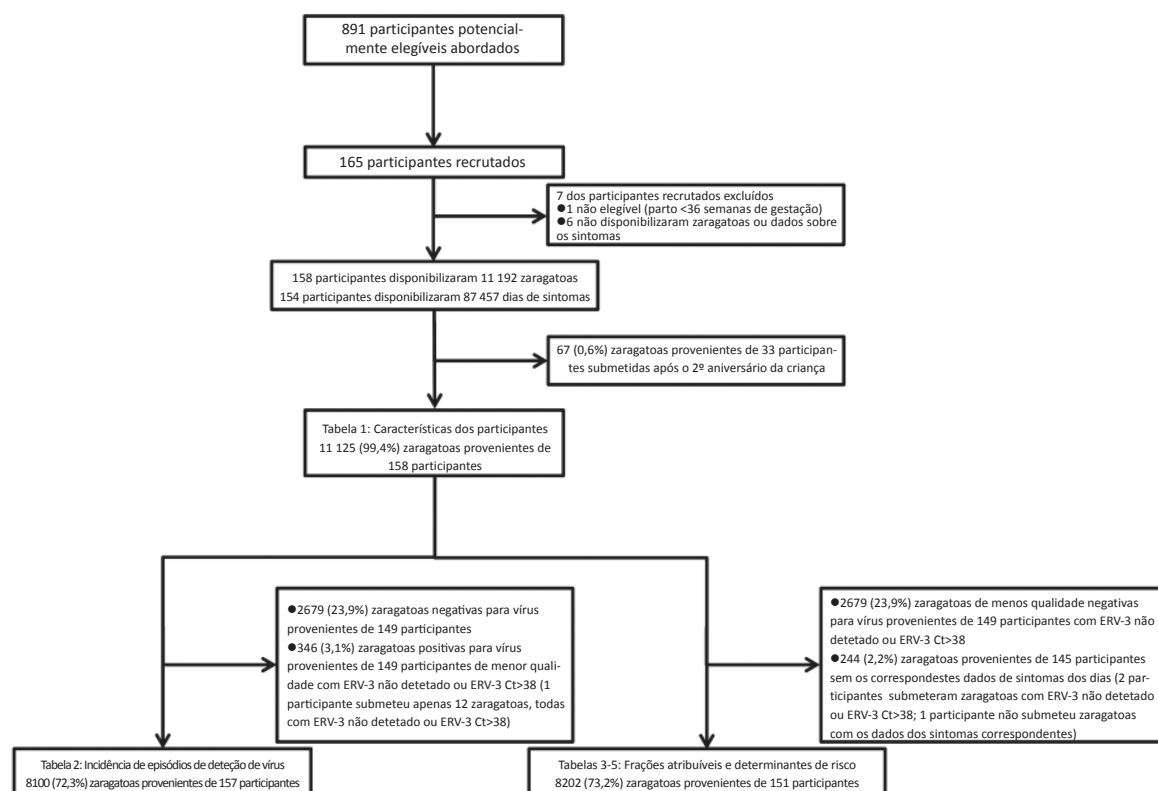
► A atribuição de IRAs, em crianças pequenas com infecções do trato respiratório inferior, causadas por vírus específicos foi mais frequente para o vírus sincicial respiratório e para o metapneumovírus humano, enquanto entre os vírus com DNA testados, apenas os adenovírus foram significativamente associados a um risco aumentado de sintomas.

### Porque vale a pena ler este artigo?

► O risco específico atribuível a vírus de IRAs é uma métrica ao nível da população para informar a inferência causal na etiologia das IRAs e fornece estimativas quantitativas das proporções relativas de IRAs associadas a vírus na comunidade, produzindo *insights* importantes para priorizar intervenções na saúde pública.

métodos tradicionais de detecção laboratorial, continuam a ser o modelo para o entendimento da epidemiologia respiratória infantil.<sup>3</sup> Os avanços no diagnóstico molecular, incluindo testes por PCR, melhoraram a detecção de vírus nos doentes com IRAs. O aumento da sensibilidade do teste também resultou na detecção de vírus em indivíduos assintomáticos.<sup>4,5</sup> O significado clínico de se encontrar vírus respiratórios nem sempre é simples, e é necessária uma melhor compreensão da proporção de infecções que são sintomáticas para vírus individuais.

A fração atribuível à exposição (AFE - do inglês *attributable fraction in the exposed*) fornece informações sobre a percentagem de casos registados entre indivíduos expostos que podem ser atribuídos à exposição. No nosso estudo, a AFE mede a percentagem de IRAs em crianças positivas ao



**Figura 1** Submissão de zaragoatoas nasais e diários de sintomas dos participantes do estudo *Observational Research in Childhood Infectious Diseases*. Ct, limite do ciclo; ERV-3, retrovírus endógeno-3.

vírus atribuíveis aquele vírus em particular. A AFE não dá informação sobre a etiologia a nível individual, mas é uma métrica chave ao nível da população para interpretar os resultados das amostras positivas. Auxilia na estimativa do verdadeiro ônus da doença, dando orientação sobre estratégias preventivas para infeções respiratórias, como a imunização. Estimativas da AFE específicas para vírus para IRAs em crianças são relatadas com pouca frequência, com a maioria dos estudos relatando AFEs com importantes limitações metodológicas. Exceto num estudo realizado na comunidade,<sup>5</sup> estes estudos recrutaram crianças hospitalizadas altamente selecionadas ou doentes de ambulatório como casos de estudo,<sup>6-8</sup> ou usaram controlos de ambulatório.<sup>6,7</sup> Uma metanálise de 23 estudos que calcularam as AFEs específicas de vírus incluiu 22 estudos empregando a avaliação de casos em hospitais e apenas três usando controlos baseados na comunidade.<sup>9</sup> Outros estudos comparando grupos sintomáticos e assintomáticos calcularam *odds ratios* (ORs),<sup>10-12</sup> ou riscos relativos,<sup>13</sup> sem calcular as AFEs. Adicionalmente, vários estudos concentram-se apenas em vírus específicos<sup>10,12</sup> ou em resultados.<sup>6,11-13</sup>

Os estudos longitudinais de baseados na comunidade que empregam ensaios moleculares sensíveis na recolha regulares e frequentes de amostras, independentemente da doença, são os mais adequados para explorar a relação entre a deteção do vírus respiratório e os sintomas de IRA, especialmente porque representam a maioria dos episódios de IRA. O objetivo do nosso estudo foi examinar as associações doença-patógeno, dos vírus respiratórios em crianças participantes num projeto de coorte de nascimento baseado na comunidade<sup>14</sup> e calcular os seus valores de AFE específicos para o vírus.

## MÉTODOS

### População do estudo

O projeto *Observational Research in Childhood Infectious Diseases* (ORChID) (clinicaltrials.gov: NCT01304914) é um estudo observacional longitudinal de coorte de nascimentos baseado na comunidade e de crianças com IRA até o segundo aniversário.<sup>14</sup> Os participantes puderam deixar o estudo temporariamente (como durante as férias da família) e voltar numa data posterior. O estudo foi realizado na cidade subtropical de

Brisbane, Austrália (latitude 27 ° Sul, temperatura média mensal máxima entre 22°C - 30°C, precipitação máxima em dezembro-fevereiro, população 2,2 milhões) entre setembro de 2010 e outubro de 2014. Os pais consentiram a participação dos seus filhos antes do nascimento. Para a inscrição, os bebés precisavam ser saudáveis, sem anomalias congénitas ou distúrbios crónicos subjacentes, e nascer a termo (36 a 42 semanas).

O recrutamento foi progressivo ao longo de dois anos num dos dois hospitais metropolitanos (um privado e um financiado pelo governo). Os métodos detalhados de recrutamento, desenho do estudo, recolha de amostras e dados são descritos noutra local.<sup>14</sup> O estudo foi aprovado pelas comissões de ética em investigação infantil do *Queensland, Royal Brisbane and Women's Hospital* e da Universidade de Queensland.

### Características sociodemográficas e clínicas

Após o recrutamento, os pais forneceram os seus dados sociodemográficos e de saúde, gravidez e detalhes do parto. Foram realizadas entrevistas por telefone a cada 3 meses para atualizar os detalhes sobre imunização, alimentação e cuidados infantis. Os cuidados infantis foram classificados como formais (cuidados regulamentados prestados fora da casa da criança) ou informais (cuidados não regulamentados prestados pela família ou amigos).<sup>15</sup> A duração da amamentação exclusiva foi desde o nascimento até a introdução de qualquer fórmula láctea ou sólidos.

### Recolha de dados sobre sintomas

Os pais foram treinados para reconhecer os sintomas respiratórios e foram-lhes disponibilizados cartões diários com caixas de seleção onde se encontravam listados os sintomas respiratórios predefinidos ou diagnósticos, para serem preenchidos diariamente e devolvidos por correio mensalmente. Os cartões diários foram modificados a partir de um estudo anterior<sup>16</sup> e usados com sucesso noutras situações.<sup>17</sup>

### Deteção de vírus

Os vírus foram identificados a partir das zaragoatoas da parte anterior do nariz recolhidas pelos pais no momento do nasci-

**Quadro 1** Características das crianças recrutadas no estudo  
*Observational Research in Childhood Infectious Diseases*

| Característica (n = 158, a menos que indicado)        | Frequência (%) ou média (± SD) |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Sexo (masculino)                                      | 75 (47,5%)                     |
| Idade gestacional (semanas)                           | 39,8 (± 1,3)                   |
| Peso na altura do parto (g)                           | 3530,8 (± 430,4)               |
| Parto                                                 |                                |
| Vaginal                                               | 107 (67,7%)                    |
| Ordem de nascimento (materna)                         |                                |
| Primogênito                                           | 106 (67,1%)                    |
| Idade média parental                                  |                                |
| Mãe (anos) (n = 157)                                  | 31,8 (± 4,6)                   |
| História familiar de asma ou eczema                   |                                |
| Mãe                                                   | 50 (31,6%)                     |
| Pai                                                   | 44 (27,8%)                     |
| Irmão                                                 | 15 (9,5%)                      |
| Parente de primeiro grau com asma ou eczema           | 83 (52,5%)                     |
| Exposição ao fumo do tabaco ao nascimento             |                                |
| Mãe (n = 156)                                         | 5 (3,2%)                       |
| Outro elemento do agregado familiar (n = 155) *       | 17 (11,0%)                     |
| Escolaridade materna (n = 157)                        |                                |
| Escola Primária                                       | 5 (3,2%)                       |
| Escola secundária                                     | 15 (9,6%)                      |
| Diploma / certificado                                 | 38 (24,2%)                     |
| Universidade/ diploma universitário                   | 99 (63,1%)                     |
| Rendimento familiar (n = 155) †                       |                                |
| Quartil mais baixo                                    | 0                              |
| Quartil inferior                                      | 17 (11,0%)                     |
| Quartil superior                                      | 52 (33,5%)                     |
| Quartil mais alto                                     | 86 (55,5%)                     |
| Nível de imunização infantil aos 18 meses (n = 154) ‡ |                                |
| Totalmente imunizado                                  | 141 (91,6%)                    |
| Aleitamento materno exclusivo                         |                                |
| À nascença (n = 149)                                  | 142 (95,3%)                    |
| Aos 3 meses (n = 142)                                 | 97 (68,3%)                     |
| Aos 6 meses (n = 133)                                 | 5 (3,8%)                       |
| Cuidados infantis                                     |                                |
| Aos 6 meses (n = 133)                                 | 33 (24,8%)                     |
| Aos 9 meses (n = 123)                                 | 48 (39,0%)                     |
| Aos 12 meses (n = 115)                                | 72 (62,6%)                     |
| Aos 15 meses (n = 110)                                | 87 (79,1%)                     |

\* Inclui duas famílias monoparentais.

† Categorias de rendimento com base nos quartis de rendimento do Gabinete Australiano de Estatística (quartil 1: <\$ A26.000; quartil 2: \$ A26.000 - \$ A67 499; quartil 3: \$ A67 500 - \$ A114 999; quartil 4: ≥ \$ A115 000).

‡ 11/154 (7,1%) lactentes não receberam um ciclo completo de vacinas contra rotavírus porque apresentaram imunização fora dos limites exigidos para a idade; 2 crianças tiveram varicela diagnosticada antes que a vacina contra varicela pudesse ser administrada na idade prevista de 18 meses, mas tinham todas as restantes vacinas atualizadas; outras 2 crianças saíram cedo do estudo e as informações sobre as suas imunizações posteriores estavam indisponíveis. As vacinas contra a gripe não fazem parte do calendário nacional de vacinação infantil na Austrália. Apenas 7 crianças receberam a vacina contra influenza nos primeiros 2 anos de vida.

mento do bebé e posteriormente semanalmente.<sup>18</sup> Os espécimes foram enviados por correio ao laboratório, demorando em média 3 (IQR 2–4) dias, onde foram processados e armazenados a –80°C até análise posterior.<sup>14 19</sup>

As zaragatoas foram testadas em lote para 17 vírus respiratórios: rinovírus humano (HRV), influenza A e B (IFV-A, IFV-B), vírus sincicial respiratório A e B (RSV-A, RSV-B), vírus da parainfluenza 1–3 (PIV-1, PIV-2, PIV-3), coronavírus humanos (HCoV) OC43, NL63, 229E e HKU1, metapneumovírus humano (HMPV), adenovírus (AdV), poliomavírus humano WU (WU-PyV) e KI (KI-PyV) e bocavírus-1 humano (HBoV-1), usando testes de PCR em tempo real previamente validados.<sup>14</sup> Os detalhes da recolha das amostras, processamento, parâmetros do ensaio de PCR, medidas de controlo de qualidade e a tipagem do HRV nas espécies A, B e C encontram-se descritas no texto complementar *online* e na tabela eletrónica.

1. A qualidade da amostra foi avaliada testando um marcador de DNA genómico humano, o retrovírus endógeno-3 (ERV-3).<sup>20</sup> As zaragatoas com valores no limite do ciclo ERV-3 (Ct) > 38 (incluindo valores de Ct indetetáveis) foram consideradas de menor qualidade e excluídas de partes da análise.<sup>21</sup>

## Definições

### Novo episódio de deteção de vírus

Quando um novo vírus (vírus diferente ou nova espécie/sub-tipo do mesmo género ou espécie, respetivamente) foi detetado numa zaragatoa através do teste por PCR, ou o mesmo vírus foi detetado após pelo menos duas zaragatoas negativas, ou o mesmo vírus foi detetado pelo menos 30 dias a contar da última zaragatoa positiva.

### Novo episódio de deteção de vírus sintomático

Quando os sintomas foram relatados 7 dias antes ou 7 dias após a deteção de um novo vírus.

### Episódio de IRA

A IRA foi definida como um novo episódio de sintomas respiratórios das vias aéreas superiores e/ou inferiores demarcadas por uma janela ≥3 a dias sem sintomas.<sup>17 22</sup>

### Infeção do trato respiratório superior

Corrimento nasal/congestão nasal relatada pelos pais, tosse seca ou otite média diagnosticada pelo médico.<sup>22</sup>

### Infeção do trato respiratório inferior

Dificuldade respiratória, tosse com expetoração, falta de ar, sibilos relatados pelos pais ou pneumonia diagnosticada pelo médico.<sup>22</sup>

As IRAs eram subcategorizadas hierarquicamente como infeção do trato respiratório inferior (ITRI) ou infeção do trato respiratório superior (ITRS), respetivamente.

## Análise

A taxa de incidência de novos episódios de deteção de vírus (EDV) por 100 crianças-ano foi calculada usando a regressão de Poisson. Para analisar analiticamente os diferentes períodos de tempo em que as crianças permaneceram no estudo, o logaritmo natural do número de zaragatoas devolvidas foi incluído no modelo como compensação. As zaragatoas foram excluídas dos cálculos da taxa de incidência para vírus individuais quando o participante não estava em risco de um novo EDV (uma zaragatoa seguinte positiva após a zaragatoa positiva inicial e duas zaragatoas após a última zaragatoa positiva, conforme nossa definição de um novo EDV) ou as zaragatoas eram de menor qualidade (para evitar subestimar as taxas de incidência).<sup>21</sup> Ao calcular as taxas de incidência de ‘qualquer vírus’, assumimos que as crianças corriam o risco de serem positivas para novos vírus a cada zaragatoa.

O risco específico para o vírus e a AFE de EDVs individuais em casos de IRA e ITRI foram estimados usando um modelo linear generalizado com família binomial e *log link*. Foram calculadas estimativas robustas de variância usando “sandwich estimators” para contabilizar medições repetidas na mesma criança. Analisamos as IRTIs separadamente, pois as crianças com essas infeções têm maior probabilidade de visitar médicos de família, serem hospitalizadas e receberem antibióticos.<sup>22</sup> A AFE foi calculada como  $100\% \times (1 - RR - 1)$ , onde o risco ratio (RR) é a proporção de crianças positivas para um vírus com sintomas de IRA, dividido pela proporção de crianças negativas para o vírus que apresentam sintomas de IRA (ver texto complementar 2 *online*). Apenas zaragatoas de menor qualidade negativas para o vírus (Ct > 38) foram excluídas dessas análises de associação, já que a qualidade da zaragatoa das zaragatoas positivas não modificou a associação entre os sintomas de VDEs e a IRA (ver E-tabela 2 suplementar *online*).

A associação entre potenciais fatores de risco (idade, sexo, tipo de parto, idade gestacional ao nascimento, estação do ano, história familiar de asma ou eczema, exposição ao fumo do tabaco, tamanho do agregado familiar, escolaridade materna, modo de alimentação, categoria dos cuidados infantis) e a dete-

**Quadro 2** Vírus respiratórios detetados em 8100 zaragatoas nasais de alta qualidade recolhidas de 157 bebês da coorte de nascimentos do *Observational Research in Childhood Infectious Diseases* (ORChID) nos 2 primeiros anos de vida. Taxas de incidência/100 crianças-ano apresentadas no geral, e para o primeiro e segundo anos de vida separadamente

| Vírus           | Zaragatoas positivas para vírus<br>n (%) | Novas detecções de vírus<br>N = 1520 *<br>n (%) | Novos episódios de detecção de vírus/<br>100 crianças-ano (média geral do ano)<br>Média (IC 95%) | Novos episódios de detecção de vírus /<br>100 crianças-ano (primeiro ano)<br>Média (IC 95%) | Novos episódios de detecção de vírus /<br>100 crianças-ano (segundo ano)<br>Média (IC 95%) |
|-----------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Todos os HRV †  | 2058 (25,4)                              | 1012 (66,6)                                     | 1002 (942 a 1066)                                                                                | 770 (703 a 842)                                                                             | 1354 ‡ (1245 a 1472)                                                                       |
| HRV-A           | 702 (8,7)                                | 440 (28,9)                                      | 323 (295 a 355)                                                                                  | 258 (224 a 297)                                                                             | 409 (361 a 464)                                                                            |
| HRV-B           | 154 (1,9)                                | 97 (6,4)                                        | 64 (53 a 78)                                                                                     | 60 (45 a 79)                                                                                | 69 (52 a 92)                                                                               |
| HRV-C           | 635 (7,8)                                | 495 (32,6)                                      | 363 (332 a 396)                                                                                  | 295 (259 a 336)                                                                             | 448 (398 a 505)                                                                            |
| IFV-A           | 12 (0,1)                                 | 12 (0,8)                                        | 7,7 (4,4 a 13,6)                                                                                 | 4,7 (1,8 a 12,5)                                                                            | 11,5 (5,7 a 22,9)                                                                          |
| IFV-B           | 2 (0,0)                                  | 2 (0,1)                                         | 1,3 (0,3 a 5,2)                                                                                  | 1,2 (0,2 a 8,3)                                                                             | 1,4 (0,2 a 10,1)                                                                           |
| PIV-1           | 7 (0,1)                                  | 7 (0,5)                                         | 4,5 (2,2 a 9,5)                                                                                  | 2,3 (0,6 a 9,3)                                                                             | 7,2 (3,0 a 17,2)                                                                           |
| PIV-2           | 4 (0,0)                                  | 4 (0,3)                                         | 2,6 (1,0 a 6,9)                                                                                  | 1,2 (0,2 a 8,3)                                                                             | 4,3 (1,4 a 13,3)                                                                           |
| PIV-3           | 59 (0,7)                                 | 56 (3,7)                                        | 36,5 (28,1 a 47,4)                                                                               | 27,1 (18,0 a 40,8)                                                                          | 47,8 (34,0 a 67,3)                                                                         |
| RSV-A           | 69 (0,9)                                 | 58 (3,8)                                        | 37,9 (29,3 a 49,0)                                                                               | 30,7 (20,9 a 45,1)                                                                          | 46,4 (32,8 a 65,6)                                                                         |
| RSV-B           | 22 (0,3)                                 | 20 (1,3)                                        | 12,9 (8,3 a 20,1)                                                                                | 8,2 (3,9 a 17,2)                                                                            | 18,7 (10,9 a 32,2)                                                                         |
| HCoV-OC43       | 51 (0,6)                                 | 42 (2,8)                                        | 27,3 (20,2 a 37,0)                                                                               | 18,8 (11,5 a 30,7)                                                                          | 39,1 (26,8 a 57,0)                                                                         |
| HCoV-NL63       | 56 (0,7)                                 | 40 (2,6)                                        | 26,0 (19,1 a 35,5)                                                                               | 18,8 (11,5 a 30,7)                                                                          | 37,7 (25,6 a 55,3)                                                                         |
| HCoV-229E       | 14 (0,2)                                 | 9 (0,6)                                         | 5,8 (3,0 a 11,2)                                                                                 | 4,7 (1,8 a 12,5)                                                                            | 7,2 (3,0 a 17,2)                                                                           |
| HCoV-HKU1       | 34 (0,4)                                 | 28 (1,8)                                        | 18,2 (12,5 a 26,3)                                                                               | 10,5 (5,5 a 20,3)                                                                           | 27,4 (17,5 a 43,0)                                                                         |
| HMPV            | 27 (0,3)                                 | 23 (1,5)                                        | 14,9 (9,9 a 22,4)                                                                                | 12,9 (7,1 a 23,3)                                                                           | 17,2 (9,8 a 30,4)                                                                          |
| AdV             | 104 (1,3)                                | 80 (5,3)                                        | 52,6 (42,2 a 65,4)                                                                               | 47,6 (34,9 a 64,9)                                                                          | 58,3 (42,8 a 79,5)                                                                         |
| WU-PyV          | 101 (1,2)                                | 60 (3,9)                                        | 39,3 (30,5 a 50,6)                                                                               | 16,5 (9,8 a 27,8)                                                                           | 67,6 (50,6 a 90,2)                                                                         |
| KI-PyV          | 168 (2,1)                                | 84 (5,5)                                        | 55,7 (45,0 a 68,9)                                                                               | 51,6 (38,3 a 69,5)                                                                          | 60,4 (44,5 a 82,1)                                                                         |
| HBoV-1          | 137 (1,7)                                | 90 (5,9)                                        | 59,6 (48,5 a 73,3)                                                                               | 47,8 (35,1 a 65,2)                                                                          | 73,8 (55,9 a 97,4)                                                                         |
| Qualquer vírus§ | 2646 (32,7)                              | 1520 (18,8)                                     | 978 (930 a 1029)                                                                                 | 794 (736 a 856)                                                                             | 1206 (1127 a 1290)                                                                         |
| Co-deteções§    | 275 (3,4)                                | 237 (15,6)                                      | 147 (130 a 168)                                                                                  | 117 (96 a 142)                                                                              | 184 (155 a 219)                                                                            |

\* Inclui co-deteções.

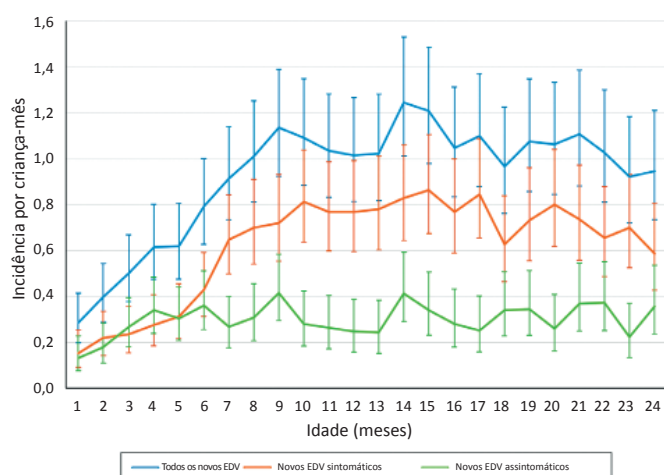
† 666 amostras positivas para HRV (28,5%) não puderam ser sequenciadas principalmente devido às baixas cargas virais.

‡ A taxa de novos EDVs de HRV e a incidência média de novos EDVs de HRV podem ser iguais ou superiores à taxa total de todos os novos EDVs, dependendo do denominador, após a exclusão de todas as zaragatoas com valores de limite de ciclo > 38.

§ Os dias em risco não foram removidos do denominador, pois um bebê pode estar em risco de ser positivo para outros vírus a cada zaragatoa.

HBoV-1, bocavirus humano 1; HCoV, coronavírus humano; HMPV, metapneumovírus humano; HRV, rinovírus humano; IFV, vírus influenza; KI-PyV, poliomavírus KI; PIV, vírus parainfluenza; VSR, vírus sincicial respiratório; EDV, episódio de detecção de vírus; WU-PyV, poliomavírus WU.

ção de vírus sintomático e assintomático foi examinada usando regressão logística de efeitos mistos com a criança registrada como um efeito aleatório para contabilizar medições repetidas na mesma criança. Foram conduzidas análises univariáveis e multivariáveis. O aleitamento materno e os cuidados infantis foram analisados como variáveis que mudam com o tempo. Os modelos multivariáveis incluíam todos os fatores de risco acima mencionados, sem seleção anterior ou posterior. Apenas as zaragatoas de menor qualidade negativas para vírus foram excluídas dessas análises. Como não foi possível determinar as contribuições individuais do vírus para os sintomas de IRA durante as co-deteções de vírus, amostras com mais de um vírus detetado foram analisadas descritivamente (ver E-tabela 3 suplementar [online](#)). Os dados foram analisados usando o Stata V.12.1 (StataCorp, College Station, Texas, EUA).



**Figura 2** Taxa de incidência de novos episódios de detecção de vírus por criança por idade e tipo de infecção (n = 151). EDV, episódio de detecção de vírus.

## RESULTADOS

### Características da coorte

Dos 891 potenciais participantes abordados, 165 (18,5%) crianças (único nato) elegíveis de 163 famílias foram recrutadas (de duas famílias foram recrutados dois irmãos) (figura 1). Sete foram excluídos posteriormente; um por inelegibilidade (nascimento <36 semanas) e seis por não fornecerem nenhuma zaragatoa. Das restantes crianças, 158 forneceram 11 125 zaragatoas (figura 1; 68,3% do máximo esperado; mediana 84,5, variação 1-104), desde o nascimento até completarem 2 anos de idade, e 154 bebês forneceram 87 547 dias-filhos registrados nos diários de sintomas (77,9% do máximo de dias esperados, mediana 726 (variação de 1 a 730 dias)) com 67% acompanhados até pelo menos aos 23 meses de idade (ver E-figura complementar [online](#)). Um ou mais sintomas respiratórios foram registrados em 16 877 (19,3%) dias e corresponderam a 1641 episódios discretos de IRA. As características demográficas e sociais são relatadas na tabela 1. Em comparação com a população geral de Brisbane e do estado de Queensland, as crianças do estudo eram de famílias pequenas provenientes de meios favorecidos (ver E-tabela 4 suplementar [online](#)).

### Deteções de vírus

Ao calcular as taxas de incidência, das 11 192 zaragatoas totais submetidas por todas as crianças, as 3025 (27,2%) zaragatoas de qualidade inferior (346 positivas para vírus e 2679 negativas para vírus) foram excluídas das análises, assim como as 67 zaragatoas submetidas após o segundo aniversário da criança, restando 8100 zaragatoas provenientes de 157 bebês (figura 1). No geral, 2646/8100 (32,7%) foram positivas para vírus respiratórios (tabela 2), dos quais 1520 eram novos EDVs.

A incidência de novos EDV aumentou nos primeiros 9 meses de vida, com os episódios sintomáticos dominando após os 6 meses de idade (figura 2). Houve uma taxa de incidência geral de 978 novos EDVs por 100 crianças-ano (95% IC 930 a

**Quadro 3** Infecções respiratórias agudas e detecções de novos vírus assintomáticos, risco ratio e frações atribuíveis ao vírus respiratório em 151 crianças da coorte de nascimentos do ORCHID (n = 8202)

| Vírus                              | Detecções de novos vírus isolados associadas a IRA<br>N = 3894 zaragatoas<br>n (%) | Detecções de novos vírus isolados assintomáticos<br>N = 4308 zaragatoas<br>n (%) | Risco ratio*<br>(IC 95%); Valor de P | Fração atribuível à exposição<br>(%, IC 95%) † |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Novas detecções individuais</b> |                                                                                    |                                                                                  |                                      |                                                |
| All HRV                            | 679 (17,4) ‡                                                                       | 328 (7,6)                                                                        | 1,5 (1,4 a 1,6); <0,001              | 34 (29 a 38)                                   |
| HRV-A                              | 289 (7,4)                                                                          | 122 (2,8)                                                                        | 1,5 (1,4 a 1,6); <0,001              | 34 (28 a 39)                                   |
| HRV-B                              | 49 (1,3)                                                                           | 41 (1,0)                                                                         | 1,2 (0,9 a 1,4); 0,17                | 14 (-6 a 30)                                   |
| HRV-C                              | 328 (8,4)                                                                          | 137 (3,2)                                                                        | 1,5 (1,4 a 1,7); <0,001              | 35 (30 a 40)                                   |
| IFV-A                              | 9 (0,2)                                                                            | 2 (0,0)                                                                          | 1,7 (1,3 a 2,3); <0,001              | 42 (23 a 57)                                   |
| IFV-B                              | 2 (0,1)                                                                            | 2 (0,0)                                                                          | 1,1 (0,4 a 2,8); 0,90                | 6 (-150 a 64)                                  |
| PIV-1                              | 6 (0,2)                                                                            | 1 (0,0)                                                                          | 1,8 (1,3 a 2,5); <0,001              | 45 (26 a 59)                                   |
| PIV-2                              | 3 (0,1)                                                                            | 0 (0,0)                                                                          | n/c                                  | n/c                                            |
| PIV-3                              | 32 (0,8)                                                                           | 11 (0,3)                                                                         | 1,5 (1,3 a 1,9); <0,001              | 35 (21 a 46)                                   |
| RSV-A                              | 29 (0,7)                                                                           | 14 (0,3)                                                                         | 1,4 (1,2 a 1,7); <0,001              | 30 (16 a 42)                                   |
| RSV-B                              | 19 (0,5)                                                                           | 3 (0,1)                                                                          | 1,8 (1,5 a 2,2); <0,001              | 46 (35 a 54)                                   |
| HCoV-OC43                          | 26 (0,7)                                                                           | 8 (0,2)                                                                          | 1,6 (1,3 a 2,0); <0,001              | 38 (25 a 50)                                   |
| HCoV-NL63                          | 27 (0,7)                                                                           | 8 (0,2)                                                                          | 1,6 (1,3 a 2,0); <0,001              | 37 (21 a 49)                                   |
| HCoV-229E                          | 3 (0,1)                                                                            | 4 (0,1)                                                                          | 0,9 (0,4 a 2,2); 0,83                | -10 (-161 a 54)                                |
| HCoV-HKU1                          | 12 (0,3)                                                                           | 10 (0,2)                                                                         | 1,2 (0,8 a 1,7); 0,42                | 14 (-24 a 40)                                  |
| HMPV                               | 12 (0,3)                                                                           | 4 (0,1)                                                                          | 1,6 (1,2 a 2,1); 0,001               | 37 (16 a 53)                                   |
| AdV                                | 28 (0,7)                                                                           | 16 (0,4)                                                                         | 1,4 (1,1 a 1,7); 0,008               | 29 (12 a 42)                                   |
| WU-PyV                             | 16 (0,7)                                                                           | 15 (0,3)                                                                         | 1,1 (0,8 a 1,6); 0,62                | 9 (-31 a 36)                                   |
| KI-PyV                             | 23 (0,6)                                                                           | 34 (0,8)                                                                         | 0,9 (0,6 a 1,2); 0,37                | -17 (-65 a 17)                                 |
| HBoV-1                             | 35 (0,9)                                                                           | 31 (0,7)                                                                         | 1,1 (0,9 a 1,4); 0,30                | 11 (-12 a 29)                                  |
| Qualquer vírus                     | 961 (25,6)                                                                         | 491 (11,4)                                                                       | 1,5 (1,4 a 1,6); <0,001              | 35 (31 a 38)                                   |
| <b>Novas co-deteções§</b>          |                                                                                    |                                                                                  |                                      |                                                |
| ≥2 vírus                           | 168 (4,3)                                                                          | 62 (1,4)                                                                         | 1,6 (1,4 a 1,7); <0,001              | 37 (30 a 42)                                   |

Risco ratio estatisticamente significativos e frações atribuíveis à exposição foram destacados a negrito.

\* Ajustado para medições repetidas em crianças usando "sandwich estimators".

† IC para frações atribuíveis à exposição foram calculados a partir do IC para os correspondentes risco ratio.

‡ As espécies individuais de HRV não contam para o total das detecções de "todos HRV" devido à combinação de mais de uma espécie de HRV detetada no mesmo episódio de IRA, ou a episódios de detecção de vírus individuais em que as amostras positivas para HRV não puderam ser sequenciadas.

§ Inclui 219 (160 sintomáticas) novas co-deteções e outras 11 co-deteções com 2 e 3 vírus codificados, respetivamente, em que pelo menos 1 vírus co-detectado foi uma nova detecção.

IRA, infecção respiratória aguda; AdV, adenovírus; HBoV-1, bocavírus humano 1; HCoV, coronavírus humano; HMPV, metapneumovírus humano; HRV, rinovírus humano; IFV, vírus influenza; KI-PyV, Poliovírus KI; n/c, não calculável, pois não houve casos no grupo assintomático; PIV, vírus parainfluenza; VSR, vírus sincicial respiratório; WU-PyV, poliovírus WU.

1029, tabela 2). Foi detetado mais de um vírus em 275/8100 (3,4%) amostras. O HRV foi o vírus mais frequentemente detetado (2058/2646 detecções, 77,8% de todas as detecções positivas, taxa média de 1002 novos EDVs por 100 crianças-ano, 95% IC 942 a 1066), seguido pelo HBoV-1 (60 novos EDVs por 100 crianças-ano, IC 95% 49 a 73) e KI-PyV (56 novos EDVs por 100 crianças-ano, IC 95% 45 a 69) (tabela 2).

### IRAs positivas para vírus e episódios assintomáticos

Ao considerar as IRAs positivas para vírus e os episódios assintomáticos, mantivemos as 346 zaragatoas positivas para vírus com o ERV-3 valores Ct > 38, mas excluimos 244 zaragatoas para as quais não existiam registo dos dados dos sintomas, para obter um conjunto final de dados de 8202 zaragatoas provenientes de 151 participantes (3 participantes submeteram zaragatoas com valores Ct altos ou inexistentes ou zaragatoas sem os correspondentes dados de sintomas antes de abandonarem estudo, no início do estudo) (tabelas 3–5).

Das 8202 zaragatoas, 3894 (47,5%) foram recolhidas durante os períodos sintomáticos e 4308 (52,5%) nos períodos assintomáticos. De todas as zaragatoas obtidas em qualquer momento durante os períodos sintomáticos, 1903/3894 (48,9%) foram positivas para um vírus, e 1120/3894 (28,8%) foram novos EDVs. No geral, 984/4308 (22,8%) zaragatoas recolhidas durante os períodos assintomáticos foram positivas para um vírus, dos quais 562 (57,1%) eram novos EDVs e 491/562 (87,4%) eram novas detecções de vírus isolados (tabelas 3 e 4). A Tabela 3 mostra que para novos EDVs envolvendo apenas vírus isolados, HRV-A, HRV-C, IFV-A, PIV-3, RSV-A, RSV-B, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HMPV e AdV os valores positivos da AFE foram estatisticamente significativos, indicando que eles estavam mais frequentemente associados a episódios de IRA do que a períodos assintomáticos. Em contraste, o HCoV-

V-229E, o HCoV-HKU1, o WU-PyV, o KI-PyV e o HBoV-1 foram frequentemente detetados em períodos assintomáticos e tinham estimativas baixas para AFE, indicando que eram menos propensos a causar IRA.

Do total das 1641 IRAs, 111 (6,8%) não tiveram zaragatoas submetidas durante o episódio de IRA, incluindo zaragatoas recolhidas 7 dias antes ou 7 dias após o último dia da doença. Das 1530 IRAs restantes, 1154 (75,4%) IRAs (935 (81%) IRTS, 219 (19,0%) ITRI) tinham ≥1 zaragatoas com um vírus detetado durante esse período.

O RSV e HMPV foram os vírus mais fortemente associados com ITRI do que as detecções assintomáticas (tabela 4), com maiores risco ratio do que outros vírus. Embora significativa, a associação entre ITRI e detecção de HRV-C, HCoV-OC43 e PIV-3 foi mais fraca. Curiosamente, os espécimes co-detectados apresentaram dos valores mais elevados para AFE para as IRAs e ITRIs (tabelas 3 e 4), com o grupo de vírus HRV mais frequentemente detetado, geralmente em combinação com vírus com ADN (ver E-tabela 3 suplementar [online](#)).

Para investigar a sensibilidade dos resultados da inclusão de zaragatoas de qualidade inferior, reanalisamos os dados excluindo as 346 zaragatoas de menor qualidade positivas para vírus, e descobrimos uma alteração mínima nas AFEs calculadas nas tabelas 3 e 4 (ver E-tabela 2 suplementar [online](#)).

### Vírus e associação com fatores de risco

Os fatores de risco independentes associados a EDVs sintomáticos, em vez de EDVs assintomáticos, incluíram o aumento da idade, particularmente após 6 os meses, e infeções por vírus durante as estações fora do verão (tabela 5). O modelo de regressão revelou que os cuidados infantis também foram independentemente associados com taxas mais altas de EDVs, tanto sintomáticos quanto assintomáticos, mas nenhum outro fator de risco foi associado a EDVs assintomáticos.

**Quadro 4** Infecções do trato respiratório inferior e detecção de novos vírus assintomáticos, risco ratio e frações atribuíveis por vírus respiratório em 151 crianças da coorte de nascimento ORChID (n = 5267 zaragatoas)

| Vírus                       | IRTI associadas a detecções de novos vírus individuais<br>n = 959 zaragatoas<br>n (%) | Deteções de novos vírus individuais assintomáticos<br>n = 4308 zaragatoas<br>n (%) | Risco ratio*<br>(IC 95%); Valor de P | Fração atribuível à exposição<br>(%, IC 95%) † |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Deteções individuais</b> |                                                                                       |                                                                                    |                                      |                                                |
| All HRV                     | 126 (13,1) ‡                                                                          | 328 (7,6)                                                                          | 1,1 (1,0 a 1,2); 0,22                | 8 (–5 a 20)                                    |
| HRV-A                       | 57 (6,0)                                                                              | 122 (2,8)                                                                          | 1,2 (1,0 a 1,5); 0,11                | 17 (–4 a 34)                                   |
| HRV-B                       | 8 (0,8)                                                                               | 41 (1,0)                                                                           | 0,8 (0,4 a 1,5); 0,43                | –31 (–157 a 33)                                |
| HRV-C                       | 68 (7,1)                                                                              | 137 (3,2)                                                                          | <b>1,3 (1,1 a 1,6); 0,01</b>         | <b>22 (5 a 36)</b>                             |
| IFV-A                       | 2 (0,2)                                                                               | 2 (0,0)                                                                            | 1,6 (0,4 a 5,7); 0,50                | 36 (–131 a 82)                                 |
| IFV-B                       | 0 (0,0)                                                                               | 2 (0,0)                                                                            | 0,0 (0,0 a 0,0); <0,001              | 0 (0 a 0)                                      |
| PIV-1                       | 2 (0,2)                                                                               | 1 (0,0)                                                                            | 2,5 (0,8 a 7,8); 0,13                | 59 (–28 a 87)                                  |
| PIV-2                       | 1 (0,1)                                                                               | 0 (0,0)                                                                            | n/c                                  | n/c                                            |
| PIV-3                       | 10 (1,0)                                                                              | 11 (0,3)                                                                           | <b>2,0 (1,2 a 3,3); 0,006</b>        | <b>50 (18 a 70)</b>                            |
| RSV-A                       | 15 (1,6)                                                                              | 14 (0,3)                                                                           | <b>3,0 (2,1 a 4,5); &lt;0,001</b>    | <b>67 (51 a 78)</b>                            |
| RSV-B                       | 8 (0,8)                                                                               | 3 (0,1)                                                                            | <b>3,2 (1,8 a 5,5); &lt;0,001</b>    | <b>68 (45 a 82)</b>                            |
| HCoV-OC43                   | 9 (0,9)                                                                               | 8 (0,2)                                                                            | <b>2,3 (1,4 a 3,8); 0,001</b>        | <b>56 (29 a 73)</b>                            |
| HCoV-NL63                   | 7 (0,7)                                                                               | 8 (0,2)                                                                            | 1,7 (0,9 a 3,3); 0,10                | 42 (–10 a 70)                                  |
| HCoV-229E                   | 1 (0,1)                                                                               | 4 (0,1)                                                                            | 1,2 (0,2 a 7,7); 0,83                | 19 (–407 a 87)                                 |
| HCoV-HKU1                   | 2 (0,2)                                                                               | 10 (0,2)                                                                           | 0,8 (0,2 a 2,9); 0,71                | –28 (–376 a 66)                                |
| HMPV                        | 6 (0,6)                                                                               | 4 (0,1)                                                                            | <b>3,2 (1,7 a 6,1); &lt;0,001</b>    | <b>69 (43 a 83)</b>                            |
| AdV                         | 5 (0,5)                                                                               | 16 (0,4)                                                                           | 1,0 (0,4 a 2,5); 0,96                | –2 (–156 a 59)                                 |
| WU-PyV                      | 5 (0,5)                                                                               | 15 (0,3)                                                                           | 1,4 (0,6 a 3,5); 0,48                | 28 (–80 a 71)                                  |
| KI-PyV                      | 8 (0,8)                                                                               | 34 (0,8)                                                                           | 1,2 (0,7 a 2,2); 0,55                | 17 (–53 a 56)                                  |
| HBoV-1                      | 10 (1,0)                                                                              | 31 (0,7)                                                                           | 1,3 (0,8 a 2,2); 0,33                | 24 (–30 a 55)                                  |
| Qualquer vírus              | 217 (22,6)                                                                            | 491 (11,4)                                                                         | <b>1,4 (1,2 a 1,5); &lt;0,001</b>    | <b>27 (18 a 35)</b>                            |
| <b>Novas co-deteções§</b>   |                                                                                       |                                                                                    |                                      |                                                |
| ≥2 vírus                    | 58 (6,0)                                                                              | 62 (1,4)                                                                           | <b>2,2 (1,7 a 3,0); &lt;0,001</b>    | <b>55 (41 a 66)</b>                            |

Risco ratio estatisticamente significativos e frações atribuíveis à exposição foram destacados a negrito.

\* Ajustado para medições repetidas em crianças usando "sandwich estimators".

† IC para frações atribuíveis à exposição foram calculados a partir do IC para os correspondentes risco ratio.

‡ As espécies individuais de HRV não contam para o total das detecções de "todos HRV" devido à combinação de mais de uma espécie de HRV detetada no mesmo episódio de IRA, ou a episódios de detecção de vírus individuais em que amostras positivas para HRV não puderam ser sequenciadas.

§ Inclui 110 (51 sintomáticos) novas co-deteções e outras 10 co-deteções com 2 e 3 vírus codificados, respetivamente, em que pelo menos um vírus co-detetado foi uma nova detecção.

AdV, adenovírus; HBoV-1, bocavírus humano 1; HCoV, coronavírus humano; HMPV, metapneumovírus humano; HRV, rinovírus humano; IFV, vírus influenza; KI-PyV, Poliomavírus KI; IRTI, infecção do trato respiratório inferior; n / c, não calculável, pois não houve casos no grupo assintomático; PIV, parainfluenza vírus; VSR, vírus sincicial respiratório; WU-PyV, poliomavírus WU.

## DISCUSSÃO

As crianças saudáveis da coorte de nascimentos do ORChID baseado na comunidade apresentaram uma taxa de incidência de 978 novos EDVs por 100 crianças durante os primeiros 2 anos de vida, com o HRV desempenhando um papel dominante. No geral, os vírus respiratórios foram detetados por PCR em zaragatoas regulares semanais pelo menos uma vez durante 75% das IRAs, enquanto nos períodos assintomáticos 23% das zaragatoas nasais semanais foram positivas por PCR para vírus respiratórios, representando 33% de todos os novos EDVs. Demonstramos evidências no que toca à atribuição das IRAs a vírus com RNA, que incluíram HRV (HRV-A, HRV-C), influenza (IFV-A), parainfluenza (PIV-1, PIV-3), RSV (RSV-A, RSV-B), HCoV (HCoV-OC43, HCoV-NL63) e HMPV; e o AdV como o único representante de vírus com DNA. Todos estes vírus foram detetados significativamente com maior frequência em crianças com IRAs do que durante os períodos assintomáticos e tiveram AFEs positivas estatisticamente significativas. A maior associação foi observada para o RSV e o HMPV, sendo ambos mais fortemente associados com IRTIs do que os outros vírus respiratórios. O aumento da idade ≥6 meses, os meses fora do verão e os cuidados infantis foram fatores de risco independentes para os EDVs sintomáticos. A idade como fator de risco do hospedeiro para infecção sintomática também foi identificada noutros estudos,<sup>23</sup> e deve-se presumivelmente à proteção conferida pelos anticorpos maternos transplacentários e do leite materno em crianças muito jovens.<sup>24</sup> Os fatores de risco ambientais como a estação do ano e os cuidados infantis para as IRAs podem estar relacionados com a intensidade e a oportunidade de exposição de crianças pequenas nesses ambientes.<sup>10 25</sup>

A atribuição de IRAs a vírus específicos foi quantificada pela identificação de EDVs durante períodos assintomáticos e pelo

cálculo da AFE específica do vírus, uma métrica para ajudar a determinar os papéis causais relativos de diferentes vírus ao nível da população, pouco relatada. Uma limitação da abordagem AFE é que não dá informação sobre a etiologia ao nível individual: em casos individuais, não diferencia entre os que apresentam um teste positivo verdadeiro que identifica o vírus responsável pela IRA e os que apresentam um resultado falso positivo eliminando o vírus assintomático. No entanto, conhecer a AFE para os vírus respiratórios pode ajudar a informar os médicos sobre o provável significado clínico de detetar um ou mais vírus em amostras de zaragatoas nasais recolhidas de lactentes ou crianças pequenas durante um episódio de IRA, atribuindo a fração etiológica do grupo aos vírus detetados naquela criança. É importante salientar que as estimativas da AFE podem ser aplicadas a estudos de IRAs em diferentes cenários para estimar a verdadeira carga da doença na comunidade, informando quais os vírus que devem ser prioritizados em futuras políticas e intervenções de saúde pública.

A maioria dos estudos anteriores sobrestimou os valores da AFE usando ORs em vez de RRs nos cálculos.<sup>5 6 8 9</sup> As ORs sobrestimam o tamanho do efeito quando o evento não é raro, como ocorre com as IRAs em crianças. Esses estudos são principalmente transversais, baseados em hospitais e geralmente apresentam controlos pouco compatíveis. Consequentemente, o facto das nossas estimativas da AFE serem menores do que as relatadas não é surpreendente e, acreditamos, que é provável que forneçam estimativas mais precisas da carga das IRAs e das IRTI atribuíveis a esses vírus na população pediátrica mais ampla.

A proporção de infecções assintomáticas no nosso estudo destaca os riscos de extrapolar os dados hospitalares de crianças doentes para o ambiente da comunidade. Anteriormente, a significância da detecção de vírus por PCR era atenuada pelas

**Quadro 5** Número de crianças, criança-meses, episódios sintomáticos e assintomáticos associados a vírus e associação entre características dos participantes e as infecções respiratórias agudas em 151 crianças

| Fator de risco                  |                                              | Criança (N) |        | Criança-meses (N) |                         | Não Ajustado            |     | Ajustado                |                         | n   |                        | Não Ajustado           |                       | Ajustado |  |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------|--------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-----|-------------------------|-------------------------|-----|------------------------|------------------------|-----------------------|----------|--|
| Idade (meses)                   |                                              |             |        |                   |                         |                         |     |                         |                         |     |                        |                        |                       |          |  |
| Idade (meses)                   | 0–<3                                         | 151         | 423,3  | 60                | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 58  | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 58  | Taxa de referência     | 1,7 (1,2 a 2,3); 0,003 | 1,5 (1,0 a 2,2); 0,03 |          |  |
|                                 | 3–<6                                         | 142         | 398,0  | 92                | 1,6 (1,2 a 2,3); <0,003 | 1,7 (1,2 a 2,4); 0,003  | 90  | 1,6 (1,2 a 2,3); <0,001 | 1,5 (1,1 a 2,0); 0,01   | 90  | 1,7 (1,2 a 2,3); 0,003 | 1,5 (1,0 a 2,2); 0,03  |                       |          |  |
|                                 | 6–<12                                        | 135         | 715,4  | 354               | 3,5 (2,6 a 4,6); <0,001 | 3,6 (2,4 a 5,4); <0,001 | 146 | 3,5 (2,6 a 4,6); <0,001 | 3,1 (2,0 a 4,7); <0,001 | 146 | 1,5 (1,1 a 2,0); 0,01  | 1,2 (0,8 a 1,8); 0,46  |                       |          |  |
|                                 | 12–<24                                       | 117         | 1250,6 | 627               | 3,5 (2,7 a 4,6); <0,001 | 3,1 (2,0 a 4,7); <0,001 | 270 | 3,5 (2,7 a 4,6); <0,001 | 3,1 (2,0 a 4,7); <0,001 | 270 | 1,6 (1,2 a 2,1); 0,001 | 1,2 (0,7 a 1,8); 0,54  |                       |          |  |
| Sexo                            |                                              |             |        |                   |                         |                         |     |                         |                         |     |                        |                        |                       |          |  |
| Sexo                            | Masculino                                    | 74          | 1255,1 | 481               | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 262 | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 262 | Taxa de referência     | Taxa de referência     | Taxa de referência    |          |  |
|                                 | Feminino                                     | 77          | 1532,2 | 652               | 1,1 (1,0 a 1,4); 0,17   | 1,1 (0,9 a 1,3); 0,33   | 302 | 1,1 (0,9 a 1,3); 0,33   | 1,0 (0,8 a 1,2); 0,79   | 302 | 1,0 (0,8 a 1,2); 0,79  | 0,9 (0,7 a 1,2); 0,53  |                       |          |  |
| Tipo de parto                   | Vaginal                                      | 103         | 1876,3 | 802               | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 387 | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 387 | Taxa de referência     | Taxa de referência     | Taxa de referência    |          |  |
|                                 | Cesariana                                    | 48          | 910,9  | 331               | 0,8 (0,7 a 1,0); 0,12   | 0,8 (0,7 a 1,0); 0,09   | 177 | 0,8 (0,7 a 1,0); 0,09   | 0,9 (0,7 a 1,2); 0,64   | 177 | 0,9 (0,7 a 1,2); 0,64  | 1,0 (0,8 a 1,3); 0,94  |                       |          |  |
| Idade gestacional ao nascimento | Termo (39s0d–41s6d)                          | 117         | 2219,1 | 937               | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 446 | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 446 | Taxa de referência     | Taxa de referência     | Taxa de referência    |          |  |
|                                 | Prematuro tardio/termo precoce (36s0d–38s6d) | 34          | 568,1  | 196               | 0,8 (0,7 a 1,1); 0,17   | 0,9 (0,7 a 1,2); 0,48   | 118 | 0,9 (0,7 a 1,2); 0,48   | 1,1 (0,8 a 1,5); 0,58   | 118 | 1,1 (0,8 a 1,5); 0,58  | 1,1 (0,8 a 1,5); 0,40  |                       |          |  |
| Estação                         |                                              |             |        |                   |                         |                         |     |                         |                         |     |                        |                        |                       |          |  |
| Estação                         | Verão                                        | 140         | 678,8  | 196               | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 138 | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 138 | Taxa de referência     | Taxa de referência     | Taxa de referência    |          |  |
|                                 | Outono                                       | 138         | 702,0  | 290               | 1,4 (1,2 a 1,7); <0,001 | 0,8 (0,7 a 1,0); 0,09   | 135 | 0,8 (0,7 a 1,2); 0,64   | 0,9 (0,7 a 1,2); 0,64   | 135 | 0,9 (0,7 a 1,2); 0,64  | 1,0 (0,8 a 1,2); 0,75  |                       |          |  |
|                                 | Inverno                                      | 138         | 706,6  | 350               | 1,7 (1,4 a 2,1); <0,001 | 1,4 (1,2 a 1,7); <0,001 | 142 | 1,7 (1,4 a 2,1); <0,001 | 1,0 (0,8 a 1,3); 0,93   | 142 | 1,0 (0,8 a 1,3); 0,93  | 0,9 (0,7 a 1,2); 0,67  |                       |          |  |
|                                 | Primavera                                    | 142         | 699,9  | 297               | 1,5 (1,2 a 1,8); <0,001 | 1,4 (1,2 a 1,7); <0,001 | 149 | 1,5 (1,2 a 1,8); <0,001 | 1,1 (0,8 a 1,3); 0,68   | 149 | 1,1 (0,8 a 1,3); 0,68  | 1,1 (0,8 a 1,4); 0,56  |                       |          |  |
| História familiar               | Nenhum apresentava asma/eczema               | 73          | 1289,6 | 533               | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 286 | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 286 | Taxa de referência     | Taxa de referência     | Taxa de referência    |          |  |
|                                 | Pai ou mãe com asma/eczema                   | 75          | 1447,3 | 582               | 1,0 (0,8 a 1,2); 0,93   | 1,0 (0,8 a 1,2); 0,85   | 264 | 1,0 (0,8 a 1,2); 0,93   | 0,8 (0,7 a 1,1); 0,16   | 264 | 0,8 (0,7 a 1,1); 0,16  | 0,9 (0,7 a 1,1); 0,22  |                       |          |  |
|                                 | Parente de primeiro grau com asma/eczema†    | 78          | 1497,7 | 600               | 1,0 (0,8 a 1,2); 0,80   | 1,0 (0,8 a 1,2); 0,71   | 278 | 1,0 (0,8 a 1,2); 0,80   | 0,9 (0,7 a 1,1); 0,22   | 278 | 0,9 (0,7 a 1,1); 0,22  | 0,9 (0,7 a 1,1); 0,36  |                       |          |  |
|                                 | Exposição ao fumo do tabaco                  |             |        |                   |                         |                         |     |                         |                         |     |                        |                        |                       |          |  |
| Exposição ao fumo do tabaco     | Sem exposição                                | 129         | 2383,4 | 973               | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 472 | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 472 | Taxa de referência     | Taxa de referência     | Taxa de referência    |          |  |
|                                 | Pai ou mãe fuma                              | 17          | 307,4  | 127               | 1,0 (0,7 a 1,4); 0,86   | 0,9 (0,6 a 1,1); 0,29   | 75  | 1,0 (0,7 a 1,4); 0,86   | 1,2 (0,8 a 1,7); 0,42   | 75  | 1,2 (0,8 a 1,7); 0,42  | 1,1 (0,8 a 1,7); 0,51  |                       |          |  |
| Dimensão do agregado familiar   |                                              |             |        |                   |                         |                         |     |                         |                         |     |                        |                        |                       |          |  |
| Dimensão do agregado familiar   | Não há outras crianças no agregado           | 99          | 1864,9 | 723               | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 350 | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 350 | Taxa de referência     | Taxa de referência     | Taxa de referência    |          |  |
|                                 | Mais de uma criança no agregado              | 52          | 922,4  | 410               | 1,1 (0,9 a 1,4); 0,28   | 1,1 (0,9 a 1,4); 0,17   | 214 | 1,1 (0,9 a 1,4); 0,28   | 1,3 (1,0 a 1,7); 0,05   | 214 | 1,3 (1,0 a 1,7); 0,05  | 1,4 (1,0 a 1,7); 0,04  |                       |          |  |
| Escolaridade materna            |                                              |             |        |                   |                         |                         |     |                         |                         |     |                        |                        |                       |          |  |
| Escolaridade materna            | Ensino secundário                            | 14          | 246,7  | 113               | 1,1 (0,8 a 1,6); 0,56   | 1,0 (0,8 a 1,4); 0,81   | 62  | 1,1 (0,8 a 1,6); 0,56   | 1,4 (0,9 a 2,1); 0,11   | 62  | 1,4 (0,9 a 2,1); 0,11  | 1,4 (0,9 a 2,1); 0,17  |                       |          |  |
|                                 | Diploma / certificado                        | 36          | 650,2  | 245               | 0,9 (0,7 a 1,1); 0,37   | 0,9 (0,7 a 1,1); 0,25   | 149 | 0,9 (0,7 a 1,1); 0,37   | 1,2 (0,9 a 1,6); 0,29   | 149 | 1,2 (0,9 a 1,6); 0,29  | 1,2 (0,9 a 1,6); 0,15  |                       |          |  |
|                                 | Universidade / diploma universitário         | 95          | 1828,3 | 750               | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 346 | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 346 | Taxa de referência     | Taxa de referência     | Taxa de referência    |          |  |
| Modo de alimentação             |                                              |             |        |                   |                         |                         |     |                         |                         |     |                        |                        |                       |          |  |
| Modo de alimentação             | Fórmula                                      | 142         | 2281,5 | 1039              | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 484 | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 484 | Taxa de referência     | Taxa de referência     | Taxa de referência    |          |  |
|                                 | Leite materno                                | 145         | 505,5  | 94                | 0,4 (0,3 a 0,5); <0,001 | 1,2 (0,9 a 1,7); 0,28   | 80  | 0,4 (0,3 a 0,5); <0,001 | 0,7 (0,6 a 0,9); 0,01   | 80  | 0,7 (0,6 a 0,9); 0,01  | 0,9 (0,6 a 1,3); 0,47  |                       |          |  |
| Cuidados infantis               |                                              |             |        |                   |                         |                         |     |                         |                         |     |                        |                        |                       |          |  |
| Cuidados infantis               | Sem cuidados infantis                        | 150         | 1423,6 | 423               | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 242 | Taxa de referência      | Taxa de referência      | 242 | Taxa de referência     | Taxa de referência     | Taxa de referência    |          |  |
|                                 | Apenas cuidados infantis informais           | 47          | 389,5  | 117               | 1,2 (0,9 a 1,5); 0,13   | 0,8 (0,6 a 1,1); 0,16   | 93  | 1,2 (0,9 a 1,5); 0,13   | 1,3 (1,0 a 1,7); 0,10   | 93  | 1,3 (1,0 a 1,7); 0,10  | 1,3 (0,9 a 1,7); 0,16  |                       |          |  |
|                                 | Cuidados infantis formais e/ou informais     | 90          | 973,8  | 593               | 2,2 (1,9 a 2,5); <0,001 | 1,5 (1,3 a 1,9); <0,001 | 229 | 2,2 (1,9 a 2,5); <0,001 | 1,4 (1,1 a 1,7); 0,002  | 229 | 1,4 (1,1 a 1,7); 0,002 | 1,4 (1,0 a 1,8); 0,03  |                       |          |  |

Risco ratio estatisticamente significativos e frações atribuíveis a exposição destacados a negrito.

\* Ajustado por idade, sexo, tipo de parto, idade gestacional, estação do ano, história familiar, exposição ao fumo do tabaco, dimensão do agregado familiar, escolaridade materna, modo de alimentação e cuidados infantis.

† Mãe, pai ou irmão.

OR, odds ratio; EDV, episódio de deteção de vírus.

preocupações de que a sua detecção pudesse ser devida a uma infecção subclínica em incubação ou não relacionada ou representasse a continuação da excreção de ácido nucleico do vírus de uma IRA recente que estava resolvida. A amostra longitudinal intensiva e recolha de dados relativos aos sintomas da nossa coorte, bem como as definições usadas de EDVs e EDVs sintomáticos, ajudaram a identificar infecções nascentes e subclínicas. Nesse contexto, as nossas observações enfatizam a frequência de infecções subclínicas por vírus respiratórios em crianças pequenas, que podem agir como reservatórios “silenciosos” importantes de infecção. Observações e conclusões semelhantes foram relatadas recentemente num estudo realizado em agregado familiar envolvendo contatos de crianças e adultos com casos sintomáticos de influenza confirmados em laboratório.<sup>26</sup> No entanto, além da influenza, vírus estabelecidos, como HRV, PIV-3, RSV e HMPV também são patógenos respiratórios comunitários importantes, especialmente os dois últimos vírus, e potenciais candidatos a vacinas e outras intervenções terapêuticas.<sup>27</sup> Esta informação contrasta com os novos vírus com DNA, HPyVs e HBoV-1, que têm AFEs baixas calculadas para as IRAs e para as ITRIs, apesar da maior detecção, apesar das suas taxas de detecção mais elevadas.<sup>28,29</sup> No entanto, como sugerido por essa coorte, pode haver sinergia entre múltiplos vírus que causam IRAs. Inesperadamente, esta sinergia envolveu principalmente vírus HRV e DNA, merecendo este achado mais estudos.

### Pontos fortes e limitações

Os 78% criança-dias esperados e 68% das zaragoas devolvidas esperadas representaram uma taxa de retenção muito boa, dada a natureza intensiva e prolongada do estudo para as famílias participantes. A análise das taxas de incidência de IRA em participantes que se abandonaram o estudo em diferentes períodos não mostrou haver uma associação clara entre a data de *dropout* e a incidência de IRA. As zaragoas nasais regulares recolhidas pelos pais evitam a necessidade de visitas domiciliares por parte da equipa de investigação ou atendimento clínico durante uma IRA, minimizando possíveis enviesamentos das estimativas de eventos de IRA e a disponibilidade de espécimes devido à perda de famílias que vão procurar cuidados de saúde. Adicionalmente, as recolhas regulares semanais de zaragoas nasais aumentam a probabilidade de detecção de vírus durante um episódio de IRA, em vez de depender simplesmente dos resultados de um único espécime. O nosso trabalho anterior descobriu que, com técnicas de PCR sensíveis, as amostras das zaragoas nasais ou nariz-garganta recolhidas pelos pais e enviadas ao laboratório pelo correio normal tinham sensibilidade comparável às zaragoas nasofaríngeas obtidas por profissionais de saúde.<sup>18,19,30</sup> A recolha de dados longitudinais também permite avaliar o estado assintomático tendo em conta a história passada e futura da doença, já que alguns vírus são detetáveis dias antes e dias depois do desenvolvimento de sintomas de IRA<sup>31</sup>, e portanto, menos propensos a produzir resultados falso-positivos.

Existem também algumas limitações importantes a considerar. Para reduzir a possibilidade de resultados falso-negativos,<sup>21</sup> excluímos da análise 2679 (23,9%) zaragoas das quais o controlo interno não detetou o DNA humano ERV-3, ou estavam presentes em níveis muito baixos. Excluímos tanto as zaragoas positivas quanto as negativas para evitar sobrestimar as nossas taxas de incidência e prevalência. Adicionalmente, alguns vírus foram detetados raramente, em particular o influenza, um resultado já refletido noutros estudos realizados na comunidade,<sup>17</sup> mas, ainda assim, limitando a nossa capacidade de fornecer estimativas precisas de AFE para esses agentes. Também excluímos as co-deteções nas avaliações individuais de vírus, pois vários agentes etiológicos dificultam a averiguação das contribuições individuais de cada

agente, mas foram analisadas separadamente para analisar os padrões de associação de vírus individuais. As informações sobre sintomas, além da otite média e pneumonia diagnosticadas pelo médico, captadas pelos diários não foram validadas. Para maximizar a precisão, os pais foram treinados para reconhecer os sintomas antes de iniciar o estudo. Embora os sintomas validados pelo profissional de saúde sejam ideais, um estudo desta escala sem a participação dos pais é logisticamente desafiante. O desenho do estudo já foi utilizado anteriormente<sup>18</sup> e, demonstrou que os pais podem ser treinados para reconhecer sintomas de interesse<sup>18</sup>, muitas vezes de forma tão confiável quanto os profissionais de saúde.<sup>32,33</sup> As nossas taxas de IRA, incluindo as associadas aos sibilos, são comparáveis a outros estudos realizados na comunidade.<sup>34,35</sup>

Por fim, como é comum neste tipo de estudo, as famílias de nossa coorte eram oriundas de meios mais favorecidos, e os episódios de IRA eram predominantemente de natureza ligeira a moderada.<sup>22</sup> Enquanto muitas crianças no nosso estudo eram primogénitas e de famílias favorecidas, fatores que diminuem a taxa de IRA, mudanças seculares na Austrália levaram a que uma maior proporção de crianças dessas famílias frequentem creches numa idade mais precoce do que noutras faixas da população. Uma proporção ligeiramente mais alta (80% a 85%) de nossa coorte recebeu alguma tipo de cuidados aos 15-24 meses de idade, em comparação com 74% das crianças da população australiana, sendo a frequência de creches um fator de risco independente para IRAs.<sup>25</sup> Adicionalmente, a incidência de IRAs na coorte ORChID<sup>22</sup> é comparável a outros relatos nesse grupo etário<sup>34,36,37</sup> e as IRAs associadas a VSR e HRV aproximam-se dos resultados de outros estudos baseados na comunidade conduzidos em climas mais temperados da Austrália (Perth) e da Europa.<sup>38-40</sup> As nossas descobertas para esta coorte permanecem válidas e fornecem estimativas importantes sobre exposições a vírus respiratórios na comunidade e IRAs em crianças australianas num cenário urbano subtropical.

### CONCLUSÕES

Os vírus respiratórios, particularmente o HRV, foram detetados com uma frequência notável em crianças saudáveis australianas nos primeiros 2 anos de vida, com pelo menos um terço dos novos EDVs não acompanhados de sintomas. Com os métodos moleculares sendo usados cada vez mais para detetar vírus respiratórios em crianças pequenas, o nosso estudo fornece *insights* para apoiar a atribuição das IRAs, a vírus específicos para essa faixa etária, geridas dentro da comunidade. Os vírus respiratórios com RNA estabelecidos e AdV foram mais fortemente associados a infecções sintomáticas do que assintomáticas, enquanto tais associações não foram encontradas para os vírus com DNA recentemente descritos, HPyVs e HBoV-1. Estes dados enfatizam os altos níveis comunitários de HRV circulando entre crianças. É importante salientar que estes dados também fornecem evidências para sugerir que os atuais ensaios clínicos de vacinas candidatas contra RSV e HMPV que procuram proteger as crianças contra doenças graves e hospitalização, também podem proporcionar benefícios substanciais à saúde para todas as crianças pequenas dentro da comunidade.<sup>27</sup>

**Aviso de correção** Este artigo foi corrigido após a sua publicação online. A Figura 2 foi atualizada para incluir a legenda em falta.

**Agradecimentos** Os autores reconhecem a generosidade das famílias que participaram no estudo e o esforço de recrutamento das enfermeiras e da equipa de voluntários para assistência administrativa. Os autores agradecem ao professor Arto Palmu, do Instituto Nacional de Saúde e Bem-Estar, Helsínquia, Finlândia, pela revisão crítica do manuscrito.

**Colaboradores** A MS teve acesso total a todos os dados do estudo e teve a responsabilidade final pela decisão de enviar para publicação. Conceção e desenho do estudo: KG, SBL, RSW, TPS, MDN, DW, DMW. Análise e interpretação de dados: MS, SBL, RSW, KG, TPS, AA, LM, SB. Elaboração do manuscrito: MS, SBL, RSW, KG. Revisão crítica do manuscrito pelo conteúdo intelectual importante: MS, RSW, TPS, DMW, AA, LM, SB, DW, MDN, SBL, KG. Análise estatística: MS, RSW. Suporte administrativo e técnico: MS, RSW, SBL. Supervisão do estudo: SBL, RSW, KG.

**Financiamento** Este estudo foi apoiado por um donativo do National Health and Medical Research Council (NHMRC) (Austrália) (APP 615700) e pela Children's Hospital Foundation Queensland (CHFQ) (número do donativo: 50006). O MS é beneficiário da NHMRC Dora Lush Clinical Scholarship e da CHFQ PhD Clinical Scholarship. O SBL é beneficiário de NHMRC Early Career Fellowship e do CHFQ Mid-career Fellowship. O DMW reportou um Career Development Fellowship do NHMRC. O SB é destinatário do CHFQ Early Career Fellowship.

**Conflitos de interesses** Após a conclusão da recolha de dados para este estudo, o MDN passou a ser funcionário em tempo integral da GlaxoSmithKline, GlaxoSmithKline Vaccines Value Health Science, 150 Beach Road, Gateway West # 7, Singapura 189720, Singapura. Os outros autores não têm qualquer conflito de interesses a declarar.

**Aprovação ética** Children's Health Queensland, Royal Brisbane e Women's Hospital e os comités de ética em investigação humana da University of Queensland.

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

**Acesso livre** Este é um artigo de acesso livre distribuído de acordo com a licença Creative Commons Attribution Non Comercial (CC BY-NC 4.0), que permite que outros o distribuam, utilizem parte do seu conteúdo, adaptem, utilizem como base para o seu trabalho de forma não comercial e licenciem os seus trabalhos daí resultantes em termos diferentes, desde que o trabalho original seja devidamente citado e seja para utilização não comercial. Ver: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

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

## REFERÊNCIAS

- Brealey JC, Sly PD, Young PR, et al. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiol Lett* 2015;362.
- Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112:4–12.
- Monto AS, Cavallaro JJ. The Tecumseh study of respiratory illness. II. Patterns of occurrence of infection with respiratory pathogens, 1965–1969. *Am J Epidemiol* 1971;94:280–9.
- Jartti T, Söderlund-Venermo M, Hedman K, et al. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:38–45.
- Howard LM, Johnson M, Williams JV, et al. Respiratory viral detections during symptomatic and asymptomatic periods in young Andean children. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1074–80.
- Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory viral detection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 2016;213:584–91.
- Pretorius MA, Tempia S, Walaza S, et al. The role of influenza, RSV and other common respiratory viruses in severe acute respiratory infections and influenza-like illness in a population with a high HIV sero-prevalence, South Africa 2012–2015. *J Clin Virol* 2016;75:21–6.
- Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, et al. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *J Med Virol* 2010;82:1282–90.
- Shi T, McLean K, Campbell H, et al. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5:010408–18.
- Mack I, Kieninger E, Cangiano G, et al. Rhinovirus Infections and associated respiratory morbidity in Infants: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1069–74.
- Chonmaitree T, Alvarez-Fernandez P, Jennings K, et al. Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life: association with acute otitis media development. *Clin Infect Dis* 2015;60:1–9.
- Munyoki PK, Koeh DC, Agoti CN, et al. Frequent asymptomatic respiratory syncytial virus infections during an epidemic in a rural Kenyan household cohort. *J Infect Dis* 2015;212:1711–8.
- Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax* 2015;70:847–53.
- Lambert SB, Ware RS, Cook AL, et al. Observational Research in Childhood Infectious Diseases (ORChID): a dynamic birth cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e002134–40.
- Australian Bureau of Statistics Australian social trends 4102.0. Child care. 2010. [http://www.ausstats.abs.gov.au/ausstats/subscriber.nsf/LookupAttach/4102.0Publication30.06.106/\\$File/41020\\_ChildCare.pdf](http://www.ausstats.abs.gov.au/ausstats/subscriber.nsf/LookupAttach/4102.0Publication30.06.106/$File/41020_ChildCare.pdf) (accessed on 12 Feb 2017).
- Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, coldadapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405–12.
- Lambert SB, Allen KM, Druce JD, et al. Community epidemiology of human metapneumovirus, human coronavirus NL63, and other respiratory viruses in healthy preschool-aged children using parent-collected specimens. *Pediatrics* 2007;120:e92–9–e937.
- Lambert SB, Allen KM, Nolan TM. Parent-collected respiratory specimens—a novel method for respiratory virus and vaccine efficacy research. *Vaccine* 2008;26:1826–31.
- O'Grady KA, Torzillo PJ, Rockett RJ, et al. Successful application of a simple specimen transport method for the conduct of respiratory virus surveillance in remote Indigenous communities in Australia. *Trop Med Int Health* 2011;16:766–72.
- Yuan CC, Miley W, Waters D. A quantification of human cells using an ERV-3 real time PCR assay. *J Virol Methods* 2001;91:109–17.
- Alsaleh AN, Whitley DM, Bialasiewicz S, et al. Nasal swab samples and real-time polymerase chain reaction assays in community-based, longitudinal studies of respiratory viruses: the importance of sample integrity and quality control. *BMC Infect Dis* 2014;14:15–24.
- Sarna M, Ware RS, Sloots TP, et al. The burden of community-managed acute respiratory infections in the first 2-years of life. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:1336–46.
- Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, et al. Community surveillance of respiratory viruses among families in the Utah Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) study. *Clin Infect Dis* 2015;61:1217–24.
- Duijts L, Jaddoe VV, Hofman A, et al. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics* 2010;126:e18–e25.
- Kemper-Jørgensen M, Benn CS, Simonsen L, et al. Clustering of acute respiratory infection hospitalizations in childcare facilities. *Acta Paediatr* 2010;99:877–82.
- Ip DK, Lau LL, Leung NH, et al. Viral shedding and transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic influenza virus infections in the community. *Clin Infect Dis* 2017;64:736–42.
- Tang JW, Lam TT, Zaraket H, et al. Global epidemiology of non-influenza RNA respiratory viruses: data gaps and a growing need for surveillance. *Lancet Infect Dis* 2017;17:320–326.
- Rockett RJ, Bialasiewicz S, Mhango L, et al. Acquisition of human polyomaviruses in the first 18 months of life. *Emerg Infect Dis* 2015;21:365–7.
- Broccolo F, Falcone V, Esposito S, et al. Human bocaviruses: possible etiologic role in respiratory infection. *J Clin Virol* 2015;72:75–81.
- Lambert SB, Whitley DM, O'Neill NT, et al. Comparing nose-throat swabs and nasopharyngeal aspirates collected from children with symptoms for respiratory virus identification using real-time polymerase chain reaction. *Pediatrics* 2008;122:e615–20.
- Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:291–300.
- Chang AB, Gaffney JT, Eastburn MM, et al. Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. *Respir Res* 2005;6:3–13.
- Bekhof J, Reimink R, Bartels IM, et al. Large observer variation of clinical assessment of dyspnoeic wheezing children. *Arch Dis Child* 2015;100:649–53.
- von Linstow ML, Holst KK, Larsen K, et al. Acute respiratory symptoms and general illness during the first year of life: a population-based birth cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:584–93.
- van der Gucht AC, Uiterwaal CS, van Putte-Katier N, et al. Reduced neonatal lung function and wheezing illnesses during the first 5 years of life. *Eur Respir J* 2013;42:107–15.
- Kusel MM, de Klerk N, Holt PG, et al. Occurrence and management of acute respiratory illnesses in early childhood. *J Paediatr Child Health* 2007;43:139–46.
- Hartert TV, Carroll K, Gebretsadik T, et al. The Tennessee children's respiratory initiative: objectives, design and recruitment results of a prospective cohort study investigating infant viral respiratory illness and the development of asthma and allergic diseases. *Respirology* 2010;15:691–9.
- Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:680–6.
- van der Zalm MM, Uiterwaal CS, Wilbrink B, et al. Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:472–6.
- Legg JP, Warner JA, Johnston SL, et al. Frequency of detection of picornaviruses and seven other respiratory pathogens in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:611–6.

# Thorax

## Your essential respiratory medicine journal

Official journal of the British Thoracic Society, **Thorax** brings you the latest in peer-reviewed clinical and experimental research across the respiratory medicine discipline.

### Why read?

- **Access high-quality reviews and research** on COPD, asthma, smoking, respiratory infection, lung cancer and much more
- **Choose how to access information** with our multimedia content, including podcasts, blogs and social channels
- **Keep up with your peers** with our Most Read articles and Editors' Choice
- **Save time in the Chest Clinic:** the one-stop shop for clinically-relevant research
- **Read the latest research** in papers published online ahead of print



Join our online communities:

[@QThoraxBMJ](https://twitter.com/QThoraxBMJ) [/Thorax.BMJ](https://www.facebook.com/Thorax.BMJ)



Learn more today  
**thorax.bmj.com**

## ARTIGO ORIGINAL

# Exposições ocupacionais e 20 anos de incidência de DPOC: Inquérito de Saúde Respiratória da Comunidade Europeia

Theodore Lytras,<sup>1,2</sup> Manolis Kogevinas,<sup>1,2,3,4</sup> Hans Kromhout,<sup>5</sup> Anne-Elie Carsin,<sup>1,2</sup> Josep M. Antó,<sup>1,2,3,4</sup> Hayat Bentouhami,<sup>6</sup> Joost Weyler,<sup>6,7</sup> Joachim Heinrich,<sup>8</sup> Dennis Nowak,<sup>8</sup> Isabel Urrutia,<sup>9</sup> Jesús Martínez-Moratalla,<sup>10,11</sup> José Antonio Gullón,<sup>12</sup> Antonio Pereira-Vega,<sup>13</sup> Chantal Raheison-Semjen,<sup>14</sup> Isabelle Pin,<sup>15,16,17</sup> Pascal Demoly,<sup>18,19</sup> Bénédicte Leynaert,<sup>20</sup> Simona Villani,<sup>21</sup> Thorarinn Gislason,<sup>22,23</sup> Cecilie Svanes,<sup>24,25</sup> Mathias Holm,<sup>26</sup> Bertil Forsberg,<sup>27</sup> Dan Norbäck,<sup>28</sup> Amar J Mehta,<sup>29</sup> Nicole Probst-Hensch,<sup>30,31</sup> Geza Benke,<sup>32</sup> Chuva Jogi,<sup>33</sup> Kjell Toren,<sup>34</sup> Torben Sigsgaard,<sup>35</sup> Vivi Schlünssen,<sup>35,36</sup> Mário Olivieri,<sup>37</sup> Paul D Blanc,<sup>38</sup> Roel Vermeulen,<sup>5</sup> Judith Garcia-Aymerich,<sup>1,2,3,4</sup> Deborah Jarvis,<sup>39,40</sup> Jan-Paul Zock<sup>1,2,3</sup>

► Material adicional é publicado apenas *online*. Para visualizar visite o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211158>).

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

**Correspondência para**  
Dr Theodore Lytras, Barcelona  
Institute of Global Health  
(iSglobal), Barcelona 08003,  
Spain; [thlytras@gmail.com](mailto:thlytras@gmail.com)

Recebido a 13 de outubro de 2017

Revisto a 16 de fevereiro de 2018

Aceite a 26 de fevereiro de 2018

Publicado primeiro *online* a 24 de março de 2018



► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211661>

## RESUMO

**Introdução** As exposições ocupacionais foram associadas a um risco aumentado de DPOC. No entanto, poucos estudos relacionaram as exposições ocupacionais objetivamente avaliadas à incidência avaliada prospectivamente de DPOC, usando testes de função da pulmonar após administração de broncodilatador. O nosso objetivo foi examinar o efeito das exposições ocupacionais na incidência da DPOC no Inquérito de Saúde Respiratória da Comunidade Europeia.

**Métodos** Foram selecionadas aleatoriamente amostras da população geral com idades compreendidas entre os 20 e os 44 anos em 1991-1993 e seguidos durante até 20 anos (2010-2012). A espirometria foi realizada no início e no seguimento, com a incidência de DPOC definida através do limite inferior do critério normal para o FEV<sub>1</sub>/FVC após broncodilatação. Apenas foram incluídos participantes que na *baseline* não tinham DPOC nem asma. Durante o seguimento, o histórico da atividade profissional codificado foi associado a uma Matriz de Exposição Profissional, gerando estimativas de exposição ocupacional para 12 categorias de agentes. A sua associação com a incidência de DPOC foi examinada em modelos log-binomiais instalados num quadro Bayesiano.

**Resultados** 3343 participantes preencheram os critérios de inclusão; 89 deles tiveram diagnóstico de DPOC no seguimento (1,4 casos/1000 pessoas-ano). Os participantes expostos a poeiras biológicas apresentaram maior incidência de DPOC quando comparados com os não expostos (risco relativo (RR) 1,6, IC 95% 1,1 a 2,3), assim como os expostos a gases e fumos (RR 1,5, IC 95% 1,0 a 2,2) e pesticidas (RR 2,2, IC 95% 1,1 a 3,8). A fração atribuível populacional combinada para essas exposições foi de 21,0%.

**Interpretação** Estes resultados reforçam substancialmente as evidências de que as exposições ocupacionais são um importante fator de risco para a DPOC.

## INTRODUÇÃO

A DPOC é uma doença respiratória progressiva caracterizada por uma obstrução em grande parte não reversível das vias aéreas, levando à limitação do fluxo aéreo.<sup>1</sup> É uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo, cujo impacto deve aumentar à medida que a população envelhece.<sup>2-4</sup> O tabagismo

## Mensagens-chave

### Qual é a pergunta-chave?

► Qual é o efeito das exposições ocupacionais na incidência da DPOC definida por espirometria pós-broncodilatador?

### Que conclusão foi alcançada?

► A exposição a poeiras, gases e fumos biológicos e pesticidas foi associada a um aumento da incidência de DPOC, e juntos foram responsáveis por 21% dos casos registados na população estudada.

### Porque vale a pena ler este artigo?

► Este é o primeiro estudo prospetivo multicêntrico que mostra haver um efeito das poeiras biológicas e pesticidas na incidência da DPOC, fortalecendo substancialmente a base de evidências de como a ocupação é um fator de risco para a DPOC.

é o principal fator de risco para a DPOC<sup>5</sup>; no entanto, muitos outros fatores ambientais foram implicados na DPOC, incluindo exposições ocupacionais.<sup>6,7</sup> Numerosos estudos, tanto baseados na população como na indústria, examinaram a relação entre a ocupação e os *outcomes* relacionados com a DPOC.<sup>6-11</sup> Também foi observada uma interação entre o tabagismo e as exposições ocupacionais.<sup>12</sup> Estima-se que cerca de 15% dos casos de DPOC são atribuíveis a exposições no local de trabalho,<sup>8</sup> com uma maior fração atribuível populacional entre os não fumadores.<sup>13,14</sup>

Apesar da riqueza das evidências sobre os fatores de risco da DPOC provenientes de estudos de base populacional, poucos desses estudos avaliaram a incidência da DPOC de maneira prospetiva,<sup>15,16</sup> e ainda menos examinaram especificamente a associação entre as exposições ocupacionais e a incidência de DPOC definida por espirometria.<sup>17</sup> A discussão sobre as exposições ocupacionais e a DPOC é muito antiga, particularmente relativamente às exposições a gases e poeira.<sup>18,19</sup> No entanto, nas últimas décadas, as indústrias e as ocupações mudaram, transformaram-se ou desapareceram e em muitos casos

**Para citar:** Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Thorax 2018;73:1008-1015.

foram implementadas medidas de proteção. Simultaneamente, há um declínio mundial na prevalência do tabagismo,<sup>20</sup> o principal fator de risco para DPOC, que está relacionado com a ocupação e com o nível socioeconômico.<sup>21</sup> Nesse novo contexto, a associação das exposições ocupacionais à incidência da DPOC requer uma reavaliação, uma vez que os resultados de estudos mais antigos podem já não ser aplicáveis atualmente.

O Inquérito de Saúde Respiratória da Comunidade Europeia (ECRHS) é um grande estudo multicêntrico longitudinal com base na população com seguimento a longo prazo; as análises precoces transversais e longitudinais desta coorte relativamente jovem mostraram haver uma associação entre a ocupação e a asma, assim como com os sintomas de bronquite crônica, mas não com o declínio acelerado da função pulmonar ou com o aumento da incidência de DPOC.<sup>22,23</sup> O objetivo da análise atual foi examinar o efeito das exposições ocupacionais na incidência da DPOC, definida através espirometria após broncodilatação no ECRHS, após 20 anos de seguimento.

## MÉTODOS

### Visão geral do estudo ECRHS

O ECRHS é um estudo multicêntrico longitudinal iniciado em 1991–1993, que incluiu amostras aleatórias da população geral com idades compreendidas entre 20 e 44 anos em 55 centros de 23 países.<sup>24</sup> Os participantes no início do estudo (ECRHS I) preencheram um questionário detalhado através de entrevistas presenciais e foram submetidos a um exame clínico, espirometria e outros exames. Os participantes foram seguidos novamente entre 1998 e 2002 (ECRHS II) e uma segunda vez entre 2010 e 2012 (ECRHS III). Foram obtidas as aprovações éticas de cada centro junto dos seus respetivos órgãos competentes assim como o consentimento informado de todos os participantes.

### População do estudo, espirometria e definição de DPOC

A população elegível para este estudo incluiu todos os participantes que completaram a espirometria no início do estudo (ECRHS I) e no segundo seguimento (ECRHS III). A espirometria foi realizada de acordo com os padrões de reprodutibilidade da *American Thoracic Society / European Respiratory Society*, utilizando o valor máximo observado por participante para a FVC e FEV<sub>1</sub>. A espirometria realizada na *baseline* do ECRHS I, foi realizada sem broncodilatação; a espirometria no ECRHS III foi realizada após broncodilatação, 15 min após a administração de duas nebulizações de 100 µg de salbutamol utilizando uma câmara expansora. Excluímos os participantes que na *baseline* apresentavam uma relação FEV<sub>1</sub>/FVC abaixo do limite inferior do normal (LIN) para sua idade, sexo e género de acordo com as equações do GLI-2012.<sup>25</sup> Também excluímos os participantes que relataram ter asma atual na *baseline*; a asma atual foi definida como uma resposta positiva a qualquer uma das três seguintes perguntas: “teve um ataque de asma nos últimos 12 meses?”, “está a tomar atualmente algum medicamento para a asma?” e “acordou com um ataque de falta de ar em qualquer momento dos últimos 12 meses?”. A incidência de DPOC foi definida utilizando apenas a espirometria, com a relação FEV<sub>1</sub>/FVC após broncodilatação abaixo do LIN no final do seguimento.

### Avaliação da exposição ocupacional

Em ambas as entrevistas de seguimento, foi solicitada aos participantes uma lista detalhada das suas ocupações e indústrias onde tinham trabalhado, pelo menos 8 horas por semana durante pelo menos 3 meses, desde a visita anterior do estudo. Cada emprego foi registado em texto livre e posteriormente codificado na *International Classification of Occupations-88* (ISCO-88) por codificadores locais treinados. As ocupações também foram agrupadas em 14 categorias de emprego mais amplas, como previamente definido.<sup>23</sup> As exposições ocupacionais foram avaliadas através da ligação dos códigos ocupacionais

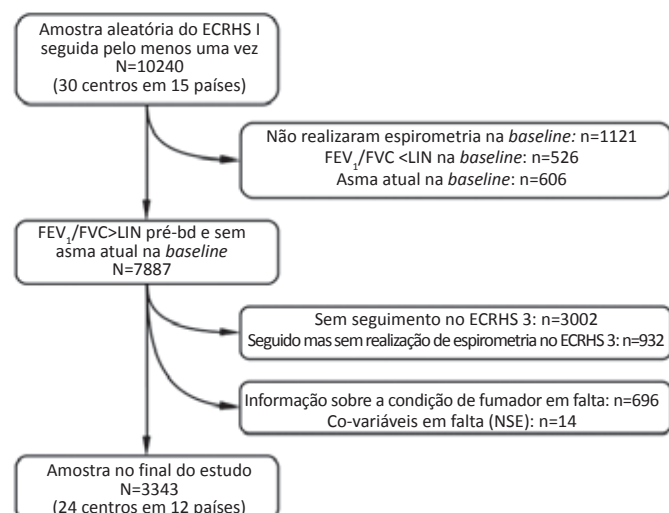
ISCO-88 à Matriz semi-quantitativa ALOHA(+) Job-Exposure Matrix (JEM).<sup>26</sup> Esta JEM atribui, para cada código de trabalho, três graus de exposição (nenhuma, baixa, elevada) a 10 categorias de agentes (poeiras biológicas, poeiras minerais, gases / fumos, herbicidas, inseticidas, fungicidas, solventes aromáticos, solventes clorados, outros solventes e metais) mais dois compostos dos itens acima listados (todos os pesticidas e vapores / gases/poeiras/fumos - VGPF). As exposições para todos os participantes foram definidas e analisadas durante todo o período de seguimento, isto é, do ECRHS I ao ECRHS III.

### Análise dos dados

Foram utilizados modelos de regressão log-binomial para estimar a probabilidade de DPOC no final do período de seguimento como função da exposição, co-variáveis e tempo de seguimento; estes modelos fornecem diretamente estimativas de risco relativo para cada co-variável. Dado que a incidência de DPOC está fortemente associada à função pulmonar na *baseline*,<sup>27</sup> ajustamos todos os modelos para a relação FEV<sub>1</sub>/FVC dos participantes na *baseline*, expressa como percentagem do previsto de acordo com as equações do GLI-2012. Outras co-variáveis usadas para o ajuste foram a idade na *baseline*, sexo, fumador ao longo da vida maços-anos, nível socioeconômico (NSE) e *score* da desvantagem no início da vida. O *score* de desvantagem no início da vida é uma variável composta que inclui tabagismo materno, asma materna, asma paterna, asma infantil (antes dos 10 anos) e infeção respiratória grave antes dos 5 anos.<sup>28</sup> O NSE foi definido de acordo com a idade de conclusão da educação formal e classificados em três categorias: elevado (> 19 anos), médio (16-19 anos) e baixo (<16 anos). Também incluímos termos quadráticos para a idade na *baseline* e para o fumador ao longo da vida maços-anos, a fim de explicar quaisquer relações não lineares entre estas importantes co-variáveis e a incidência de DPOC.<sup>29</sup>

Cada uma das 12 exposições ALOHA (+) foi avaliada de forma univariada, isto é, exposta *versus* não exposta (ao respetivo agente). Dado haver uma sobreposição substancial entre exposições em determinados trabalhos, também examinamos cada um em comparação com um grupo comum composto por indivíduos não expostos a nenhum dos 12 agentes ocupacionais do estudo. Adicionalmente, para certas exposições, ajustamos modelos bi-variados, isto é, modelos com duas exposições, onde o efeito de cada uma é ajustada para a presença da outra. Foram obtidos os efeitos estratificados por sexo através da inclusão de termos de interação apropriados nos modelos, e a dose-resposta foi examinada pela inclusão de termos separados apenas para a baixa exposição e para a exposição permanentemente elevada. Como nas análises de sensibilidade, reajustamos os modelos após a exclusão dos casos de asma incidente, ou seja, os participantes que relataram asma (conforme acima definido) em qualquer uma das duas visitas de seguimento do ECRHS. Como numa análise de sensibilidade adicional, também ajustamos os modelos “reduzidos” sem ajustes para o NSE, *score* da desvantagem no início da vida e FEV<sub>1</sub>/FVC na *baseline*. Uma análise secundária envolveu as categorias de emprego assim como a exposição, ou seja, trabalhou sempre numa categoria específica durante o seguimento, em comparação com um grupo comum não exposto que trabalha consistentemente em ocupações de colarinho branco.

Todos os modelos foram montados numa estrutura Bayesiana com o *software* JAGS,<sup>30</sup> estabelecendo prioridades Gaussianas não informativas para todos os parâmetros de efeitos fixos e usando 4 cadeias e 32.000 iterações por cadeia, descartando as primeiras 2000 como *burn-in*. A convergência foi verificada através inspeção visual dos tracejados MCMC e pela estatística Gelman-Rubin. A estrutura Bayesiana evita problemas de convergência que foram algumas vezes relatados quando se ajustam modelos de log-binomial numa configuração fre-



**Figura 1** Fluxograma dos participantes do Inquérito de Saúde Respiratória da Comunidade Europeia (ECRHS - *European Community Respiratory Health Survey*) na população do estudo, e razões para exclusão. LIN, limite inferior do normal; NSE, nível socioeconômico.

quentista. Para abordar a falta de co-variância em relação aos anos de vida em que fumou (para atuais e ex-fumadores), foi incluído um submodelo de imputação Bayesiano onde a distribuição de maços-anos foi modelada com uma distribuição Gamma baseada nos casos observados, com base na suposição dos dados em falta (ver suplemento *online*).

Com base nas estimativas de risco relativo, as frações atribuíveis populacionais (FAPs) foram calculadas tanto para exposições individuais quanto para exposições combinadas (ver suplemento *online*).<sup>31</sup> Todas as análises foram realizadas com o ambiente estatístico R, V.3.4.1.<sup>32</sup>

### Intervenção da fonte de financiamento

Nenhum patrocinador do estudo entendeu no desenho do estudo, na recolha de dados, análise de dados, interpretação de dados ou redação do relatório. O autor correspondente teve total acesso a todos os dados do estudo e teve a responsabilidade final pela decisão de o enviar para publicação.

## RESULTADOS

O fluxo dos participantes do ECRHS em nossa amostra do estudo é ilustrado na figura 1; No total, foram analisados 3343

participantes, provenientes de 24 centros de estudo em 12 países (Austrália, Bélgica, Estônia, França, Alemanha, Islândia, Itália, Noruega, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido). Destes participantes, 1409 nunca foram fumadores e 1934 foram fumadores (atuais ou ex-fumadores no final do seguimento). As características da nossa população do estudo são apresentadas na tabela 1. A idade mediana na *baseline* foi de 34,5 anos e a duração média do seguimento foi de 20,0 anos (variação entre 18,0 e 22,4). A DPOC ocorreu em 96 participantes, com uma incidência de 1,4 casos/1000 pessoas-ano. Como esperado, a incidência de DPOC nos fumadores foi muito maior do que nos não fumadores (2,0 vs 0,6 casos/1000 pessoas-ano,  $P < 0,001$ ). Dos fumadores ao longo da vida maços-anos, faltaram no seguimento cerca de 448/1934 não fumadores (23,2%, ou 13,4% de toda a população do estudo), para os quais foi realizada a imputação Bayesiana.

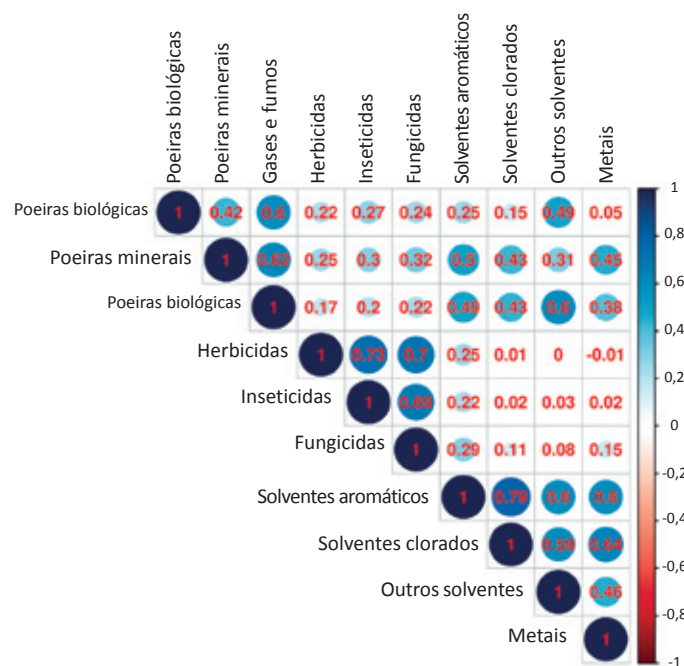
As características na *baseline* foram geralmente semelhantes entre os 3343 participantes incluídos na análise e entre os 4644 elegíveis (FEV<sub>1</sub>/FVC>LIN e sem asma atual na *baseline*), que não puderam ser incluídos; os que não foram incluídos na análise eram um pouco mais propensos a serem fumadores e com menor NSE do que os que foram finalmente analisados (ver tabela 1 complementar *online*).

A percentagem de participantes expostos variou entre os agentes ocupacionais, de um mínimo de 4,9% aos pesticidas para um máximo de 48,4% para o VGPF; 1696 participantes (50,7%) não tiveram baixa ou elevada exposição ocupacional durante o período de seguimento. Houve uma sobreposição substancial e, portanto, uma correlação entre exposições (figura 2), particularmente entre os vários tipos de pesticidas e solventes, e também entre gases e fumos e outras exposições.

O efeito (risco relativo (RR) e intervalos de confiança de 95%) das exposições ocupacionais na incidência de DPOC em comparação com os participantes não expostos (ao respetivo agente) é apresentado na tabela 2. Para todas as exposições exceto solventes e metais, a incidência bruta de DPOC entre os expostos (percentagem de participantes com DPOC no final do seguimento) foi maior do que entre os não expostos. Após o ajuste para as co-variáveis em modelos log-binomiais, houve um efeito significativo para as poeiras biológicas (RR 1,6, IC 95% 1,1 a 2,3 vs não expostos), assim como para todos os pesticidas (RR 2,2, IC 95% 1,1 a 3,8), e em particular inseticidas (RR 2,3, IC 95% 1,1 a 4,2); no entanto, o efeito para todos os pesticidas e inseticidas foi baseado num pequeno número de casos (10 e 8, respetivamente). Os gases e fumos mostraram ter um

**Quadro 1** Características da população estudada

|                                                    | Total            | Sempre fumadores | Nunca fumaram    | Homem            | Mulheres         |
|----------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Nº de participantes                                | 3343             | 1934             | 1409             | 1638             | 1705             |
| Seguimento pessoas-ano                             | 66854            | 38648            | 28207            | 32709            | 34145            |
| Média do seguimento e intervalo (anos)             | 20,0 (18,0-22,4) | 20,0 (18,0-22,4) | 20,0 (18,2-22,1) | 20,0 (18,0-22,3) | 20,0 (18,2-22,4) |
| Nº de casos de DPOC incidente                      | 96               | 79               | 17               | 51               | 45               |
| Incidência de DPOC por 1000 pessoas-ano            | 1,4              | 2,0              | 0,6              | 1,6              | 1,3              |
| % homens                                           | 49,0             | 51,7             | 45,4             | -                | -                |
| Média de idade na <i>baseline</i> (anos)           | 34,2             | 34,7             | 33,5             | 34,3             | 34,0             |
| Média de anos como fumador maços-ano no seguimento | 10,6             | 20,6             | -                | 13,3             | 7,9              |
| % de asma atual no seguimento                      | 8,1              | 8,4              | 7,7              | 6,2              | 10,0             |
| % de participantes expostos (baixo ou elevado)     |                  |                  |                  |                  |                  |
| Poeiras biológicas                                 | 32,3             | 32,5             | 32,0             | 30,0             | 34,4             |
| Poeiras minerais                                   | 25,2             | 28,1             | 21,2             | 36,7             | 14,1             |
| Gases e fumos                                      | 43,5             | 45,8             | 40,4             | 51,7             | 35,7             |
| Vapores, gases, poeiras e fumos                    | 48,4             | 50,1             | 46,1             | 56,4             | 40,7             |
| Herbicidas                                         | 2,2              | 2,1              | 2,4              | 3,2              | 1,3              |
| Inseticidas                                        | 3,4              | 3,5              | 3,3              | 4,9              | 1,9              |
| Fungicidas                                         | 3,9              | 4,2              | 3,5              | 6,3              | 1,7              |
| Todos os pesticidas                                | 4,9              | 5,4              | 4,3              | 7,7              | 2,2              |
| Solventes aromáticos                               | 16,4             | 17,1             | 15,4             | 26,7             | 6,4              |
| Solventes clorados                                 | 13,1             | 14,2             | 11,7             | 21,1             | 5,5              |
| Outros solventes                                   | 28,5             | 27,8             | 29,4             | 32,1             | 25,0             |
| Metais                                             | 12,6             | 13,6             | 11,2             | 22,9             | 2,7              |



**Figura 2** Mapa de correlação (Spearman's rho) entre exposições ocupacionais na população do estudo (n = 3343).

efeito significativo em comparação com os participantes sem tal exposição (RR 1,5, IC 95% 1,0-2,2), enquanto que para as poeira minerais e VGPF o efeito não foi significativo.

A execução dos modelos após a exclusão de casos de asma incidente não alterou concretamente os resultados (consulte a tabela 2 suplementar *online*); as poeiras biológicas e gases e vapores mostraram ter um efeito marginal mais marcado (RR 2,0, 95% CI 1,2 a 3,1, e RR 1,9, 95% CI 1,2 a 3,0, respectivamente), enquanto o efeito dos pesticidas foi o mesmo (RR 1,9, 95% IC 0,8 a 3,9). Também executamos os modelos usando um grupo comparador comum, totalmente não exposto (ver a tabela 3 suplementar *online*); este facto também não alterou substancialmente os resultados, embora para os gases e fumos o efeito tenha caído abaixo do nível convencional de significância estatística (RR 1,4, IC 95% 1,0 a 2,1).

Incluindo tanto as poeiras biológicas quanto qualquer exposição a pesticidas no mesmo modelo *log*-binomial, ajustando mutuamente cada efeito para a presença do outro, resultou em RR de 1,5, IC 95% 1,0 a 2,2 e 1,8, IC 95% 0,9 a 3,2 para as poeiras biológicas e pesticidas, respetivamente. Igualmente a adição da exposição a gases e a fumos a este modelo resultou num aumento da incerteza e RR de 1,3, 95% CI 0,8 a 2,2 para as poeiras biológicas, 1,7, 95% CI 0,9 a 3,2 para os pesticidas e 1,2, 95% CI 0,7 a 2,0 para os gases e fumos. Assumindo que estes RRs pontuais e a proporção de participantes expostos na nossa população do estudo, as FAPs correspondentes foram 10,5% para as poeiras

biológicas, 4,4% para os pesticidas e 9,2% para os gases e fumos; a FAP<sup>31</sup> combinada para todas as três exposições foi de 21,0%.

Não foram observadas diferenças entre homens e mulheres relativamente ao efeito das exposições ocupacionais sobre a incidência de DPOC (ver tabela 4 complementar *online*). Também executamos modelos para cada exposição estratificada por intensidade, ou seja, nenhuma exposição *versus* qualquer baixa exposição *versus* qualquer elevada exposição. Nestes modelos, havia pouca evidência de haver uma relação dose-resposta para as poeiras biológicas, mas nenhuma para os pesticidas, gases e fumos ou a outras exposições (tabela 3). O RR adicional para exposição elevada a poeiras biológicas em comparação com a baixa exposição foi de 1,5, IC 95% 0,8 a 2,8, uma vez que houve poucos casos de DPOC incidente, particularmente no grupo de elevada exposição (10/111, 9,0%).

Entre as co-variáveis presentes nos modelos, a idade e os maços-anos de tabagismo foram fortemente associados à DPOC, como esperado. Os homens foram apenas ligeiramente mais propensos do que as mulheres a sofrer de DPOC (RR ajustado 1,2, IC 95% 0,8 a 1,7). É importante salientar que havia uma forte relação inversa entre a % prevista de FEV<sub>1</sub>/FVC na *baseline* e a incidência de DPOC no final do período de seguimento (figura 3); cada ponto percentual de aumento diminuiu a incidência de DPOC por um fator (RR) de 0,8, IC 95% 0,8 a 0,9. O *score* da desvantagem no início da vida não afetou a incidência de DPOC (RR por mudança de unidade 1,0; IC 95% 0,8 a 1,3) assim como nem o elevado NSE (RR 0,9; IC95% 0,6 a 1,3) nem o baixo NSE (RR 0,8; IC95% 0,4 a 1,5).

As associações entre exposições ocupacionais e a incidência de DPOC não foram substancialmente modificadas pela omissão de ajustes para o NSE, *score* da desvantagem no início da vida e/ou % prevista do FEV<sub>1</sub>/FVC na *baseline* (ver tabela 5 suplementar *online*).

A análise secundária por categoria de trabalho indicou uma maior incidência de DPOC nos participantes que tinham trabalhado na indústria de transporte (1,7, IC 95% 0,9 a 3,2), na indústria da madeira, papel e têxtil (2,1, IC 95% 0,9-4,5) e na agricultura, pesca e silvicultura (2,3, IC 95% 0,9 a 5,0); no entanto, a precisão dessas estimativas foi limitada devido ao baixo número de participantes no estudo que trabalhavam em cada categoria (ver tabela 6 complementar *online*). As ocupações pertencentes a estas três categorias apresentaram exposições muito frequentes a poeiras biológicas, pesticidas e gases/fumos. No geral, as ocupações com exposição mais frequente a esses agentes são apresentadas na tabela 7 complementar *online*.

## DISCUSSÃO

O nosso estudo descobriu que a exposição a poeiras biológicas numa coorte geral da população resultou num aumento da incidência de DPOC definida através espirometria ao longo de 20

### Quadro 2 Associações entre exposições ocupacionais e incidência de DPOC

|                                 | Casos nos não expostos (%) | Casos nos expostos (%) | Risco relativo (IC 95%) | Fração atribuível populacional (%) |
|---------------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Poeiras biológicas              | 55/2264 (6,4)              | 41/1079 (3,8)          | 1,6 (1,1 a 2,3)         | 16,0                               |
| Poeiras minerais                | 65/2501 (2,6)              | 31/842 (3,7)           | 1,1 (0,7 a 1,7)         | 3,9                                |
| Gases e fumos                   | 41/1888 (2,2)              | 55/1455 (3,8)          | 1,5 (1,0 a 2,2)         | 19,4                               |
| Vapores, gases, poeiras e fumos | 40/1725 (2,3)              | 56/1618 (3,5)          | 1,3 (0,9 a 2,0)         | 14,1                               |
| Herbicidas                      | 91/3269 (2,8)              | 5/74 (6,8)             | 2,0 (0,7 a 4,1)         | 2,6                                |
| Inseticidas                     | 88/3229 (2,7)              | 8/114 (7,0)            | 2,3 (1,1 a 4,2)         | 4,7                                |
| Fungicidas                      | 88/3211 (2,7)              | 8/132 (6,1)            | 1,9 (0,9 a 3,6)         | 3,9                                |
| Todos os pesticidas             | 86/3179 (2,7)              | 10/164 (6,1)           | 2,2 (1,1 a 3,8)         | 5,6                                |
| Solventes aromáticos            | 80/2796 (2,9)              | 16/547 (2,9)           | 0,9 (0,5 a 1,5)         | -                                  |
| Solventes clorados              | 83/2904 (2,9)              | 13/439 (3,0)           | 0,8 (0,5 a 1,4)         | -                                  |
| Outros solventes                | 71/2391 (3,0)              | 25/952 (2,6)           | 0,8 (0,5 a 1,3)         | -                                  |
| Metais                          | 82/2922 (2,8)              | 14/421 (3,3)           | 1,0 (0,5 a 1,6)         | -                                  |

Modelos separados para exposição, sempre baixa ou sempre elevada, a um agente em comparação com nenhuma exposição a esse agente específico. n=3343 participantes do Inquérito de Saúde Respiratória da Comunidade Europeia provenientes de 24 centros de estudo, sem DPOC e sem asma na *baseline*.

Riscos relativos ajustados para sexo, idade, fumador maços-anos, relação FEV<sub>1</sub>/FVC na *baseline* (% previsto), nível socioeconómico e *score* da desvantagem no início da vida.

**Quadro 3** Associações entre exposições ocupacionais e incidência de DPOC, estratificadas por intensidade de exposição

|                                 | Casos nos não expostos (%) | Casos nos sempre com baixa exposição (%) | Casos nos sempre com elevada exposição (%) | Risco relativo (IC 95%) sempre baixa exposição vs sem exposição | Risco relativo (IC 95%) sempre elevada exposição vs sem exposição |
|---------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Poeiras biológicas              | 55/2264 (2,4)              | 31/905 (3,4)                             | 10/174 (5,7)                               | 1,5 (1,0 a 2,2)                                                 | 2,2 (1,2 a 4,0)                                                   |
| Poeiras minerais                | 65/2501 (2,6)              | 18/554 (3,2)                             | 13/288 (4,5)                               | 1,0 (0,6 a 1,7)                                                 | 1,3 (0,7 a 2,2)                                                   |
| Gases e fumos                   | 41/1888 (2,2)              | 45/1102 (4,1)                            | 10/353 (2,8)                               | 1,6 (1,1 a 2,5)                                                 | 1,0 (0,5 a 1,9)                                                   |
| Vapores, gases, poeiras e fumos | 40/1725 (2,3)              | 35/1067 (3,3)                            | 21/551 (3,8)                               | 1,3 (0,8 a 2,0)                                                 | 1,3 (0,8 a 2,3)                                                   |
| Herbicidas                      | 91/3269 (2,8)              | 1/49 (2,0)                               | 4/25 (16,0)                                | 0,5 (0,0 a 3,0)                                                 | 2,8 (1,0 a 5,9)                                                   |
| Inseticidas                     | 88/3229 (2,7)              | 3/54 (5,6)                               | 5/60 (8,3)                                 | 0,5 (0,0 a 3,0)                                                 | 2,2 (0,8 a 4,5)                                                   |
| Fungicidas                      | 88/3211 (2,7)              | 4/72 (5,6)                               | 4/60 (6,7)                                 | 1,5 (0,5 a 3,7)                                                 | 2,0 (0,7 a 4,6)                                                   |
| Todos os pesticidas             | 86/3179 (2,7)              | 5/94 (5,3)                               | 5/70 (7,1)                                 | 2,0 (0,7 a 4,4)                                                 | 2,1 (0,8 a 4,3)                                                   |
| Solventes aromáticos            | 80/2796 (2,9)              | 14/495 (2,8)                             | 2/52 (3,8)                                 | 0,8 (0,5 a 1,4)                                                 | 1,3 (0,2 a 4,6)                                                   |
| Solventes clorados              | 83/2904 (2,9)              | 9/320 (2,8)                              | 4/119 (3,4)                                | 0,8 (0,4 a 1,6)                                                 | 0,7 (0,2 a 1,7)                                                   |
| Outros solventes                | 71/2391 (3,0)              | 22/883 (2,5)                             | 3/69 (4,3)                                 | 0,8 (0,5 a 1,2)                                                 | 1,4 (0,4 a 4,0)                                                   |
| Metais                          | 82/2922 (2,8)              | 10/287 (3,5)                             | 4/134 (3,0)                                | 1,0 (0,5 a 1,9)                                                 | 0,7 (0,2 a 1,7)                                                   |

Riscos relativos ajustados para sexo, idade, fumador maços-anos, relação FEV<sub>1</sub>/FVC na *baseline* (% previsto), nível socioeconômico e score da desvantagem no início da vida.

anos. Foi demonstrado que as poeiras biológicas afetam o declínio da função pulmonar e os sintomas respiratórios crônicos em vários estudos realizados em trabalhadores, como em agricultores, trabalhadores da indústria têxtil de algodão e marceneiros.<sup>33-36</sup> Foi igualmente demonstrada uma associação com a prevalência de DPOC num estudo transversal com base na comunidade<sup>26</sup> e, recentemente, num outro realizado na Austrália.<sup>37</sup> De acordo com o que sabemos, este é o primeiro estudo a demonstrar um efeito da exposição às poeiras biológicas sobre a incidência de DPOC de uma forma prospetiva numa coorte da população geral. Este efeito permaneceu elevado mesmo após o ajuste para outras exposições ou à exclusão de casos de asma incidente, e também exibiu alguma evidência de haver uma relação dose-resposta, ou seja, uma maior incidência de DPOC com a elevada exposição a poeiras biológicas. Como tal, o estudo é uma contribuição significativa para a base de evidências sobre o papel das poeiras biológicas na saúde respiratória.

A exposição a pesticidas também tem sido associada em vários estudos à asma e possivelmente à DPOC.<sup>37-39</sup> Mais recentemente, num estudo longitudinal com base na comunidade da Holanda, foi observada uma associação da exposição a pesticidas com o declínio acelerado da função pulmonar; essa associação foi mais marcada para os fumadores.<sup>40</sup> O nosso estudo acrescenta mais uma confirmação prospetiva de que os pesticidas aumentam a incidência de DPOC. Curiosamente, no nosso estudo, a exposição a pesticidas ocorreu nas décadas de 1990 e 2000, enquanto no estudo holandês, a exposição ocorreu principalmente antes de 1990; este facto pode indicar que as mudanças contemporâneas nos ingredientes ativos, métodos de aplicação de pesticidas e medidas de proteção individual podem ter sido insuficientes para mitigar o risco para os trabalhadores.

Por outro lado, a falta de associação entre a exposição a poeiras minerais e a incidência de DPOC pode ser explicada pela composição dos trabalhos incluídos nesta categoria (ver tabela 7 complementar *online*). Os estudos mais antigos encontraram

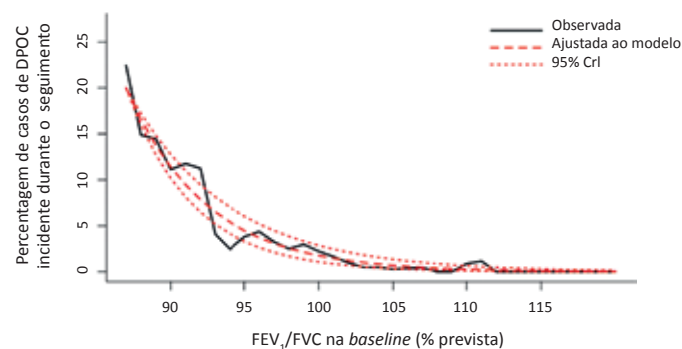
uma ligação entre a mineração (especialmente a mineração de carvão), bem como várias ocupações industriais e a DPOC. Esses trabalhos industriais e de mineração representavam uma minoria na população do nosso estudo, que foi recrutada no início dos anos 90. Em vez disso, os trabalhos mais frequentes com exposição às poeiras minerais no nosso estudo foram motoristas de pesados para os homens e produtos de limpeza para as mulheres.

Separar os efeitos de múltiplas exposições ocupacionais sobrepostas é um desafio particular. A nossa abordagem foi dupla, ou seja, comparamos cada exposição com os não expostos e, separadamente, com um grupo de comparação comum totalmente sem exposição ocupacional. A primeira escolha do comparador é a mais simples, mas inclui outras exposições ocupacionais que podem atenuar qualquer associação com a exposição em estudo. O segundo comparador (grupo totalmente não exposto) evita este problema, mas pode aumentar o potencial de confusões residuais, particularmente com relação ao NSE, já que as pessoas deste grupo (principalmente trabalhadores administrativos) provavelmente terão mais diferenças do que as que um modelo pode suportar. No entanto, no nosso caso, encontramos resultados semelhantes com ambas as abordagens. Em seguida, prosseguimos com modelos com bivariáveis e multivariáveis, ou seja, modelos que incluem mais de uma exposição ocupacional, bem como uma análise por categoria de trabalho; no entanto, esta análise requer uma grande amostra para manter a precisão nas estimativas do efeito.

As exposições ocupacionais têm sido associadas à incidência de asma e DPOC em estudos populacionais<sup>17 41</sup>; a DPOC e a asma são duas entidades patológicas diferentes, moduladas por mecanismos fisiopatológicos distintos, mas com considerável sobreposição clínica e sintomática.<sup>42</sup> Como resultado, nas nossas análises base, não excluímos os casos de asma incidente. Uma análise de sensibilidade com a exclusão dos casos de asma incidente não modificou substancialmente os resultados.

Em todos os modelos, ajustamos a relação FEV<sub>1</sub>/FVC na *baseline*, expressa em % do previsto, o que descobrimos ser um forte preditor de incidência subsequente de DPOC. Este facto não é surpreendente, uma vez que a DPOC não é um evento estocástico, mas sim o resultado de um declínio progressivo da função pulmonar abaixo de um determinado limiar. Assim, a “distância a ser percorrida” entre o FEV<sub>1</sub>/FVC na *baseline* e o limiar de LIN é fundamental, e acreditamos que deva ser ajustada em futuros estudos prospetivos de incidência da DPOC.

O estudo tem vários pontos fortes. Ser um estudo de base populacional aumenta a generalização dos achados, especialmente considerando o desenho prospetivo e o seguimento durante 20 anos, até o momento um dos mais longos. Foram recolhidas as histórias ocupacionais completas, e foi determinado um espectro completo de exposições para o período de seguimento usando um JEM ao invés de um autorrelato, o que poderia ser mais vulnerável ao viés. Desta forma, pudemos explorar o efeito de exposições específicas sobre a incidência



**Figura 3** Percentagem de casos de DPOC incidente de acordo com a % prevista de FEV<sub>1</sub>/FVC na *baseline*, observada e ajustada ao modelo. Para os casos observados, o percentual é calculado considerando os participantes com a % prevista de FEV<sub>1</sub>/FVC  $\pm$  1 ponto percentual.

da DPOC e a sua contribuição para o ônus da doença. Os fatores que podiam gerar confusão foram rigidamente controlados: incluímos ajustes para o NSE e para a função pulmonar na *baseline*, e consideramos as relações não lineares com a idade e os maços-anos de tabagismo usando termos quadráticos; sendo portanto, muito improvável a confusão residual pela intensidade do tabagismo. Estava em falta os dados de fumador ao longo da vida maços-anos em muitos fumadores atuais ou ex-fumadores da nossa população do estudo; usamos a imputação Bayesiana total para resolver este problema e obter inferência confiável, refletindo a incerteza apropriada, assumindo um erro desprezível (ver o suplemento *online*).

Por outro lado, a incidência de DPOC na nossa população do estudo foi muito menor do que a de outros estudos publicados<sup>15,43,44</sup>; a razão mais provável foi a idade ainda bastante jovem da nossa coorte na data do seguimento (idade mediana de 55 anos, faixa dos 39 aos 68 anos). Adicionalmente, o uso da espirometria de pré-broncodilatação no início do estudo para filtrar os casos de DPOC prevalentes pode ter levado à exclusão de alguns participantes com obstrução reversível ou limítrofe na *baseline*. Devido ao baixo número de casos de DPOC incidente, especialmente em não-fumadores, não podemos estratificar a nossa análise por nível de tabagismo para verificar a modificação do efeito. Pela mesma razão, várias das nossas estimativas do efeito foram caracterizadas por baixa precisão, especialmente as estratificadas por sexo e por intensidade de exposição. Adicionalmente, definimos DPOC apenas através de espirometria após broncodilatação e não com base em sintomas de bronquite crônica, o que teria aumentado a especificidade, mas limitou severamente o número de casos incidentes nesta análise. Outra limitação decorre do facto de que o *outcome* da DPOC foi avaliado apenas no final do período de seguimento, o que poderia, em teoria, ter pré-datado a exposição. No entanto, dos 56 participantes com exposição ocupacional e com DPOC incidente, a maioria já estava a trabalhar num emprego com exposição no início do seguimento ou tinha uma FEV<sub>1</sub>/FVC > LIN pré-broncodilatação no ECRHS II após terem começado a trabalhar numa ocupação com exposição. Apenas para 7/56 participantes (12,5%) não se pode negar que a DPOC possa ter ocorrido antes da exposição ocupacional. Ainda assim, é muito improvável, já que a incidência de DPOC está fortemente relacionada com a idade e porque os participantes que desenvolvem DPOC podem uma menor probabilidade de começar a trabalhar num emprego com exposição, a menos que já tenham sido anteriormente expostos.

No entanto, o facto de que alguns efeitos de exposição ocupacional (ou seja, poeiras biológicas, gases e fumos e pesticidas) terem sido observados mesmo nesta população relativamente jovem do estudo é altamente importante do ponto de vista da saúde pública. Uma grande proporção de trabalhadores tem essas exposições (49% entre os fumadores da nossa população em estudo) e sua associação com a incidência de DPOC traduz-se num número substancial de casos atribuíveis populacionais (estimados 21,0% nesta análise); Este resultado sugere que até um em cada cinco novos casos de DPOC entre pessoas de meia-idade em países ocidentais poderiam ser evitados, evitando ou controlando exposições ocupacionais em empregos atuais. O nosso estudo confirma achados anteriores sobre o papel da ocupação na carga da DPOC<sup>8</sup> e fornece fortes evidências prospetivas e estimativas quantitativas diretas para o impacto das exposições ocupacionais na incidência de DPOC. Estudos futuros devem esclarecer se esses efeitos são modificados pelo tabagismo, a sua interação com a asma e mais detalhadamente os riscos envolvidos em relação a determinadas ocupações, atividades e agentes nocivos.

#### Afiliações dos autores

<sup>1</sup>Barcelona Institute of Global Health (iSglobal), Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

<sup>3</sup>CiBer epidemiologia y Salud Pública (ciBereSP), Madrid, Spain

<sup>4</sup>Hospital del Mar Medical research institute (iMiM), Barcelona, Spain

<sup>5</sup>IRAS, University of Utrecht, Utrecht, the Netherlands

<sup>6</sup>Department of epidemiology and Social Medicine (eSoc), Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

<sup>7</sup>StatUa Statistics centre, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

<sup>8</sup>Institute and Outpatient clinic for Occupational, Social and environmental Medicine, University Hospital of Ludwig Maximilians University, Comprehensive Pneumology centre Munich, German centre for lung research, Munich, Germany

<sup>9</sup>Pulmonology Department, Galdakao Hospital, Bizkaia, Spain

<sup>10</sup>Servicio de neumología, complejo Hospitalario Universitario, Albacete, Spain

<sup>11</sup>Facultad de Medicina Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, Spain

<sup>12</sup>Respiratory Department, Hospital Universitario San Agustín, Aviles, Spain

<sup>13</sup>Respiratory and allergy clinical Unit, University Hospitalary complex, Huelva, Spain

<sup>14</sup>Université de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health research center, team ePicene, UMR 1219, Bordeaux, France

<sup>15</sup>Department of Pédiatrie, CHU de Grenoble Alpes, Grenoble, France

<sup>16</sup>Inserm, U1209, IAB, team of environmental epidemiology applied to reproduction and respiratory health, Grenoble, France

<sup>17</sup>Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

<sup>18</sup>University Hospital of Montpellier, Montpellier, France

<sup>19</sup>Sorbonne Universités, Paris, France

<sup>20</sup>Inserm UMR 1152-Equipe épidémiologie, Université Paris Diderot, Paris, France

<sup>21</sup>Department of Health Sciences, experimental and Forensic Medicine - Unit of Biostatistics and clinical epidemiology, University of Pavia, Pavia, Italy

<sup>22</sup>Department of respiratory Medicine and Sleep, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland

<sup>23</sup>Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland

<sup>24</sup>Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

<sup>25</sup>Centre for international Health, University of Bergen, Bergen, Norway

<sup>26</sup>Department of Occupational and environmental Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden

<sup>27</sup>Department of Public Health and clinical Medicine, Occupational and environmental Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden

<sup>28</sup>Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden

<sup>29</sup>Research and evaluation Office, Boston Public Health Commission, Boston, Massachusetts, USA

<sup>30</sup>Department of epidemiology and Public Health, Swiss tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland

<sup>31</sup>University of Basel, Basel, Switzerland

<sup>32</sup>Monash Centre for Occupation and environmental Health, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia

<sup>33</sup>Lung clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

<sup>34</sup>Section of Occupational and environmental Medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

<sup>35</sup>Department of Public Health, Section for environment, Occupation and Health, Danish ramazzini center, Aarhus University, Aarhus, Denmark

<sup>36</sup>National research center for the Working environment, Copenhagen, Denmark

<sup>37</sup>Unit of Occupational Medicine, University Hospital of Verona, Verona, Italy

<sup>38</sup>University of California San Francisco, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California, USA

<sup>39</sup>Population Health and Occupational Disease, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK

<sup>40</sup>MRC-PHe centre for environment and Health, Imperial College London, London, UK

**Contribuições** Ideia e desenho do estudo: TL, MK, JPZ, HK, JMA, KT, DJ. Recolha de dados: MK, HK, AEC, JMA, HB, JW, JH, DN, UI, JMMR, JAG, APV, CRS, IP, PD, BL, SV, TG, CRS, MH, BF, DN, AJM, NPH, GB, RJ, KT, TS, VS, JGA, DJ, JPZ. Análise de dados: TL, MK, JPZ. Interpretação dos dados: todos os autores. Rascunho inicial do manuscrito: TL, MK, JPZ. Revisão crítica do manuscrito para conteúdo intelectual relevante: todos os autores. Aprovação final do manuscrito para publicação: todos os autores.

**Financiamento** Apoio financeiro ao ECRHS I, para os centros locais incluídos neste estudo: Austrália: Asthma Foundation of Victoria, Allen and Hanbury's; Bélgica: Belgian Science Policy Office, National Fund for Scientific Research, Estónia: Estonian Science Foundation, donativo n.º 1088, França: Ministère de la Santé, Glaxo France, Institut Pneumologique d'Aquitaine, Contrat de Plan Etat-Région Languedoc-Roussillon, CNMAT, CNMRT (90MR/10, 91AF/6), Ministère de la Santé, RNSP, France; GSF, Alemanha: Bundesministerium für Forschung und Technologie, Itália: Ministero dell'Università edella Ricerca Scientifica e Tecnologica, CNR, Regione Veneto donativo RSF n. 381/05.93; Noruega: Norwegian Research Council project no.101422/310; Espanha: Fondo de Investigación Sanitaria (#91/0016-060-05/E, 92/0319 e #93/0393), Hospital General de Albacete, Hospital General Juan Ramón Jiménez, Dirección Regional de Salud Pública (Consejería de Sanidad del Principado de Asturias), CIRIT (1997 SGR 00079) e Servicio Andaluz de Salud; Suécia: The Swedish Medical Research Council, the Swedish Heart Lung Foundation, the Swedish Association against Asthma and Allergy; Suíça: Swiss national Science Foundation grant 4026-28099; Reino Unido: National Asthma Campaign, British Lung Foundation, Department of Health, South Thames Regional Health Authority, Apoio financeiro ao ECRHS III: Austrália: National Health & Medical Research Council, Bélgica: Antwerp South, Antwerp City: Research Foundation Flanders (FWO), donativo código G.0.410.08.N.10 (ambos os centros); Estónia: Tartu: SF0180060509 from the Estonian Ministry of Education; França: (Todos) Ministère de la Santé. Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national 2010. Bordeaux: INSERM U897 Université Bordeaux segalen, Grenoble: Comité Scientifique AGIR adom 2011. Paris: Agence Nationale de la Santé, Région Ile de France, domained'intérêt majeur (DIM); Alemanha: Erfurt: German Research Foundation HE 3294/10-1 Hamburg: German Research Foundation MA711/6-1, NO 262/7-1; Islândia: Reykjavik, The Landspítali University Hospital Research Fund, University of Iceland Research Fund, ResMedFoundation, California, USA, Orkuveita Reykjavíkur (Geothermal plant), Vegagerðin (The Icelandic Road Administration (ICERA). Itália: Todos os centros italianos foram financiados pelo Italian Ministry of Health, Chiesi Farmaceutici SpA, adicionalmente em Verona foi financiado pela Cariverona foundation, Education Ministry (MIUR). Noruega: Norwegian Research council donativo n.º 214123, Western Norway Regional Health Authorities donativo n.º 911631, Bergen Medical Research Foundation. Espanha: Fondo de Investigación Sanitaria (PS09/02457, PS09/0071609/01511) PS09/02185 PS09/03190), Servicio Andaluz de Salud, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR 1001/2010); Suécia: Todos os centros foram financiados pela The Swedish Heart and Lung Foundation, The Swedish Asthma and Allergy Association, The Swedish Association against Lung and Heart Disease. Fondo de Investigación Sanitaria (PS09/02457 Barcelona: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PS09/00716) Galdakao: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS09/01511) Huelva: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PS09/02185) and Servicio Andaluz de Salud Oviedo: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PS09/03190) Suécia: Todos os centros foram financiados pela The Swedish Heart and Lung Foundation, The Swedish Asthma and Allergy Association, The Swedish Association against Lung and Heart Disease. Swedish Research Council for health, working life and welfare (FORTE) Göteborg: Também receberam financiamento adicional do Swedish Council for Working life and Social Research. Umea também recebeu financiamento do Vasterbotten County Council ALF grant. Suíça: The Swiss National Science Foundation (donativos n.º 33CSO-134276/1, 33CSO-108796, 3247BO-104283, 3247BO-104288, 3247BO-104284, 3247-065896, 3100-059302, 3200-052720, 3200-042532, 4026-028099) The Federal office for forest, environment and landscape, The Federal Office of Public Health, The Federal Office of

Roads and Transport, the canton's government of Aargau, Basel-Stadt, Basel-Land, Geneva, Luzern, Ticino, Valais and Zürich, the Swiss Lung League, the canton's Lung League of Basel Stadt/ Basel, Landschaft, Geneva, Ticino, Valais and Zürich, SUVA, Freiwilige Akademische Gesellschaft, UBS Wealth Foundation, Talecris Biotherapeutics GmbH, Abbott Diagnostics, European Commission 018996 (GABRIEL), Wellcome Trust WT 084703MA, Reino Unido: Medical Research Council (Donativo Número 92091). Apoio também disponibilizado pelo National Institute for Health Research through the Primary Care Research Network A coordenação do ECRHS III foi financiada através do Medical Research Council (Donativo Número 92091). ISGlobal é membro do CERCA Programme/Generalitat de Catalunya. As presentes análises fazem parte do Ageing Lung Study European Cohorts (ALEC Study) ([www.alecstudy.org](http://www.alecstudy.org)), que recebeu financiamento da European Union's Horizon 2020 research and innovation programme ao abrigo do donativo No. 633212.

**Conflitos de interesses** Nenhum declarado.

**Aprovação de ética** Comissões locais para cada centro do estudo.

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

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

## REFERÊNCIAS

- Global initiative for chronic Obstructive lung Disease (GOLD). global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2017 report. 2017.
- Iozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128.
- Prince MJ, Wu F, Guo Y, et al. the burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015;385:549–62.
- Herse F, Kiljander T, Lehtimäki I. annual costs of chronic obstructive pulmonary disease in Finland during 1996–2006 and a prediction model for 2007–2030. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:15015.
- Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, et al. the natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3–10.
- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. an official American thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693–718.
- Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:557–65.
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. american thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787–97.
- Omland O, Würtz E, asen TB, et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scand J Work Environ Health* 2014;40:19–35.
- Krzyżanowski M, Jedrychowski W, Wysocki M. Factors associated with the change in ventilatory function and the development of chronic obstructive pulmonary disease in a 13-year follow-up of the cracow Study. risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1011–9.
- Seixas NS, Robins TG, Attfield MD, et al. exposure-response relationships for coal mine dust and obstructive lung disease following enactment of the Federal coal Mine Health and Safety act of 1969. *Am J Ind Med* 1992;21:715–34.
- Blanc PD, Iribarren C, Trupin I, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax* 2009;64:6–12.
- Hinazo E, Sullivan PA, Bang KM, et al. association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the third national Health and nutrition examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738–46.
- Salvi SS, Barnes PJ. chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733–43.
- Terzikhan N, Verhamme KM, Hofman A, et al. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2016;31:785–92.
- Afonso AS, Verhamme KM, Sturkenboom MC, et al. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. *Respir Med* 2011;105:1872–84.
- Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, et al. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss cohort study on air pollution and lung and heart diseases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1292–300.
- Kauffmann F, Drouot D, Iellouch J, et al. Occupational exposure and 12-year spirometric changes among Paris area workers. *Br J Ind Med* 1982;39:221–32.
- Heederik D, Kromhout H, Kromhout D, et al. relations between occupation, smoking, lung function, and incidence and mortality of chronic non-specific lung disease: the Zutphen Study. *Br J Ind Med* 1992;49:299–308.
- Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980–2012. *JAMA* 2014;311:183–92.
- Syamal G, Mazurek JM, Hendricks SA, et al. cigarette smoking trends among U.S. working adult by industry and occupation: findings from the 2004–2012 national Health interview Survey. *Nicotine Tob Res* 2015;17:599–606.
- Zock JP, Sunyer J, Kogevinas M, et al. Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults: an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1572–7.
- Sunyer J, Zock JP, Kromhout H, et al. lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1139–45.
- Burney PG, Luczynska C, Chinn S, et al. the European community respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954–60.
- Quanjer PH, Mazurek JM, 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.
- Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645–51.
- De Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32–9.
- Svane C, Sunyer J, Plana E, et al. early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14–20.
- Castaldi PJ, Demeo DL, Hersh CP, et al. impact of non-linear smoking effects on the identification of gene-by-smoking interactions in COPD genetics studies. *Thorax* 2011;66:903–9.
- Plummer M. JAGS: a program for analysis of Bayesian graphical models using gibbs sampling. Vienna, 2003:125.
- Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998;88:15–19.
- R core team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2015.
- Christiani DC, Wang X, Pan ID, et al. longitudinal changes in pulmonary function and respiratory symptoms in cotton textile workers: a 15-yr follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:847–53.
- Jacobsen GH, Schlüssen V, Schaumburg I, et al. cross-shift and longitudinal changes in FeV<sub>1</sub> among wood dust exposed workers. *Occup Environ Med* 2003;60:22–8.
- Kahraman H, Sucakli MH, Kilic T, et al. longitudinal pulmonary functional loss in cotton textile workers: a 5-year follow-up study. *Med Sci Monit* 2013;19:1176–82.
- Mandryk J, alwis KU, Hocking AD. Work-related symptoms and dose-response relationships for personal exposures and pulmonary function among woodworkers. *Am J Ind Med* 1999;35:481–90.
- Alif SM, Dharmage SC, Benke G, et al. Occupational exposure to pesticides are associated with fixed airflow obstruction in middle-age. *Thorax* 2017;72:990–7.
- Doust E, Ayres JG, Devereux G, et al. is pesticide exposure a cause of obstructive airways disease? *Eur Respir J* 2014;23:180–92.
- Negatu B, Kromhout H, Mekonnen Y, et al. Occupational pesticide exposure and respiratory health: a large-scale cross-sectional study in three commercial farming systems in Ethiopia. *Thorax* 2017;72:498.1–9.
- de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, et al. association of occupational pesticide exposure with accelerated longitudinal decline in lung function. *Am J Epidemiol* 2014;179:1323–30.
- Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ecrHS-II). *Lancet* 2007;370:336–41.
- Postma DS, Rabe KF. the asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241–9.
- Pallasaho P, Kainu A, Sovijärvi A, et al. combined effect of smoking and occupational exposure to dusts, gases or fumes on the incidence of COPD. *COPD* 2014;11:88–95.
- Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, et al. ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005;127:1544–52.



**NOVA  
FORMULAÇÃO  
COM EFEITO  
PÓS-MUCOATIVO  
SUSTENTADO<sup>(1)</sup>**



**Pulmiben<sup>®</sup>  
Lisina**  
Carbocisteína,  
lisinato mono-hidratado



**1**  
SAQUETA  
DIA\*

NA  
SEM  
SÓDIO

SEM  
LACTOSE

SEM  
AÇÚCAR

SABORA  
LARANJA

**40 saquetas**

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

<sup>(1)</sup> 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](http://www.italfarmaco.pt)

**AO ENCONTRO  
DAS NECESSIDADES  
DOS DOENTES CRÓNICOS**

# Impacto de fogões melhorados na saúde da mulher e da criança em países de baixo e médio rendimento: uma revisão sistemática e meta-análise

Megha Thakur,<sup>1,2</sup> Paulien A W Nuyts,<sup>3</sup> Esther A Boudewijns,<sup>1</sup> Javier Flores Kim,<sup>4</sup> Timor Faber,<sup>5,6</sup> Giridhara R Babu,<sup>2</sup> Onno C P van Schayck,<sup>1,4</sup> Jasper V Been<sup>4,5,7</sup>

► Material adicional é publicado apenas *online*. Para visualizar visite o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210952>)

<sup>1</sup>Care and Public Health research institute (caPHri), Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

<sup>2</sup>Public Health Foundation of India, Indian Institute of Public Health-Hyderabad, Bangalore, India

<sup>3</sup>Department of Public Health, academic Medical centre, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

<sup>4</sup>Centre of Medical Informatics, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, the University of Edinburgh, Edinburgh, UK

<sup>5</sup>Division of neonatology, Department of Paediatrics, Erasmus Mc-Sophia children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands

<sup>6</sup>Department of Public Health, Erasmus Medical centre, Rotterdam, the Netherlands

<sup>7</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Erasmus Mc-Sophia children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands

## Correspondência para

Dr Onno C P van Schayck, care and Public Health research Institute (caPHri), Maastricht University, 6200 MD Maastricht, the Netherlands; [onno.vanschayck@maastrichtuniversity.nl](mailto:onno.vanschayck@maastrichtuniversity.nl)

MT and PWN contribuíram igualmente.

Recebido a 26 de agosto de 2017  
Revisto a 7 de maio de 2018  
Aceite a 28 de maio de 2018  
Publicado primeiro *online* a 20 de junho de 2018

**Para citar:** Thakur M, Nuyts PaW, Boudewijns EA *et al.* Thorax 2018; 73:1026–1040.

## RESUMO

**Objetivos** Os fogões a biomassa melhorados podem ajudar a reduzir substancialmente a carga global de morbilidade e mortalidade devido à poluição do ar doméstico (PAD) que afeta desproporcionalmente mulheres e crianças em países de baixo e médio rendimento (PBMRS).

**Projeto** Revisão sistemática e meta-análise de estudos quasi-experimentais identificados a partir de 13 bases de dados eletrônicas (última atualização: 6 de abril de 2018), pesquisas de referências e citações e através de consulta a especialistas.

**Cenário** PBMRS.

**Participantes** Mulheres e crianças.

**Intervenções** Fogões a biomassa melhorados.

**Principais outcomes** Baixo peso à nascença (BPN), parto prematuro, mortalidade perinatal, infecções respiratórias agudas (IRAs) pediátricas e DPOC entre as mulheres.

**Resultados** Identificamos 53 estudos elegíveis, incluindo 24 que atenderam aos critérios pré-especificados do desenho. Os fogões melhorados não tiveram impacto demonstrável nas IRAs pediátricas do trato respiratório inferior (três estudos; 11.560 crianças; ratio das taxas de incidência (RTI) = 1,02 (IC 95% 0,84 a 1,24)), pneumonia grave (dois estudos; 11.061 crianças; RTI = 0,88 (IC 0,39-2,01)), BPN (um estudo; 174 bebês; OR = 0,74 (95% IC 0,33-1,66)), abortos espontâneos, natimorto e mortalidade infantil (um estudo; 1176 bebês; risco ratio (RR) = 15 % (IC 95% - 13 a 43)). Nenhum dos estudos quasi-experimentais avaliaram a prematuridade ou a DPOC. Em estudos observacionais, os fogões melhorados foram associados a uma redução significativa da DPOC entre as mulheres: dois estudos, 9757 participantes; RR = 0,74 (IC 95% 0,61 a 0,90). Foram observadas entre as mulheres reduções, na tosse (quatro estudos, 1779 participantes; RR = 0,72 (IC 95% 0,60 a 0,87)), na expetoração (quatro estudos, 1779 participantes; RR = 0,65 (IC 95% 0,52-0,80)), síbilos/dispneia (quatro estudos, 1779 participantes, RR = 0,41 (IC 95% 0,29-0,59) e na conjuntivite (três estudos, 892 participantes; RR = 0,58 (IC 95% 0,43 a 0,78)).

**Conclusão** Os fogões melhorados proporcionam redução dos sintomas respiratórios e oculares e podem reduzir o risco de DPOC entre as mulheres, mas não tiveram impacto demonstrável sobre a saúde das crianças.

**Registo** PROSPERO: CRD42016033075.

## Mensagens-chave

### Qual é a pergunta-chave?

► Enquanto se aguarda a tão necessária transição para o uso de combustíveis mais limpos, os fogões melhorados podem ajudar a reduzir a morbilidade e a mortalidade devido à poluição do ar doméstico (PAD) proveniente da combustão de biomassa, entre mulheres e crianças nos países de baixo e médio rendimento?

### Que conclusão foi alcançada?

► As meta-análises indicam que os fogões a biomassa melhorados podem diminuir os sintomas respiratórios e oculares entre as mulheres; não foi observado nenhum impacto demonstrável na saúde perinatal ou infantil.

### Porque vale a pena ler este artigo?

► Esta é a primeira meta-análise que avalia o impacto dos fogões melhorados na saúde, fornecendo informações valiosas para a definição da agenda da redução substancial da carga global de morbilidade e mortalidade devida à PAD.

## INTRODUÇÃO

O combustível sólido de biomassa é usado como fonte primária para cozinhar por mais da metade da população mundial.<sup>1-3</sup> Aproximadamente três quartos dessa utilização ocorrem em países de baixo e médio rendimento (PBMRS).<sup>1</sup> A combustão de combustíveis de biomassa resulta em poluentes como monóxido de carbono (CO) e matéria particulada (MP), criando poluição do ar doméstico (PAD) quando utilizada no interior.<sup>2</sup> A PAD resulta numa elevada carga de morbilidade e mortalidade em todo o mundo, afetando desproporcionalmente os países de baixo e médio rendimento.<sup>1-5</sup> Globalmente, estima-se que a PAD tenha causado 2,8 milhões de mortes e 85,6 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade em 2015.<sup>4</sup>

Nos países de baixo e médio rendimento, as mulheres estão tradicionalmente em casa, cuidando da casa, cozinhando e cuidando das crianças, enquanto os homens geralmente trabalham durante o dia, longe de casa. As crianças

pequenas são frequentemente carregadas nas costas pelas suas mães enquanto estas realizam tarefas domésticas no interior da habitação.<sup>36</sup> Como resultado, as mulheres e crianças pequenas estão particularmente expostas à PAD devido ao cozinhar e ao aquecimento e, portanto, correm maior risco de desenvolver condições adversas de saúde associadas à PAD.<sup>2</sup> Diversos estudos relacionaram a exposição materna à fumaça derivada da biomassa durante a gestação ao aumento do risco de morte fetal, parto prematuro, baixo peso à nascença (BPN) e outros efeitos adversos à saúde.<sup>7-9</sup> A exposição ao fumo derivado da biomassa aumenta ainda mais o risco de infeções respiratórias nas crianças e de DPOC nos adultos.<sup>37</sup> Mudar o uso de biocombustíveis para cozinhar para combustíveis mais limpos como o gás liquefeito de petróleo, a eletricidade ou a energia solar seria a solução preferida de modo reduzir a PAD e melhorar a saúde da população.<sup>3 10 11</sup> No entanto, essa transição é difícil nos países de baixo rendimento, devido à falta de infraestruturas, restrições financeiras e más condições de vida dos agregados familiares.<sup>1 10 11</sup> Como resultado, cerca de 1,8 mil milhões de pessoas ainda dependerão da biomassa sólida para cozinhar até 2040.<sup>1</sup> Portanto, é essencial que, além de facilitar a transição para opções de combustível mais limpo, outras medidas continuem a ser desenvolvidas, testadas e implementadas para reduzir a PAD resultante da atividade de cozinhar usando biomassa sólida.<sup>5</sup> Os melhoramentos dos fogões a biomassa incluem, por exemplo, adição de chaminés e utilização de melhores centros de combustão para aumentar a eficiência. Os melhoramentos do fogão a biomassa são atualmente mais rentáveis do que a mudança para combustíveis mais limpos e podem ser a única solução a curto prazo acessível para reduzir a PAD para milhares de milhões de pessoas que vivem nos PBMRs.<sup>3 11 12</sup>

Vários estudos examinaram a eficácia dos fogões a biomassa melhorados na redução da PAD e na melhoria dos resultados de saúde entre os seus utilizadores, produzindo resultados aparentemente inconsistentes.<sup>3 11 13 14</sup> Dada a substancial carga global de mortes e de doenças associadas à PAD e a contribuição significativa da combustão de biomassa - tanto atual quanto projetada - é urgentemente uma avaliação abrangente das evidências disponíveis sobre a eficácia dos melhoramentos dos fogões a biomassa em termos de benefícios para a saúde. Esta avaliação fornecerá informações essenciais para os decisores políticos, de modo a orientar a implementação de medidas que visam reduzir a carga de PAD associada à combustão de biomassa nos PBMR, onde a transição para combustíveis mais limpos ainda não é viável. Realizamos uma revisão sistemática abrangente e uma meta-análise para investigar a eficácia dos fogões melhorados na redução dos *outcomes* adversos na gravidez e dos *outcomes* adversos na saúde de mulheres e crianças, bem como a exposição à PAD.

## MÉTODOS

### Protocolo e registo

O protocolo de revisão sistemática está registado no PROSPERO (CRD42016033075) e pode ser consultado em [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42016033075](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016033075).

### Critério de elegibilidade

Seguindo as *guidelines* da *Cochrane Effective Practice and Organisation of Care* (EPOC),<sup>15</sup> incluímos estudos randomizados controlados (ERCs), estudos não randomizados controlados (ENRCs) e estudos quasi-experimentais (isto é, estudos controlados antes e depois (CAD) e estudos de séries-tempo interrompido) que estudaram os resultados do impacto de um fogão a biomassa melhorado na gravidez, na saúde das crianças e/ou das mulheres e/ou exposição à PAD. Também identificamos todos os estudos que abordaram a

### Quadro 1 Outcomes primários e secundários

|                              |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Outcomes</i> pré-natais   | <i>Outcomes</i> primários   | <p>Baixo peso à nascença (peso à nascença &lt;2500 g)</p> <p>Nascimento prematuro (nascimento antes das 37 semanas de gestação)</p> <p>Mortalidade perinatal (natimorto + mortalidade neonatal precoce)</p>                                                                                                                                                              |
|                              | <i>Outcomes</i> secundários | <p>Pequeno para a idade gestacional (peso à nascença &lt;percentil 10 para a idade gestacional)</p> <p>Natimorto</p> <p>Mortalidade neonatal precoce (morte num período de 7 dias após o nascimento)</p> <p>Mortalidade neonatal (morte num período de 28 dias após o nascimento)</p> <p>Peso ao nascer (escala contínua)</p> <p>Idade gestacional (escala contínua)</p> |
| <i>Outcomes</i> na criança   | <i>Outcome</i> primário     | Infeções respiratórias agudas (IRAs) (incluindo pneumonia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                              | <i>Outcomes</i> secundários | <p>Otite média serosa</p> <p>Sibilos / asma (incluindo agudizações)</p> <p>Conjuntivite</p> <p>Morte por doença respiratória</p> <p>Tosse crónica</p> <p><i>Outcomes</i> da função pulmonar (PFE, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC)</p> <p>Concentrações de PAD (MP<sub>2.5</sub>, MP<sub>10</sub>, CO)</p>                                                     |
| <i>Outcomes</i> nas mulheres | <i>Outcome</i> primário     | DPOC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                              | <i>Outcomes</i> secundários | <p>Tosse crónica</p> <p>Expetoração crónica</p> <p>IRAs (incluindo pneumonia)</p> <p>Sibilos / asma (incluindo agudizações)</p> <p>Morte por doença respiratória</p> <p>Conjuntivite</p> <p><i>Outcomes</i> da função pulmonar (PFE, FEV<sub>1</sub>, CVF, FEV<sub>1</sub>/CVF)</p> <p>Concentrações de PAD (MP<sub>2.5</sub>, MP<sub>10</sub>, CO)</p>                  |

CO, monóxido de carbono; PAD, poluição do ar doméstico; PFE, pico de fluxo expiratório; MP, matéria particulada.

questão em estudo que tinham um desenho longitudinal, mas não se encaixavam nos critérios da EPOC. Os estudos foram elegíveis quando foram conduzidos em países de baixo e médio rendimento e incluíam mulheres com idades compreendidas entre os 15 e os 65 anos e/ou crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 14 anos. Foram incluídos quaisquer estudos em que mais de 50% da população em estudo preencheram esses critérios de idade. A partir de estudos realizados entre a população em geral (ou seja, incluindo homens e mulheres), apenas as mulheres foram incluídas, desde que analisadas como subgrupo. Os estudos ou braços de estudos avaliando fogões que não usavam biomassa sólida não foram incluídos.

Os *outcomes* primários e secundários foram selecionados com base nas associações estabelecidas com a PAD e as suas contribuições relativas para a carga global de mortalidade e morbilidade nos períodos pré-natal, pediátrico e adulto.<sup>3 4 7-9 16-18</sup> Os *outcomes* primários e secundários na gravidez, na criança e na mulher encontram-se listados na tabela 1.

### Fontes de informação

Realizamos uma pesquisa bibliográfica sistemática e abrangente utilizando bases de dados eletrónicas: *PubMed*, *EMBASE*, *Google Scholar*, *WHO Global Health Library* (além da *MEDLINE* abrangendo o *African Index Medicus*, *LILACS*, *Index Medicus* para a região do Mediterrâneo Oriental, *Index Medicus* para a região do Sudeste Asiático, *Índice Medicus* para a região do Pacífico Ocidental, *WHO Library Database* e *Scientific Electronic Library Online*) e *Cochrane Central Register of Controlled trials* para os estudos relevantes publicados e a *WHO International Clinical Trials Registry Platform* para os estudos não publicados. As referências e citações de cada estudo elegível foram igualmente verificadas manualmente para os estudos adicionais que atendem aos nossos critérios de elegibilidade. Um especialista na área foi abordado na tentativa de identificar quaisquer estudos elegíveis adicionais.

## Pesquisa

A pesquisa inicial foi realizada a 22 de fevereiro de 2016 e foi atualizada a 6 de abril de 2018. As pesquisas eletrônicas completas para cada banco de dados são fornecidas no apêndice suplementar da web páginas 2–3. Não foram impostas restrições em relação ao idioma em que o relatório foi publicado ou data de publicação.

## Seleção do estudo

O processo de seleção consistiu em duas fases: uma seleção baseada no título e no resumo, e posteriormente uma triagem dos textos completos dos artigos para elegibilidade. Dois revisores (MT e PAWN) realizaram independentemente as pesquisas e avaliaram a elegibilidade. A seleção final foi baseada num consenso, com arbitragem por um terceiro revisor (JVB ou OCPvS), em caso de discordância.

## Processo de recolha de dados

Os dois revisores independentemente extraíram dados relevantes de estudos elegíveis (MT e PAWN para os estudos quasi-experimentais; JFK e EAB para estudos observacionais longitudinais) usando um formulário personalizada baseada no formulário de extração de dados do *Cochrane Public Health Group*.<sup>19</sup> Os dados extraídos foram verificados entre os revisores, onde qualquer discordância era resolvida através de consenso ou através de arbitragem por um terceiro revisor, se necessário (JVB ou OCPvS).

## Dados

Foi extraído um conjunto abrangente de dados, incluindo referência completa, tipo de publicação, ano de publicação, cenário (país, rural vs urbano), desenho do estudo, duração do estudo, tamanho da amostra, tipo de intervenção, tipo de controlo, tipo de participantes, *outcomes* (incluindo definição e nível/localização da medição) e tempo de seguimento.

## Risco de viés em estudos individuais

Os dois revisores avaliaram independentemente o risco de viés dos estudos individuais (MT e PAWN para estudos quasi-experimentais; JFK e EAB para estudos observacionais longitudinais) usando a *Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies*.<sup>20</sup> Qualquer discordância foi resolvida por consenso ou consultando um terceiro revisor, se necessário (JVB ou OCPvS). O risco de viés não foi usado para determinar a elegibilidade de estudos individuais a serem incluídos nesta revisão.

## Resumo

Foram extraídos os seguintes efeitos: número de participantes com *outcomes* adversos por alocação de intervenção e correspondentes ORs / risco ratio (RRs) para *outcomes* dicotômicos; média e SD e/ou mediana e IQR para *outcomes* contínuos dentro dos grupos e diferenças correspondentes entre os grupos. Sempre que possível, foram calculados ICs 95% para cada medida, se não tivessem sido fornecidos no artigo. Foram contactados os autores, se estivessem em falta dados relevantes nos relatórios.

## Análise estatística

Os principais resultados da revisão sistemática, incluindo características e principais conclusões de estudos individuais, são apresentados em forma de tabela. Quando possível, combinamos dados de estudos individuais numa meta-análise de efeitos aleatórios. Quando os autores fizeram ajustes para variáveis de confusão, selecionamos as estimativas de efeito do modelo mais ajustado apresentado. As estimativas do efeito dos ERCs agrupados foram combinadas com as dos estudos não agrupados somente quando as dos ERCs agrupados foram analisadas a nível individual, tendo o agrupamento sido contabilizado. Um estudo relatou estimativas de efeitos separados para duas

regiões<sup>21</sup>; estas foram reunidas usando uma meta-análise antes de reunir com estimativas de efeito de outros estudos. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada qualitativa e quantitativamente usando o teste  $I^2$ . Devido ao baixo número de estudos em meta-análises individuais, os resultados de  $I^2$  não foram utilizados para avaliar se a meta-análise era apropriada. O risco de viés entre os estudos foi avaliado visualmente usando gráficos de funil quando pelo menos 10 estudos estavam disponíveis para um resultado. Pré-especificamos a realização de análises de subgrupos para crianças menores de 5 anos de idade, e de acordo se os atos de cozinhar eram feitos numa divisão separada (cozinha). Numa tentativa de minimizar o risco de viés introduzido pelos desenhos dos estudos com potencial limitado para atribuir causalidade, as nossas análises primárias foram realizadas usando apenas estudos quasi-experimentais. Numa análise de sensibilidade para os *outcomes* primários, realizamos meta-análises separadas, também incluindo estudos observacionais longitudinais. Todas as análises foram feitas com o Stata SE 14.

## RESULTADOS

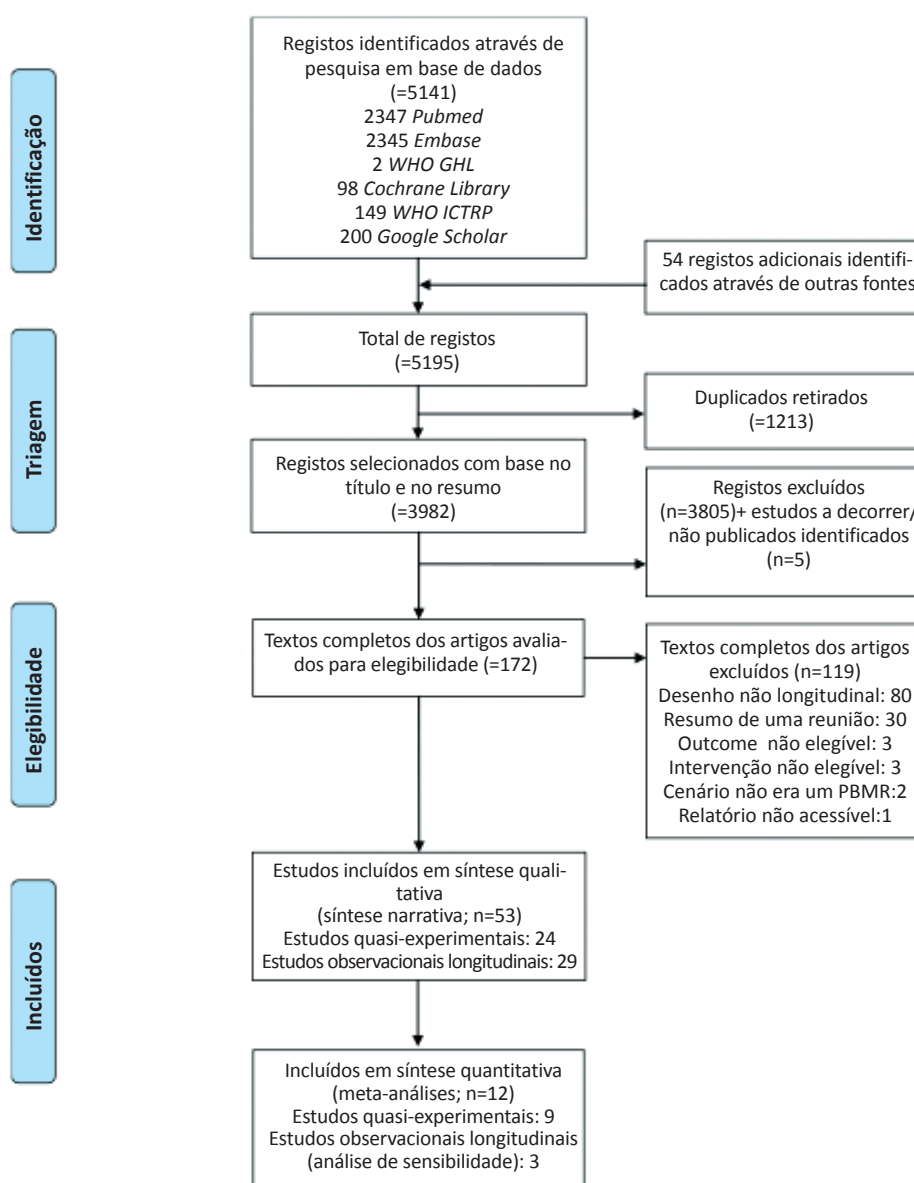
### Seleção dos estudos e características

Selecionamos 5195 registos e identificamos como elegíveis 24 estudos quasi-experimentais e 29 estudos observacionais longitudinais para inclusão na nossa revisão (figura 1). Foram identificados cinco estudos que estavam a decorrer (apêndice complementar na web, página 4). As características do estudo para estudos quasi-experimentais são fornecidas na tabela 2 e para estudos observacionais longitudinais no apêndice suplementar na web, páginas 5–14. Entre os estudos quasi-experimentais, 21 eram ERCs (seis ERCs de um grupo),<sup>22–42</sup> dois eram ENRCs<sup>21, 43</sup> e um era um estudo CAD.<sup>44</sup> Os estudos quasi-experimentais foram conduzidos em áreas rurais na Ásia, África e América: China (n = 1),<sup>44</sup> Gana (n = 2),<sup>24, 31</sup> Guatemala (n = 9),<sup>25, 28–30, 36–39, 43</sup> Índia (n = 2),<sup>26, 42</sup> Malawi (n = 2),<sup>27, 41</sup> México (n = 3),<sup>5, 31, 33</sup> Paquistão (n = 1),<sup>21</sup> Peru (n = 1),<sup>40</sup> Ruanda (n = 1)<sup>34</sup> e Senegal (n = 2).<sup>22, 23</sup> Oito relatórios descreveram achados do estudo RESPIRE realizado na Guatemala,<sup>25, 28–30, 36–39</sup> três faziam parte do mesmo ERC no México<sup>31, 33, 35</sup> e dois relatórios do Senegal descreviam os mesmos dados.<sup>22, 23</sup> Todos os estudos usaram fogões tradicionais como grupo de controlo, incluindo fogueiras ao ar livre, fogões de três pedras e de tijolo, barro ou carvão. Os melhoramentos mais comuns introduzidos nos fogões foram: melhor conservação do calor, centros otimizados de combustão e a adição de chaminés para dissipar o fumo (apêndice suplementar na página web, pág. 15–16).

Os *outcomes* ao nível da gravidez foram avaliados em dois estudos,<sup>26, 39</sup> *outcomes* na saúde das crianças em seis estudos<sup>26, 28, 36, 40, 41, 43</sup> e *outcomes* na saúde das mulheres em 16 estudos.<sup>21, 23–27, 29, 30, 32–34, 36, 38, 39, 42, 43</sup> A PAD foi avaliada ao nível individual em 14 estudos (2 realizados em crianças<sup>28, 36</sup>; 11 em mulheres<sup>24, 25, 27, 29–32, 36, 38, 39, 42</sup>; e 1 em mulheres e crianças<sup>26</sup>) e ao nível domiciliar em 5 estudos.<sup>21, 31, 34, 36, 44</sup> Os 29 estudos observacionais longitudinais incluídos nesta revisão foram realizados em ambientes rurais em toda a América Latina (11 estudos),<sup>45–55</sup> Ásia (9 estudos)<sup>56–64</sup> e África (9 estudos).<sup>65–73</sup> Vinte e dois eram estudos não controlados antes - após os estudos,<sup>45–49, 51, 53–56, 58–61, 63, 65, 66, 68–73</sup> quatro eram estudos de coorte prospectivos<sup>50, 52, 64, 67</sup> e três eram estudos de coorte retrospectivos.<sup>57, 62, 62</sup> Os detalhes adicionais sobre os estudos observacionais longitudinais são fornecidos no apêndice suplementar da web, páginas 5–14.

### Avaliação do risco de viés

Catorze estudos quasi-experimentais foram considerados como tendo um baixo risco de viés, nove tinham risco moderado e um tinha um risco elevado (apêndice suplementar da web, páginas 17–18). Entre os estudos observacionais longitudinais, o risco de viés foi elevado para 4, moderado para 19 e baixo para 6 estudos (apêndice suplementar da web, páginas 19–20).



**Figura 1** Elementos de reporte preferencial para Revisões Sistemáticas e diagrama da Meta-Análise delineando a seleção do estudo. GHL, Global Health Library; ICTRP, International Clinical Trial Registry Platform; PBMRs, países de baixo e médio rendimento.

## Impacto dos fogões melhorados nos *outcomes* primários

### Análises primárias usando estudos quasi-experimentais

Seis estudos quasi-experimentais relataram estimativas de efeito para os *outcomes* primários (tabela 3).<sup>26 35 37 39–41</sup> Todos os relevantes ERCs agrupados foram analisados a nível individual e contabilizados para o grupo; As estimativas de efeito poderiam, assim, ser combinadas com as dos ERCs a nível individual em meta-análises. Entre os *outcomes* primários, a meta-análise de estudos quasi-experimentais só foi possível para infeções respiratórias agudas pediátricas (IRAs). Não houve alteração significativa nas IRAs pediátricas do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia; três estudos, 11 560 crianças; ratio das taxas de incidência (RTI): 1,02 (IC 95% 0,84 a 1,24); figura 2A)<sup>37 40 41</sup> ou na meta-análise pneumonia grave (dois estudos, 11 061 crianças; RTI 0,88 (IC 95% 0,39 a 2,01); figura 2B).<sup>37 41</sup> Noutro estudo, os fogões melhorados diminuiriam significativamente a duração das infeções respiratórias superiores e inferiores (RTI 0,79 (IC 95% 0,70–0,89) e RTI 0,41 (IC 95% 0,21–0,80), respetivamente), com evidência de uma relação dose-resposta, sendo maior o impacto na saúde no grupo de intervenção com famílias a utilizar principalmente o fogão melhorado *versus* aqueles que co-utilizavam o fogão tradicional.

Nos estudos individuais não foi observado nenhum efeito do fogão melhorado no BPN (174 bebés; OR 0,74 (IC 95%: 0,33 a 1,66))<sup>39</sup> ou na mortalidade infantil, natimortos e abortos espontâneos (1176 bebés; variação no risco relativo (RR) 15% (IC 95% –13 a 43))<sup>26</sup>. Nenhum estudo quasi-experimental avaliou o impacto dos fogões melhorados no nascimento prematuro ou na DPOC entre as mulheres. Um estudo descreveu uma tendência de redução na ‘doença do sistema respiratório’ entre as mulheres responsáveis por cozinhar que receberam um fogão melhorado: RR 0,51 (IC 95% não reportado, P = 0,07).<sup>23</sup> Foi definido como tosse, sibilos e/ou dispneia que pode, em parte, refletir DPOC.

### Análises de sensibilidade utilizando estudos quasi-experimentais e estudos observacionais longitudinais

Consistente com as nossas análises primárias, não foi observado nenhum impacto significativo da utilização dos fogões melhorados nas IRAs pediátricas, nas análises de sensibilidade pré-especificadas incluindo achados de estudos observacionais longitudinais (figura 3A e B). Os fogões melhorados foram, no entanto, associados a uma redução significativa da DPOC entre as mulheres ao combinar dados de estudos observacionais longitudinais: dois estudos,<sup>57 64</sup> 9757 participantes; RR 0,74 (IC 95% 0,61 a 0,90; figura 3C).

Quadro 2 Características dos estudos quasi-experimentais incluídos

| Primeiro autor (ano)                        | País /cenário    | Desenho do estudo           | Participantes                                                                                                                                   | Tamanho da amostra                                                                                                                                                                                               | Período de estudo                    | Tipo de intervenção                                             | Situação de controle                                         | Outcomes                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                      |                                        |
|---------------------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                             |                  |                             |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                  |                                      |                                                                 |                                                              | Nível de avaliação do outcome                                      | Outcomes elegíveis                                                                                                                                                           | Definição de outcome                                                                                                                                                 | Seguimento                             |
| Aung <i>et al</i> <sup>42</sup> (2016)      | Índia, rural     | ERC                         | Agregados familiares com uma mulher cozinheira> 25 anos que não estava grávida no momento do recrutamento nem fumadora atualmente ou no passado | N = 187; C = 91; I = 96                                                                                                                                                                                          | Set 2011 – ago 2012                  | MDL aprovado fogão de biomassa com um único bico estilo foguete | Fogões de três pedras                                        | Agregado familiar                                                  | 24 horas de exposição a MP <sub>2,5</sub>                                                                                                                                    | Filtros de teflon de 37 mm colocados a jusante de uma turbina com um ponto de corte de diâmetro aerodinâmico de 2,5 µm ligado a uma bomba alimentada por uma bateria | 1 ano                                  |
| Bensch e Peters <sup>22</sup> (2012)        | Senegal, rural   | G-ERC (nível domiciliar)    | Famílias sem acesso prévio a fogões melhorados                                                                                                  | N = 253 agregados familiares; I = 155 agregados familiares; I = 98 agregados familiares                                                                                                                          | Nov 2009– nov 2010                   | Fogão de argila portátil a lenha / metal (Jambar)               | Fogões de três pedras; fogões tradicionais de metal a lenha  | Agregado familiar                                                  | Doença do sistema - respiratório (tosse, asma, dispnéia); problemas oculares espontâneos                                                                                     | Sintomas auto-relatados                                                                                                                                              | 1 ano                                  |
| Bensch e Peters <sup>23</sup> (2015)        | Senegal, rural   | G-ERC (nível domiciliar)    | Famílias sem acesso prévio a fogões melhorados                                                                                                  | N = 253 agregados familiares; I = 155 agregados familiares; I = 98 agregados familiares                                                                                                                          | Nov 2009 – nov 2010                  | Fogão de argila portátil a lenha / metal (Jambar)               | Fogões de três pedras e fogões tradicionais de metal a lenha | Agregado familiar; individual (mulheres responsáveis por cozinhar) | Doença do sistema respiratório (tosse, asma, dispnéia); problemas oculares                                                                                                   | Sintomas auto-relatados                                                                                                                                              | 1 ano                                  |
| Burwen e Levine <sup>24</sup> (2012)        | Gana, rural      | ERC                         | Uma mulher por agregado familiar (mais frequentemente responsável por cozinhar)                                                                 | N = 768; C = 366; I = 402                                                                                                                                                                                        | Fev - mai de 2009                    | Fogão melhorado (não especificado)                              | Fogueira com pedras em forma de Lou em forma de U            | Individual                                                         | Exposição ao CO ao cozinhar; tosse; dispnéia; dor no peito; muco excessivo                                                                                                   | CO: Tubos de difusão passiva Gastec 1 DL CO; sintomas auto-relatados                                                                                                 | 8 meses                                |
| Díaz <i>et al</i> <sup>25</sup> (2007)      | Guatemala, rural | ERC                         | Mulheres grávidas ou famílias com criança <4 meses                                                                                              | Grupo A: N = 300; C = 147; I = 153<br>Grupo B: N = 204; C = 98; I = 106                                                                                                                                          | Out 2002 – dez 2004                  | Fogão Plancha                                                   | Fogueira tradicional                                         | Individual                                                         | Dor ocular; CO expirado                                                                                                                                                      | Dor ocular avaliada através de um questionário de saúde, reavaliada a cada 6 meses; CO exalado medido com um monitor Micro Medical Micro CO                          | 12 meses (grupo A); 18 meses (grupo B) |
| Hanna <i>et al</i> <sup>26</sup> (2012)     | Índia, rural     | G-ERC (nível domiciliar)    | Critérios de elegibilidade não relatados                                                                                                        | N = 2651 agregados familiares; o primeiro 1/3 de cada aldeia recebeu fogões no início do projeto, o segundo 1/3 recebeu fogão 2 anos após a primeira vaga e os restantes agregados familiares no final do estudo | Set 2006 - mar 2007; Mai - abri 2010 | FM (ARTI)                                                       | Fogão tradicional                                            | Individual (cozinheiros primários, mulheres e crianças)            | CO exalado; função pulmonar; sintomas (tosse, expectoração, sibilos, dor ocular, pressão no peito); mortalidade infantil; natimortos e abortos espontâneos                   | CO: monitor CO Micro Medical; os sintomas e outcomes de saúde foram auto-relatados; função pulmonar medida por espirometria                                          | 4 anos                                 |
| Hartinger <i>et al</i> <sup>27</sup> (2016) | Peru, rural      | G-ERC (nível de comunidade) | Crianças entre os 6 e os 35 meses de famílias que usam combustíveis sólidos                                                                     | N = 503; C = 253; I = 250                                                                                                                                                                                        | Set 2008 - jan 2010                  | Fogão OPTIMA melhorado ventilado de combustível sólido          | Fogão tradicional não ventilado ou fogueira                  | Individual                                                         | IRA; IATRI; tosse crônica em crianças <36 meses                                                                                                                              | IRA: criança com tosse e/ou dispnéia. IATRI: criança com tosse e /ou dispnéia e elevada taxa respiratória                                                            | 12 meses                               |
| Jamali <i>et al</i> <sup>28</sup> (2017)    | Paquistão, rural | ENRC                        | Agregados familiares e uma mulher (cozinheiro principal) por agregado familiar                                                                  | Sindh: N = 292; C = 209; Eu = 83<br>Punjab: N = 313; C = 179; I = 134                                                                                                                                            | Mar - set 2014                       | Chulhas                                                         | Fogão tradicional de três pedras                             | Cozinha e individual (mulheres responsáveis por cozinhar)          | Sintomas respiratórios (pressão no peito, dispnéia, expectoração, asma, tosse); função pulmonar (PEF); sintomas oculares; 24 horas de exposição às MP <sub>2,5</sub> e ao CO | Sintomas: auto-relatados. Função pulmonar: Philips Respironics peak flow meter; MP2,5: RTI MicroPEM; CO: Monitor multigas QRAE II                                    | 3 meses                                |
| Jary <i>et al</i> <sup>27</sup> (2014)      | Malawi, rural    | ERC (estudo de viabilidade) | Mulheres não-fumadoras do distrito de Ntcheu que cozinhavam em fogões tradicionais abertos a lenha, mas queriam comprar um fogão Chitetezo      | N = 51; C = 26; I = 25                                                                                                                                                                                           | Nov - dez 2011                       | Fogão Chitetezo                                                 | Fogo tradicional aberto a lenha                              | Individual                                                         | CO exalado; tosse, muco, dispnéia, sibilos; olhos a arder/ lacrimantes                                                                                                       | MP <sub>2,5</sub> : Monitor Sidepak CO: monitores pessoais de CO Os sintomas foram auto-relatados                                                                    | 7 dias                                 |

Continua

## Quadro 2 Continuação

| Primeiro autor(ano)                               | País /cenário    | Desenho do estudo                          | Participantes                                                                                                                                                                  | Tamanho da amostra                                                                                                                                                                                    | Período de estudo   | Tipo de intervenção                      | Situação de controle  | Outcomes                                   | Nível de avaliação do outcome    | Outcomes elegíveis                                                                                                         | Definição de outcome                                                                                                                                                                                                              | Seguimento       |
|---------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Ludwinski <i>et al</i> <sup>15</sup> (2011)       | Guatemala, rural | ENRC do grupo (nível do agregado familiar) | Famílias com fogueiras ou fogões em mau estado                                                                                                                                 | N = 73 agregados familiares (477 membros);<br>C = 45 agregados familiares (284 membros);<br>I = 28 agregados familiares (193 membros)                                                                 | Ago 2008 – ago 2009 | Fogão a óleo                             | Fogueira tradicional  | Individual                                 | Individual                       | Outcomes de saúde (número de dias com tosse e irritação ocular) em mulheres e crianças                                     | Outcomes de saúde avaliados através de uma entrevista                                                                                                                                                                             | 1 ano            |
| McCracken <i>et al</i> <sup>10</sup> (2007)       | Guatemala, rural | ERC                                        | Mulheres com ≥ 38 anos a viver em agregados familiares que participam no RESPIRE                                                                                               | N = 238; C = 115; I = 123                                                                                                                                                                             | Jul 2003 – dez 2005 | Fogão Plancha                            | Fogueira              | Individual                                 | Individual                       | Exposição média a MP <sub>2.5</sub> durante 24 horas                                                                       | Medido pela bomba de amostragem de ar                                                                                                                                                                                             | 3 anos e 2 meses |
| McCracken <i>et al</i> <sup>18</sup> (2009)       | Guatemala, rural | ERC                                        | Estudo principal: 509 crianças com idades compreendidas entre 0 e os 18 meses<br>Estudo de validação: 70 crianças selecionadas aleatoriamente da população principal do estudo | Estudo principal N = 509; 1932 observações, estudo de validação N = 70, 270 observações                                                                                                               | Jan 2003 – mai 2004 | Fogão Plancha                            | Fogueira              | Individual                                 | Individual                       | Exposição ao CO durante 48 horas                                                                                           | Medido por 1 tubo DL de difusão passiva Gastec, usado pelas crianças durante períodos de 48 horas                                                                                                                                 | 1,5 anos         |
| McCracken <i>et al</i> <sup>19</sup> (2013)       | Guatemala, rural | ERC                                        | Mulheres com ≥ 38 anos a viver em agregados familiares que participam no RESPIRE                                                                                               | N = 238; C = 115; I = 123                                                                                                                                                                             | Jul 2003 – dez 2005 | Fogão Plancha                            | Fogueira              | Individual                                 | Individual                       | Exposição ao CO e às MP <sub>2.5</sub> durante 24 horas                                                                    | MP <sub>2.5</sub> : medição gravimétrica da exposição pessoal durante 24 horas usando filtro de Teflon para o CO; registo de dados eletroquímicos passivos calibrado por gás de calibração                                        | 1 ano            |
| Mortimer <i>et al</i> <sup>11</sup> (2017)        | Malawi, rural    | G-ERC (nível de comunidade)                | Famílias com ≥ 1 criança com idade ≤ 4,5 anos                                                                                                                                  | N = 10 750; C = 5350; I = 5400                                                                                                                                                                        | Dez 2013 – fev 2016 | Dois fogões alimentados a biomassa limpa | Fogueiras             | Individual                                 | Individual                       | A IMCI da OMS diagnosticou pneumonia em crianças <5 anos; A IMCI da OMS diagnosticou pneumonia severa; morte por pneumonia | Pneumonia: tosse ou dispneia e respiração ofegante; pneumonia grave; pneumonia associada a tiragem subcostal, estridor ou sinal perigo geral (incapacidade de beber ou amamentar, vômitos, convulsões, letargia ou inconsciência) | 2 anos e 2 meses |
| Piedrahita <i>et al</i> <sup>11</sup> (2017)      | Gana, rural      | G-ERC (nível domiciliar)                   | Agregados familiares que utilizam biocombustíveis como principais fontes de combustível para cozinhar; ≥ 1 criança < 5 anos e uma mulher com idade entre 18–55 anos            | N = 200; C = 50; I = 150. 50 receberam dois fogões Gyapa/ferros localmente (Gyapa/HD4012 LS)<br>50 receberam dois fogões Philips HD4012 LS (Philips/Philips), 50 receberam um de cada (Gyapa/Philips) | Nov 2013 – jan 2016 | Fogões Gyapa, fogões Philips HD4012 LS   | Fogões de três pedras | Individual (mulheres e crianças e cozinha) | Individual (mulheres e crianças) | Exposição durante 48 horas a MP <sub>2.5</sub> carbonadas                                                                  | Carbono elementar e orgânico em µg/m <sup>3</sup> medido através de coletores de amostras (mochilas para crianças, bolsas de cintura para adultos) usando filtros de quartzo                                                      | 2 anos           |
| Rojas-Rodriguez <i>et al</i> <sup>12</sup> (2011) | México, rural    | ERC                                        | Subamostra de 63 mulheres do ERC Romieu <i>et al</i> (2009) <sup>13</sup>                                                                                                      | N = 63 mulheres, C = 20, I = 43                                                                                                                                                                       | Fev 2005 – jun 2006 | Fogão Patsari                            | Fogueira              | Individual                                 | Individual                       | Exposição CO durante 8 horas                                                                                               | Monitores eletroquímicos de CO de registo contínuo de dados                                                                                                                                                                       | 10 meses         |

Continua

## Quadro 2 Continuação

| Primeiro autor (ano)                              | País / cenário   | Desenho do estudo                     | Participantes                                                                                                                                           | Tamanho da amostra                                                                   | Período de estudo   | Tipo de intervenção | Situação de controle           | Nível de avaliação do outcome | Outcomes elegíveis                                                                                                                                  | Definição de outcome                                                                                                                                                                                                                                                          | Seguimento                             |
|---------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Romieu <i>et al</i> <sup>63</sup> (2009)          | México, rural    | ERC                                   | Agregados familiares / mulheres que usam fogueiras a lenha e têm filhos <5 anos                                                                         | N = 668 agregados familiares, C = 330, I = 338                                       | Fev 2005 - jun 2006 | Fogão Patsari       | Fogueira a lenha               | Individual                    | Sintomas respiratórios (expectoração, tosse, sibilos, pressão no peito), sintomas não resp. (ardor nos olhos, olhos lacrimejantes); função pulmonar | Os sintomas clínicos foram avaliados por uma equipe de enfermeiros locais; foi realizada espirometria para determinar a função pulmonar                                                                                                                                       | 10 meses                               |
| Rosa <i>et al</i> <sup>64</sup> (2014)            | Ruanda, rural    | G-ERC (ao nível do agregado familiar) | Chefe de família > 18 anos; nenhum membro do agregado familiar era profissional de saúde                                                                | N = 566; C = 281; I = 285<br>MP <sub>2.5</sub> foi medido em N = 121; C = 61; I = 60 | 1 ano e 7 meses     | Fogão EcoZoom Dura  | Fogueiras com pedras           | Agregado familiar             | Média de exposição durante 24 horas a MP <sub>2.5</sub>                                                                                             | MP <sub>2.5</sub> : nefelômetro semicontínuo de dispersão de luz (sensor de partículas e temperatura Berkeley)                                                                                                                                                                | 5 meses                                |
| Schilman <i>et al</i> <sup>65</sup> (2015)        | México, rural    | ERC                                   | Agregados familiares que usam lenha / mulheres com crianças <4 anos, de seis comunidades rurais na região de Purepecha                                  | N = 668; C = 330; I = 338                                                            | Fev 2005 - jun 2006 | Fogão Patsari       | Fogueira a lenha               | Individual                    | Infecções resp. em crianças <5 anos                                                                                                                 | ITRI: respiração ofegante e tosse ou dispnéia nos últimos 15 dias e / ou observada pelo investigador de campo<br>ITHS: ≥2 dos seguintes sintomas: tosse, muco, congestão nasal ou secreção e dor de garganta nos últimos 15 dias e / ou observados pelo investigador de campo | 10 meses                               |
| Smith <i>et al</i> <sup>66</sup> (2010)           | Guatemala, rural | ERC                                   | Crianças que vivem em lares com fogueiras ou fogões com chaminés em 23 aldeias nas terras altas de San Marcos; as crianças estavam no útero ou ≤4 meses | N = 534; C = 265; I = 269                                                            | Out 2002 - dez 2004 | Fogão Plancha       | Fogueiras ou fogão com chaminé | Individual e cozinha          | Exposição durante 48 horas a CO                                                                                                                     | CO individual: tubos de difusão passiva GASTEC<br>CO na cozinha: HOBO/monitor de CO                                                                                                                                                                                           | Crianças até 18 meses de idade         |
| Smith <i>et al</i> <sup>67</sup> (2011)           | Guatemala, rural | ERC                                   | Famílias com uma mulher grávida ou com uma criança <4 meses                                                                                             | N = 534; C = 265; I = 269                                                            | Out 2002 - dez 2004 | Fogão Plancha       | Fogueira                       | Individual                    | Pneumonia clínica, radiológica ou avaliada pelo investigador de campo                                                                               | Pneumonia avaliada pelo investigador: criança com tosse e / ou com dispnéia, preenchendo os critérios para encaminhamento ao médico do estudo com possível IARI.                                                                                                              | Crianças até 18 meses de idade         |
| Smith-Sivertsen <i>et al</i> <sup>68</sup> (2009) | Guatemala, rural | ERC                                   | Grávidas ou famílias com criança <4 meses                                                                                                               | Grupo A: N = 300; C = 147; I = 153<br>Grupo B: N = 204; C = 98; I = 106              | Out 2002 - dez 2004 | Fogão Plancha       | Fogueira tradicional           | Individual                    | Exposição a CO durante 48 horas; sintomas pulmonares crônicos (tosse, muco, sibilos, aperto no peito); função pulmonar                              | CO: Tubos de difusão passiva CO GASTEC<br>Sintomas pulmonares crônicos avaliados através de questionário Função pulmonar: critérios ATS e espirometria                                                                                                                        | 12 meses (grupo A); 18 meses (grupo B) |
| Thompson <i>et al</i> <sup>69</sup> (2011)        | Guatemala, rural | ERC                                   | Agregados familiares que usam fogueiras a lenha para cozinhar e têm uma mulher grávida ou uma criança <4 meses                                          | N = 266; C = 120; I = 134                                                            | Out 2002 - dez 2004 | Fogão Plancha       | Fogueiras                      | Individual                    | Exposição ao CO durante 48 horas, durante a gravidez; BPN (<2500 g); Peso à nascença                                                                | CO: tubos de difusão passiva de CO colorimétricos; peso à nascença: pesado pela equipe do estudo no período de 48 horas após o nascimento                                                                                                                                     | Até que a criança nasceu               |

Continua

Quadro 2 Continuação

| Primeiro autor (ano)             | País/cenário | Desenho do estudo | Participantes                                                                                                                                                                      | Tamanho da amostra                                                                                                | Período de estudo    | Tipo de intervenção                                                                                 | Situação de controle                                                                                   | Outcomes                      |                                                                            |                                                                                                                                   |
|----------------------------------|--------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |              |                   |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                   |                      |                                                                                                     |                                                                                                        | Nível de avaliação do outcome | Outcomes elegíveis                                                         | Definição de outcome                                                                                                              |
| Zhou et al. <sup>44</sup> (2006) | China, rural | CAD               | Famílias que: (i) viviam na área > 1 ano; (ii) utilizavam canhão e/ou biomassa como principal fonte de energia; (iii) tinha um elemento feminino > 18 anos e uma criança < 14 anos | Gansu: N = 1009; C = 509; I = 500;<br>Guizhou: N = 1023; C = 523; I = 500;<br>Shaanxi: N = 1089; C = 508; I = 581 | Mar 2003 – abri 2005 | Gansu: fogão não especificado;<br>Guizhou: fogão circular ao ar;<br>Shaanxi: fogão não especificado | Gansu: fogão de tijolo barro;<br>Guizhou: fogão a carvão;<br>Shaanxi: fogão de tijolo barro a biomassa | Domicílio                     | Partículas respiráveis - 24 horas (RPM)<br>Exposição a CO durante 24 horas | RPM: ciclone de nylon equipado com um filtro de polidoretido de vinilo de 37 mm de diâmetro<br>CO: tubos de difusão a longo prazo |

As especificações dos fogões melhorados estão listadas no apêndice suplementar da web, páginas 15–16.

IATRI, infecção aguda do trato respiratório inferior; IRA, infecção respiratória aguda; ARTI, *Appropriate Rural Technology Institute*; ATS, *American Thoracic Society*; CAD, controlado antes e depois do estudo; MDL, mecanismo de desenvolvimento limpo; CO, monóxido de carbono; G-ERC, ensaio controlado randomizado de grupo; IMCI, *Integrated Management of Childhood Illness*; FMI, fogões melhorados; BPN, baixo peso à nascença; ITRI, infecção do trato respiratório inferior; ENRC, ensaio não randomizado controlado; PFE, pico de fluxo expiratório; MP, matéria particulada; ERC, ensaio clínico randomizado controlado; ITRS, infecção do trato respiratório superior

## Impacto dos fogões melhorados nos *outcomes* secundários

### Análises com base em estudos quasi-experimentais

As estimativas do efeito, feitas a partir de estudos quasi-experimentais, para os *outcomes* secundários são apresentadas no apêndice suplementar da web, páginas 21–28. As meta-análises foram possíveis para o peso à nascença (escala contínua) e sintomas respiratórios e oculares maternos. Na meta-análise, os fogões melhorados não tiveram impacto estatisticamente significativo no peso à nascença (dois estudos, 694 bebês; diferença nas médias: 82g (IC 95% –22 a 185g; figura 4A).<sup>26,39</sup> As meta-análises indicaram que, entre as mulheres, os fogões melhorados reduziram significativamente a incidência de tosse (quatro estudos<sup>21,24,27,33</sup>; 1779 participantes; RR 0,72 (IC 95% 0,60 a 0,87; figura 4B)), de expetoração (quatro estudos<sup>21,24,27,33</sup>; 1779 participantes; RR 0,65 (IC 95% 0,52–0,80); figura 4C), de sibilos/dispneia (quatro estudos<sup>21,24,27,33</sup>; 1779 participantes; RR 0,41 (IC 95% 0,29 a 0,59); figura 4D) e de conjuntivite (três estudos; 892 participantes; RR 0,58 (IC 95% 0,43 a 0,78), figura 4E).<sup>21,26,33</sup>

Outros *outcomes* secundários foram descritos apenas em estudos individuais ou de maneiras que impossibilitavam a realização da meta-análise. Num estudo, os fogões melhorados não tiveram impacto nas mortes de crianças devido a doença respiratória (RTI 0,76 (IC 95% 0,17 a 3,37)).<sup>41</sup> Em três estudos,<sup>26,40,43</sup> não foi observado nenhum impacto significativo na incidência ou duração da tosse em crianças, no entanto numa análise de subgrupo num estudo, foi observada uma redução significativa na duração da tosse entre as meninas.<sup>43</sup> Em dois relatórios do mesmo estudo, a exposição ao CO entre as crianças que moravam em domicílios com fogões melhorados foi significativamente menor em comparação com os controlos (alteração relativa nas médias geométricas: –0,52 % (95% IC –0,56 a –0,47)).<sup>28,36</sup> O impacto dos fogões melhorados na função pulmonar foi relatado em quatro estudos.<sup>21,26,33,38</sup> Num estudo o declínio do FEV<sub>1</sub> durante todo o período do estudo foi significativamente menor nas mulheres que utilizaram fogões melhorados em comparação com os controlos: diferença no declínio do FEV<sub>1</sub> 31 mL/ano (IC 95% 7 a 55).<sup>33</sup> Num outro estudo, a média do pico de fluxo expiratório melhorou significativamente entre as mulheres numa das duas comunidades onde foram introduzidos os fogões melhorados.<sup>21</sup> Ambos os estudos, que avaliaram o CO exalado em mulheres, encontraram reduções significativas destes valores com a utilização dos fogões melhorados.<sup>25,27</sup> Dois de sete estudos encontraram reduções significativas na exposição individual ao CO,<sup>36,38</sup> e um de três estudos encontrou reduções nos níveis de CO na área da cozinha.<sup>34</sup> Todos os três estudos que avaliaram os níveis de MP<sub>2,5</sub> na área da cozinha registaram reduções significativas no grupo que utilizou os fogões melhorados.<sup>21,31,34</sup> Quatro dos cinco estudos que avaliaram alterações ao nível da exposição individual à MP<sub>2,5</sub> registaram reduções significativas no grupo de intervenção.<sup>30–32,34</sup> Não foram identificados estudos que avaliassem nenhum dos outros *outcomes* secundários pré-definidos.

### Resultados de estudos longitudinais observacionais

No geral, os achados dos estudos observacionais longitudinais sugerem que fogões melhorados estão associados a reduções nos *outcomes* adversos na saúde respiratória: um estudo encontrou reduções significativas na pneumonia pediátrica e na pneumonia grave<sup>67</sup>; dois de três estudos que avaliaram doenças respiratórias crônicas encontraram reduções estatisticamente significantes entre os utilizadores de fogões melhorados<sup>57,61,64</sup>; três de seis estudos encontraram melhorias significativas na função pulmonar<sup>51–65</sup> e quatro de seis estudos encontraram reduções significativas nos sintomas respiratórios auto-relatados.<sup>58,65–67</sup> Além disso, esses estudos fornecem evidências de que os fogões melhorados reduzem os níveis da PAD: 12 de 17 estudos descobriram que os fogões melhorados estavam associados a níveis de poluentes de PM significativamente menores,<sup>46,47,49,53,54,59,62,63,69–71,73</sup> e 13 de 17 estudos identificaram reduções significativas nos níveis de CO interior entre os utilizadores de fogões melhorados.<sup>45–47,49,50,54,59,60,63,69–71,73</sup> Três em cada cinco estudos que mediram os níveis de MP<sub>2,5</sub><sup>47,49,54</sup> e 11 de 12 estudos que mediram os níveis de CO,<sup>46–50,54–56,68,71,73</sup> encontraram reduções estatisticamente significativas na exposição individual entre os utilizadores de fogões melhorados.

**Quadro 3** Outcomes primários de estudos quasi- experimentais incluídos

| Primeiro autor (ano)                                    | Eventos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Medidas do efeito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Intervenção                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Controlo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | OR / RR (IC 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Resumo dos achados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Gravidez e <i>outcomes</i> na infância                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Baixo peso à nascença (BPN)                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Thompson <i>et al</i> (2011) <sup>39</sup>              | n/N (%): 13/69 (19%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n/N (%): 26/105 (25%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | OR (IC 95%): 0,74 (0,33, 1,66)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Não houve diferença estatisticamente significativa no BPN entre crianças nascidas de mães que usaram fogões a lenha com chaminé e aqueles nascidos de mães que usaram fogueiras                                                                                                                                                                                                        |
| Mortalidade infantil, natimortos e abortos espontâneos* |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Hanna <i>et al</i> (2012) <sup>26</sup>                 | 14,7% (n/N não relatado)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 11,9% (n/N não relatado)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Alteação do risco relativo (IC 95%): 15% (-13, 43)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | O estudo não encontrou nenhum efeito da disponibilização aleatória de um fogão, na mortalidade infantil, natimortos e abortos espontâneos.                                                                                                                                                                                                                                             |
| Crianças                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Infecções respiratórias agudas (incluindo pneumonia)    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Hartinger <i>et al</i> (2016) <sup>40</sup>             | N = 248<br>Número de episódios de IRA: 831<br>Número de episódios de IATRI: 25/554 (554 episódios de IRA observados com medições da frequência respiratória)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N = 251<br>Número de episódios de IRA: 877<br>Número total de episódios de IATRI: 10/563 (563 episódios de IRA observados com medições da frequência respiratória)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Número de episódios de IRA<br>Taxa relativa (IC 95%): 0,95 (0,82, 1,10)<br>Número de episódios de IATRI<br>Taxa relativa (95% CI): 2,47 (0,84, 7,29)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | O estudo não observou redução nos episódios pediátricos de IRA e IATRI entre os utilizadores de fogões melhorados                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Mortimer <i>et al</i> (2017) <sup>41</sup>              | Número de episódios de pneumonia definidos pela IMCI na população geral com intenção de tratar: 1255/5297<br>Taxa de incidência (casos por 100 crianças-ano) (IC 95%): 15,76 (14,89, 16,63)<br>Número de episódios de pneumonia grave definidos pela IMCI na população geral com intenção de tratar: 186/5297<br>Taxa de incidência (casos por 100 crianças) (IC 95%): 2,33 (2,00, 2,67)                                                                                      | Número de episódios de pneumonia definidos pela IMCI na população geral com intenção de tratar: 1251/5246<br>Taxa de incidência (casos por 100 crianças-ano) (IC 95%): 15,58 (14,72, 16,45)<br>Número de episódios de pneumonia grave definidos pela IMCI na população geral com intenção de tratar: 145/5246<br>Taxa de incidência (casos por 100 crianças) (IC 95%): 1,80 (1,51, 2,09)                                                                                      | Pneumonia definida pela IMCI, RTI (IC 95%): 1,05 (0,93, 1,18)<br>Pneumonia grave definida pela IMCI, RTI (IC 95%): 1,30 (0,99, 1,71)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | O estudo não encontrou evidências de que uma intervenção que incluisse fogões alimentados a biomassa limpa, reduzia o risco de pneumonia em crianças pequenas.                                                                                                                                                                                                                         |
| Schillmann <i>et al</i> (2015) <sup>35</sup>            | N = 287 (prevalência não relatada)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | N = 272 (prevalência não relatada)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ITRS: utilizando principalmente fogão Patsari: OR (IC 95%): 0,84 (0,69, 1,03)<br>Uso combinado de fogões Patsari e fogões tradicionais: OR (95% CI): 0,93 (0,76, 1,18)<br>ITRI: utilizando principalmente fogões Patsari: OR (IC 95%): 0,61 (0,21, 1,81)<br>Uso combinado de fogões Patsari e fogões tradicionais: OR (95% CI): 0,88 (0,26, 2,99)                                                                                                                                                                      | Não houve impacto significativo na incidência de infecções respiratórias entre os filhos de mães que utilizavam principalmente o fogão Patsari. Houve, no entanto, uma redução na duração tanto das ITRS e das ITRIs nos utilizadores de fogões Patsari (RTI (95% CI): 0,79 (0,70, 0,89) e 0,41 (0,21, 0,80), respetivamente)                                                          |
| Smith <i>et al</i> (2011) <sup>37</sup>                 | N = 265<br>Pneumonia clínica:<br>124/15 526 crianças/semanas †<br>60/15 553 crianças/semanas ‡<br>Pneumonia radiológica:<br>41/15 558 crianças/semanas †<br>25/15 559 crianças/semanas ‡<br>RSV negativo:<br>73/15 542 crianças/semanas †<br>27/15 564 crianças/semanas ‡<br>RSV positivo:<br>43/15 556 crianças/semanas †<br>30/15 568 crianças/semanas ‡<br>Pneumonia avaliada pelo investigador de campo:<br>321/14 379 crianças/semanas †<br>26/14 719 crianças/semanas ‡ | N = 253<br>Pneumonia clínica:<br>139/14 871 crianças/semanas †<br>76/14 891 crianças/semanas ‡<br>Pneumonia radiológica:<br>44/14 886 crianças/semanas †<br>28/14 891 crianças/semanas ‡<br>RSV negativo:<br>77/14 877 crianças/semanas †<br>42/14 899 crianças/semanas ‡<br>RSV positivo:<br>43/14 879 crianças/semanas †<br>27/14 897 crianças/semanas ‡<br>Pneumonia avaliada pelo investigador de campo:<br>340/13 939 crianças/semanas †<br>45/14 310 crianças/semanas ‡ | Pneumonia clínica:<br>RTI (IC 95%): 0,78 (0,59, 1,06) †<br>RTI (IC 95%): 0,67 (0,45, 0,98) ‡<br>Pneumonia radiológica:<br>RTI (IC 95%): 0,74 (0,42, 1,15) †<br>RTI (IC 95%): 0,68 (0,36, 1,33) ‡<br>RSV negativo:<br>RTI (IC 95%): 0,79 (0,53 a 1,07) †<br>RTI (IC 95%): 0,54 (0,31 a 0,91) ‡<br>RSV positivo:<br>RTI (IC 95%): 0,76 (0,42 a 1,16) †<br>RTI (IC 95%): 0,87 (0,46 a 1,51) ‡<br>Pneumonia avaliada pelo investigador de campo:<br>RTI (IC 95%): 0,91 (0,74, 1,13) †<br>RTI (IC 95%): 0,56 (0,32, 0,97) ‡ | A implementação de fogões com chaminé não afetou significativamente a incidência de pneumonia diagnosticada pelo médico (independentemente da gravidade) para crianças menores de 18 meses. Houve, no entanto, reduções significativas de casos de pneumonia grave e de pneumonia com RSV negativo, diagnosticadas pelo investigador de campo ou pelo médico, no grupo de intervenção. |

\* Definição mais ampla que a pré-especificada (mortalidade perinatal) no protocolo.

† Todos os casos de pneumonia.

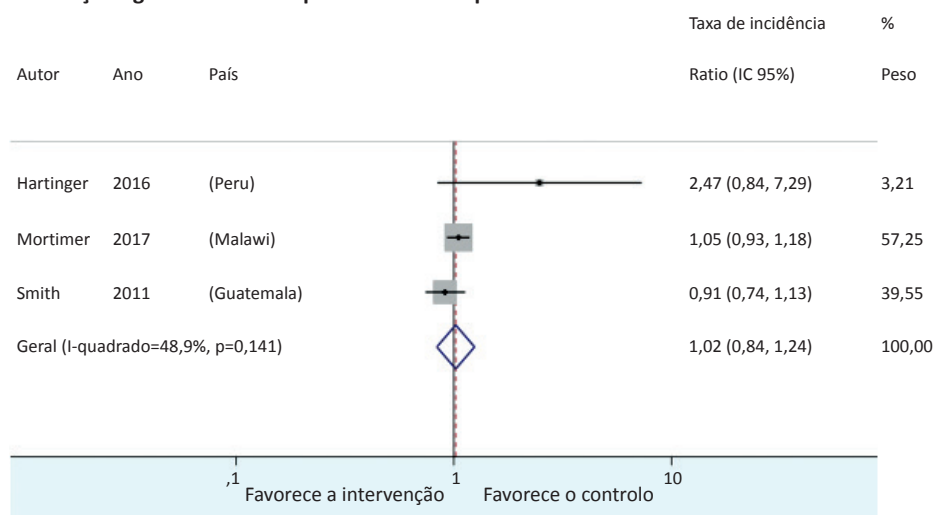
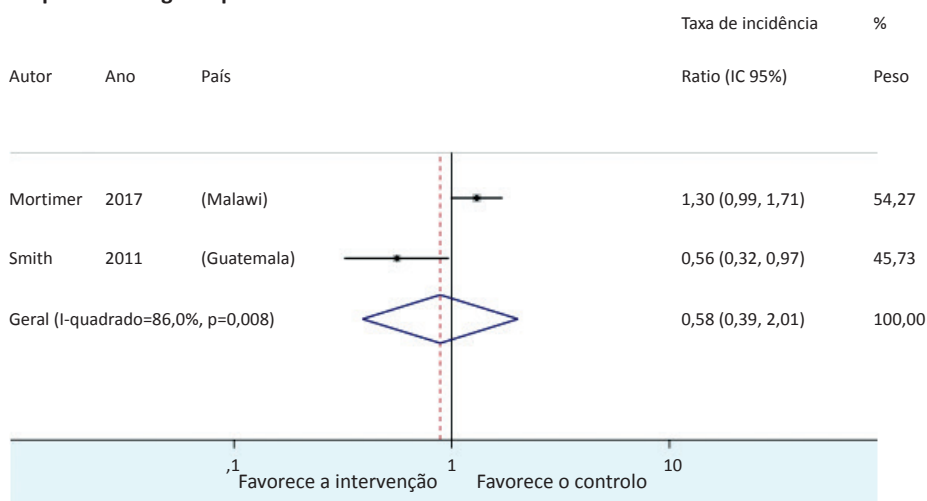
‡ Casos graves de pneumonia.

IATRI, infecção aguda do trato respiratório inferior; IRA, infecção aguda do trato respiratório; IMCI, *Integrated Management of Childhood Illness*; RTI, ratio das taxas de incidência; ITRI, infecção do trato respiratório inferior; RR, razão de risco; RSV, vírus sincicial respiratório; ITRS, infecção do trato respiratório superior.

## DISCUSSÃO

Nossa revisão sistemática fornece evidências mistas sobre o impacto dos fogões a biomassa melhorados nos *outcomes* de saúde entre mulheres e crianças nos PBMRs. Poucos estudos metodologicamente robustos avaliaram os nossos *outcomes* primários pré-especificados. As melhorias introduzidas nos fogões não tiveram impacto demonstrável nas meta-análises nos *outcomes* de saúde infantil. Nos estudos individuais, não foi obser-

vado nenhum impacto significativo sobre os efeitos adversos na gravidez, e não foram identificados estudos quasi-experimentais que avaliassem a DPOC entre as mulheres. Numa análise de sensibilidade pré-especificada, os fogões melhorados foram associados a uma redução de 26% na incidência de DPOC entre as mulheres. As meta-análises dos *outcomes* secundários entre as mulheres, mostraram ainda reduções de 28% na tosse, de 35% na expetoração, de 59% nos sibilos e de 42% na conjuntivite.

**A: infecção aguda do trato respiratório inferior pediátrica****B: pneumonia grave pediátrica**

**Figura 2** Meta-análises de *outcomes* primários. (A) Infecções agudas do trato respiratório inferior em crianças e (B) pneumonia grave em crianças.

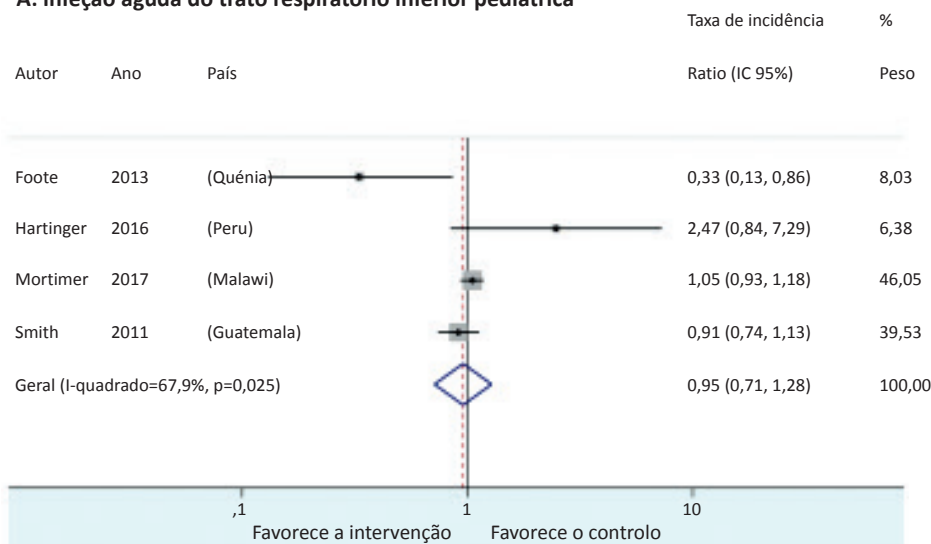
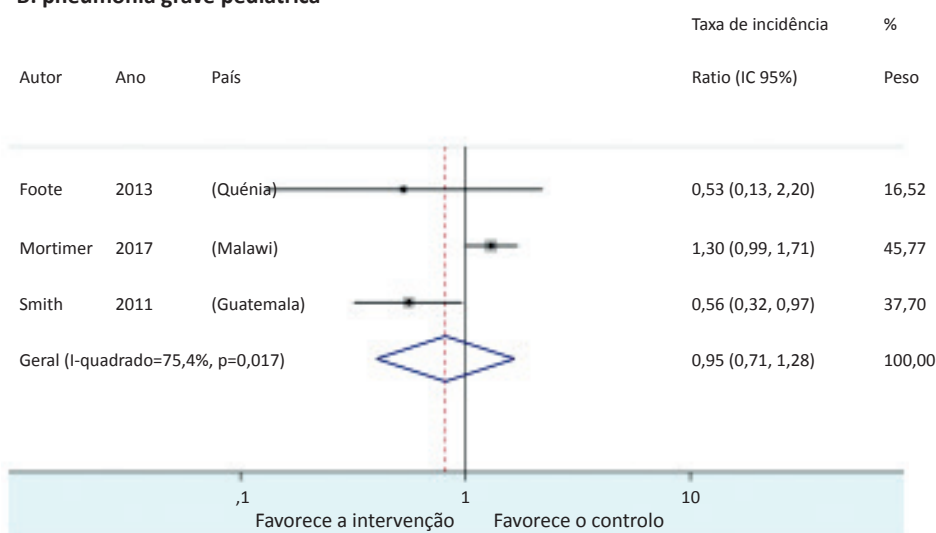
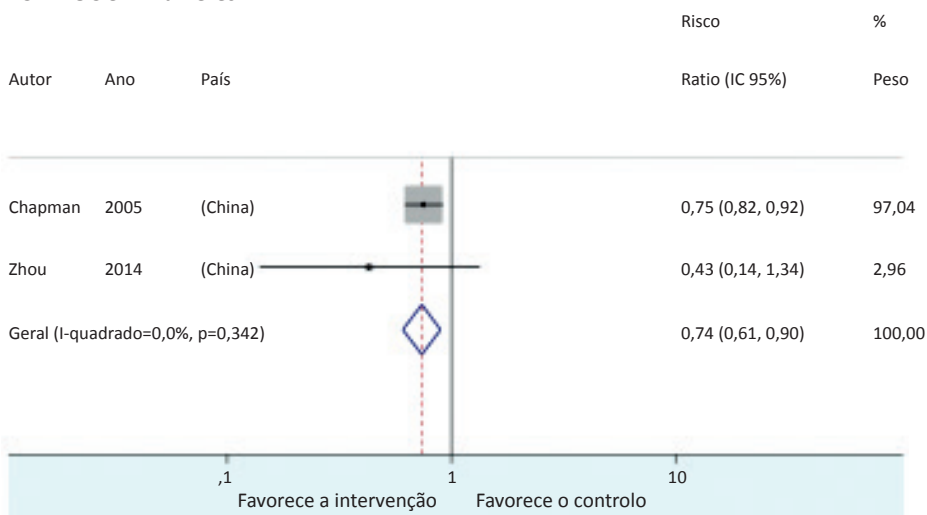
Muitos estudos mostraram que os fogões melhorados reduziram significativamente os níveis internos e a exposição a CO e a MP<sub>2,5</sub>, o que provavelmente mediou os benefícios observados na saúde. Do que sabemos, esta é a primeira meta-análise que avalia o impacto dos fogões a biomassa melhorados na saúde das mulheres e crianças nos PBMRs.<sup>5 11 13</sup> Utilizando uma estratégia de pesquisa altamente abrangente como parte de um protocolo de revisão pré-especificado, identificamos 53 estudos relevantes para nossa questão em investigação. Na nossa interpretação, concentramo-nos principalmente em evidências derivadas de estudos que utilizavam desenhos mais robustos, conforme defendido pelo grupo EPOC.<sup>15</sup> Houve uma variação considerável entre os estudos no que toca à forma como os *outcomes* foram avaliados e como foram definidos, medidos e como as estimativas do efeito foram expressas. Adicionalmente, vários relatórios incluídos são originários dos mesmos estudos, em particular muitos relatórios descrevem vários achados de um ERC de larga escala realizado na zona rural da Guatemala (RESPIRE).<sup>25 29-31 36-39</sup>

Esses aspectos restringiram eventualmente o número de estudos que poderiam ser combinados em meta-análises de *outcomes* individuais, em particular dos nossos *outcomes* primários pré-definidos. Por razões pragmáticas, por vezes combinamos em meta-análises resultados que eram ligeiramente diversos, mas que provavelmente avaliavam o mesmo conceito (por exemplo, conjuntivite e dor ocular; sibilos e/ou dispneia). A realização de meta-análises com poucos estudos é metodologicamente sólida<sup>74 75</sup>; no entanto, os resultados devem ser interpretados com cuidado e são necessários estudos adicionais - com vários já a decorrer - para

aumentar a confiança nas estimativas do efeito. Adicionalmente, deve salientar-se que os nossos *outcomes* primários pré-especificados não eram frequentemente os *outcomes* primários dos estudos individuais e, portanto, esses estudos e as meta-análises que os combinam podem ter tido limitações na avaliação do impacto real da intervenção. Em alguns estudos o tempo de seguimento foi provavelmente demasiado curto para avaliar efetivamente o impacto na saúde, enquanto que algumas vezes se observou nos estudos com seguimento a longo prazo que o impacto na saúde diminuiu, uma vez que o uso dos fogões melhorados não foi sustentado. O uso ineficaz e não-sustentado de fogões melhorados afetou os resultados de vários estudos e pode ter enviesado as conclusões tendo um resultado nulo, embora ao mesmo tempo possa argumentar-se que as conclusões refletem - até certo ponto - a situação do mundo real. Dado o baixo número de estudos que podiam ser combinados em meta-análise, não fomos capazes de avaliar a eficácia relativa dos diferentes fogões ou das melhorias introduzidas nos mesmos.

Da mesma forma, havia muito poucos estudos para permitir a realização das nossas análises de subgrupos pré-definidas por faixa etária e local onde cozinhavam. Estamos a par de duas revisões sistemáticas anteriores que avaliaram o impacto dos fogões a biomassa melhorados nos indicadores da PAD.<sup>13 14</sup> As meta-análises de uma revisão indicaram reduções significativas na exposição pessoal a MP e nas concentrações CO e MP na cozinha, mas não foram realizadas para *outcomes* em saúde.<sup>14</sup>

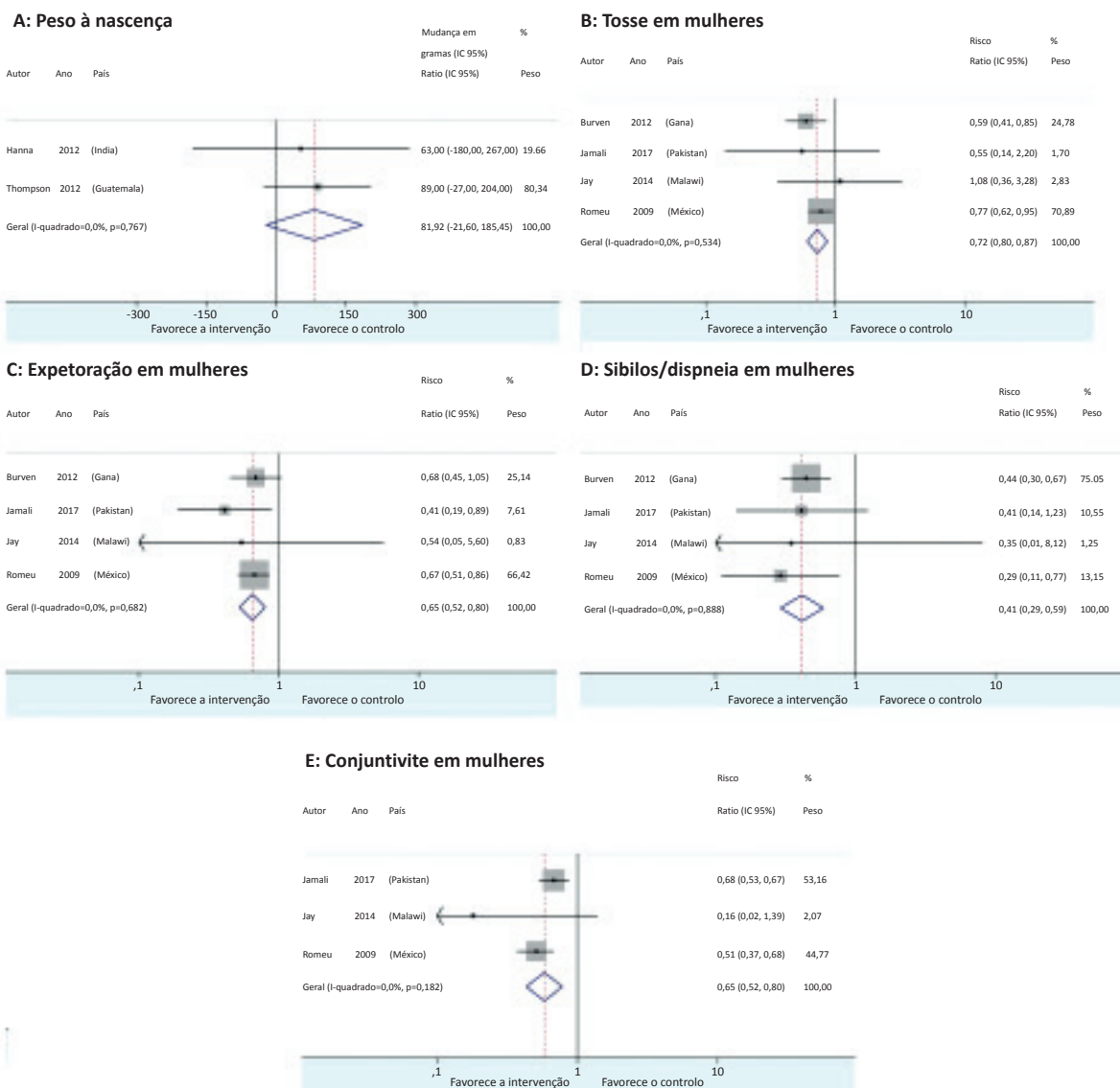
Essas melhorias na PAD estão de acordo com nossos achados da revisão sistemática, onde muitos estudos relataram resultados positivos em termos de redução da PAD. À semelhança de Thomas

**A: infecção aguda do trato respiratório inferior pediátrica****B: pneumonia grave pediátrica****C: DPOC em mulheres**

**Figura 3** Análise de sensibilidade dos *outcomes* primários. (A) Infecções agudas do trato respiratório inferior em crianças; (B) pneumonia grave em crianças e (C) DPOC em mulheres.

e colegas,<sup>13</sup> nós verificamos que as variações na localização das medições, expressão das diferenças entre grupos e a configuração do estudo impossibilitavam o agrupamento de indicadores da PAD em meta-análises. Identificamos um número maior de estudos elegíveis que avaliam o impacto na saúde dos fogões melhorados a biomassa do que as revisões anteriores, apesar de aplicarmos critérios de seleção de estudo mais restritos,<sup>13,14</sup> tornando possível pela

primeira vez a meta-análise de indicadores de saúde. Este aspecto é importante porque, ao contrário de Quansah e colegas que, com base na sua análise qualitativa, concluíram que “as atuais intervenções autônomas na poluição do ar doméstico geram pouco ou nenhum benefício para a saúde”,<sup>14</sup> as descobertas das nossas meta-análises sugerem que fogões a biomassa melhorados proporcionam alívio significativo dos sintomas, e potenciais benefícios para



**Figura 4** Meta-análises de *outcomes* secundários (A) peso à nascença (escala contínua); (B) tosse em mulheres; (C) expetoração em mulheres; (D) sibilos / dispneia em mulheres e (E) conjuntivite em mulheres.

a saúde entre as mulheres. É importante salientar que, nenhum efeito adverso foi identificado. Portanto, é necessário um trabalho contínuo para localmente desenvolver, adaptar, avaliar, implementar e aperfeiçoar programas eficazes de melhoria dos fogões em estreita colaboração com os utilizadores finais. As experiências de programas anteriores de todo o mundo geraram lições transferíveis em termos de quais são os principais facilitadores e barreiras à aceitação de fogões a biomassa melhorados e que estes devem ser tidos em consideração ao projetar programas locais.<sup>13 14 76</sup> Da mesma forma, uma compreensão clara do que permite ou impede o uso sustentado dos fogões melhorados pode ajudar a maximizar os benefícios a longo prazo para a saúde. As plataformas *online* como a “HAP Intervention Tool” permitem que os reguladores avaliem localmente os potenciais benefícios para a saúde das melhorias nos fogões, tendo em conta aspetos como aceitabilidade e uso sustentado.<sup>77</sup>

Continuam a existir várias lacunas de conhecimento no que toca à compreensão do impacto dos fogões melhorados na saúde. Enquanto muitos estudos avaliaram o seu impacto nos indicadores da PAD, são necessários mais trabalhos para quantificar os possíveis benefícios para a saúde. Adicionalmente à avaliação dos sintomas de saúde e benefícios a curto prazo, mais estudos devem investigar o impacto na saúde a longo prazo. Foram identificadas em estudos nesta revisão,<sup>57 61 64</sup> reduções significativas na DPOC e mortalidade por cancro do pulmão entre mulheres, indicando que o potencial ganho em saúde pode ser de facto substancial. Adicionalmente,

são necessários mais trabalhos para avaliar se os fogões a biomassa melhorados podem ajudar a reduzir os resultados adversos na gravidez. São necessários estudos comparativos para estudar quais os fogões de cozinha ou melhorias nos fogões (por exemplo, fogões, combustão mais eficiente) são mais eficazes, e mais estudos devem ter em conta a relação custo-efetividade. Adicionalmente, deve salientar-se que na nossa pesquisa não foi identificado nenhum estudo realizado em áreas urbanas. Até 2010, estima-se que cinco mil milhões de pessoas viverão em áreas urbanas, das quais dois mil milhões viverão em bairros pobres de PBMRs, principalmente em África e na Ásia.<sup>78</sup> Existem muitas diferenças entre ambientes rurais e urbanos, por exemplo, em relação ao local onde se cozinha (por exemplo, a possibilidades de cozinhar no exterior) e à poluição do ar ambiente. Portanto, é essencial que a lacuna de conhecimento existente sobre o potencial impacto na saúde de fogões melhorados em áreas urbanas - em particular bairros pobres - seja colmatada em pesquisas futuras.<sup>79</sup>

Do ponto de vista da saúde e do meio ambiente, seria preferível passar da utilização de combustíveis sólidos para cozinhar para combustíveis limpos ao uso de fogões melhorados com combustão de biomassa sólida.<sup>10</sup> No entanto, como apontado anteriormente, as restrições financeiras e de infra-estruturas dificultarão provavelmente a transição para opções de combustível mais limpo num futuro próximo.<sup>110</sup> Enquanto isso, os fogões melhorados podem ajudar temporariamente e reduzir custo-efetivamente alguns dos riscos à saúde associados à utilização

de biomassa para cozinhar.<sup>12</sup> O sinal consistente de redução de sintomas e o potencial benefício para a saúde observado entre as mulheres nas nossas meta-análises sugerem que, estudos futuros devem evitar do uso de grupos controle sem intervenção, pelo menos nas áreas rurais dos PBMRs. Em alternativa, sugerimos que fora do contexto urbano, onde ainda são necessários estudos randomizados, os estudos de implementação e “*upscaling*” incluindo avaliações quasi-experimentais podem ser uma abordagem mais apropriada para identificar barreiras específicas do contexto e facilitadores no desenvolvimento e implementação local culturalmente relevante e apropriada, ao avaliar e expandir os benefícios de saúde associados a populações mais amplas.

## CONCLUSÃO

Os fogões de biomassa melhorados não tiveram impacto demonstrável na saúde das crianças, mas reduziram os sintomas das vias aéreas e a conjuntivite, e potencialmente também a incidência de DPOC, entre as mulheres nos PBMRs. Considerando que bilhões de pessoas continuam a depender da combustão de biomassa para cozinhar nas próximas décadas, os fogões a biomassa melhorados podem ajudar a obter ganhos de saúde entre as mulheres nos PBMRs enquanto se aguarda a transição para o uso de combustíveis mais limpos.

**Agradecimentos** Agradecemos a Gunther Bensch, Jason Burwen, Esperanza Diaz, Daniel Pope e Rufus Edwards pela disponibilização de informações adicionais sobre os seus estudos. Agradecemos a Daan Nieboer pelo apoio estatístico.

**Contribuições** MT e PAWN realizaram pesquisas eletrônicas e seleção de estudos, extraíram dados e realizaram avaliações de risco de viés para estudos quasi-experimentais e escreveram a primeira versão do manuscrito. EAB e JFK extraíram os dados e realizaram a avaliação do risco de viés para estudos observacionais longitudinais e ajudaram na atualização das pesquisas eletrônicas e seleção de estudos. TF verificou os dados extraídos e realizou as meta-análises. GRB co-escreveu o manuscrito. O CPV e o JVB supervisionaram as diversas etapas do estudo e redação do manuscrito. Todos os autores estiveram envolvidos na conceção do estudo e na interpretação dos resultados e leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

**Financiamento** O GRB é apoiado por uma Intermediate Fellowship pela Wellcome Trust DBT India Alliance (Bolsas de Investigação Clínica e Saúde Pública). O JVB é apoiado pela bolsa da Netherlands Lung Foundation (4.2.14.063JO) e do Erasmus MC.

**Conflitos de interesses** Nenhum declarado.

**Consentimento do doente** Não foi necessário.

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

**Declaração de partilha de dados** A totalidade dos dados e os códigos estatísticos encontram-se disponíveis no autor correspondente.

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

## REFERÊNCIAS

- 1 International energy agency. World energy outlook 2016. Paris: international energy agency; 2016.
- 2 Smith KR, Bruce N, Balakrishnan K, et al. Millions dead: how do we know and what does it mean? Methods used in the comparative risk assessment of household air pollution. *Annu Rev Public Health* 2014;35:185–206.
- 3 Gordon SB, Bruce NG, Grigg J, et al. respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. *Lancet Respir Med* 2014;2:823–60.
- 4 Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. gBD 2015 risk Factors collaborators. global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1659–724.
- 5 Lee A, Adabamen Pr, Agboghorma O, et al. Household air pollution: a call to action. *Lancet Respir Med* 2015;3:e1–2.
- 6 Rehfuess E. Fuel For Life: Household Energy and Health. Geneva: World Health Organization; 2006.
- 7 Bruce N, Dherani MK, Das JK, et al. control of household air pollution for child survival: estimates for intervention impacts. *BMC Public Health* 2013;13:58.
- 8 Amegah AK, Quansah R, Jaakkola JJ. Household air pollution from solid fuel use and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *PLoS One* 2014;9:e113920.
- 9 Patelarou E, Kelly JP. indoor exposure and adverse birth outcomes related to fetal growth, miscarriage and prematurity: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:5904–33.
- 10 Watts N, Adger WN, Ayeb-Karlsson S, et al. the lancet countdown: tracking progress on health and climate change. *Lancet* 2017;389:1151–64.
- 11 Amegah AK, Jaakkola JJ. Household air pollution and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ* 2016;94:215–21.
- 12 Mehta S, Shahpar C. the health benefits of interventions to reduce indoor air pollution from solid fuel use: a cost-effectiveness analysis. *Energy for Sustainable Dev* 2004;8:53–9.
- 13 Thomas E, Wickramasinghe K, Mendis S, et al. improved stove interventions to reduce household air pollution in low and middle income countries: a descriptive systematic review. *BMC Public Health* 2015;15:5650.
- 14 Quansah R, Temple S, Ochieng CA, et al. effectiveness of interventions to reduce household air pollution and/or improve health in homes using solid fuel in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2017;103:73–90.
- 15 the Cochrane Effective Practice and Organisation of care review group. What study designs should be included in an EPOC review and what should they be called? <https://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/uploads/EPoC%20Designs%20about.pdf> (accessed 25 Jul 2017).
- 16 GBD 2015 DALYs and Hale collaborators. global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HLE), 1990–2015: a systematic analysis for the global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1603–58.
- 17 GBD 2015 Disease and injury incidence and Prevalence collaborators. global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1545–602.
- 18 GBD 2015 Mortality and causes of Death collaborators. 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.
- 19 The Cochrane Public Health group. Data extraction and assessment template. [https://ph.cochrane.org/sites/ph.cochrane.org/files/public/uploads/cPHg%20Data%20extraction%20template\\_0.docx](https://ph.cochrane.org/sites/ph.cochrane.org/files/public/uploads/cPHg%20Data%20extraction%20template_0.docx) (accessed 25 Jul 2017).
- 20 Effective Public Health Practice Project (EPHPP). Quality assessment tool for Quantitative Studies. [http://www.ephpp.ca/PDF/Quality%20assessment%20tool\\_2010\\_2.pdf](http://www.ephpp.ca/PDF/Quality%20assessment%20tool_2010_2.pdf) (accessed July 25, 2017).
- 21 Jamalati F, Fatmi Z, Shahid A, et al. evaluation of short-term health effects among rural women and reduction in household air pollution due to improved cooking stoves: quasi experimental study. *Air Qual Atmos Health* 2017;10:809–19.
- 22 Bensch G, Peters J. a recipe for Success? randomized free distribution of improved cooking stoves in Senegal. *SSRN Electronic Journal* 2012.
- 23 Bensch G, Peters J. the intensive margin of technology adoption – experimental evidence on improved cooking stoves in rural Senegal. *J Health Econ* 2015;42:44–63.
- 24 Burwen J, Levine DA. a rapid assessment randomized-controlled trial of improved cookstoves in rural Ghana. *Energy for Sustainable Development* 2012;16:328–38.
- 25 Diaz E, Smith-Sivertsen T, Pope D, et al. eye discomfort, headache and back pain among Mayan Guatemalan women taking part in a randomised stove intervention trial. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:74–9.
- 26 Hanna R, Duffo E, Greenstone M. Up in smoke: the influence of household behavior on the long-run impact of improved cooking stoves. nBer Working Paper no. 18033. 2012. [https://www.hks.harvard.edu/m-rcbg/heep/papers/hanna\\_dp41.pdf](https://www.hks.harvard.edu/m-rcbg/heep/papers/hanna_dp41.pdf) (accessed 25 July 2017).
- 27 Jary H, Kachidiku J, Banda H, et al. Feasibility of conducting a randomised controlled trial of a cookstove intervention in rural Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:240–7.
- 28 Mccracken JP, Schwartz J, Bruce N, et al. combining individual and group-level exposure information: child carbon monoxide in the Guatemala woodstove randomized control trial. *Epidemiology* 2009;20:127–36.
- 29 Mccracken JP, Schwartz J, Diaz A, et al. longitudinal relationship between personal CO and personal PM<sub>2.5</sub> among women cooking with woodfired cookstoves in Guatemala. *PLoS One* 2013;8:e55670.
- 30 Mccracken JP, Smith KR, Diaz A, et al. chimney stove intervention to reduce long-term wood smoke exposure lowers blood pressure among Guatemalan women. *Environ Health Perspect* 2007;115:996–1001.
- 31 Piedrahita R, Kanyomse E, Coffey E, et al. exposures to and origins of carbonaceous PM<sub>2.5</sub> in a cookstove intervention in northern Ghana. *Sci Total Environ* 2017;576:178–92.
- 32 Riojas-rodriguez H, Schilman A, Marron-Mares A, et al. impact of the improved patsari biomass stove on urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and carbon monoxide exposures in rural Mexican women. *Environ Health Perspect* 2011;119:1301–7.
- 33 Romieu I, Riojas-rodriguez H, Marron-Mares A, et al. improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:649–56.
- 34 Rosa G, Majorin F, Boisson S, et al. assessing the impact of water filters and improved cook stoves on drinking water quality and household air pollution: a randomised controlled trial in Rwanda. *PLoS One* 2014;9:e91011.
- 35 Schilman A, Riojas-rodriguez H, Ramirez-Sedeño K, et al. children's respiratory Health after an efficient Biomass Stove (Patsari) intervention. *Ecohealth* 2015;12:68–76.
- 36 Smith KR, Mccracken JP, Thompson I, et al. Personal child and mother carbon monoxide exposures and kitchen levels: methods and results from a randomized trial of woodfired chimney cookstoves in Guatemala (reSPire). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010;20:406–16.
- 37 Smith KR, Mccracken JP, Weber MW, et al. effect of reduction in household air pollution on childhood pneumonia in Guatemala (reSPire): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1717–26.
- 38 Smith-Sivertsen T, Diaz E, Pope D, et al. effect of reducing indoor air pollution on women's respiratory symptoms and lung function: the reSPire randomized trial, Guatemala. *Am J Epidemiol* 2009;170:211–20.
- 39 Thompson IM, Bruce N, Eskenazi B, et al. impact of reduced maternal exposures to wood smoke from an introduced chimney stove on newborn birth weight in rural Guatemala. *Environ Health Perspect* 2011;119:1489–94.
- 40 Hartinger SM, Janata CF, Hattendorf J, et al. improving household air, drinking water and hygiene in rural Peru: a community-randomized-controlled trial of an integrated environmental home-based intervention package to improve child health. *Int J Epidemiol* 2016;45:dwy242–99.
- 41 Mortimer K, Ndamala CB, Nantje AW, et al. a cleaner burning biomass-fuelled cookstove intervention to prevent pneumonia in children under 5 years old in rural Malawi (the cooking and Pneumonia Study): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:167–75.
- 42 Aung W, Jain G, Sethuraman K, et al. Health and climate-relevant pollutant concentrations from a carbon-finance approved cookstove intervention in rural India. *Environ Sci Technol* 2016;50:7228–38.
- 43 Ludwinski D, Moriarty K, Wydick B. environmental and health impacts from the introduction of improved wood stoves: evidence from a field experiment in Guatemala. *Environment, Development and Sustainability* 2011;13:657–76.
- 44 Zhou Z, Jin Y, Liu F, et al. community effectiveness of stove and health education interventions for reducing exposure to indoor air pollution from solid fuels in four Chinese provinces. *Environmental Res Lett* 2006;1:014010.
- 45 Alexander DM, Linnes J, Bolton S, et al. Ventilated cookstoves associated with improvements in respiratory health-related quality of life in rural Bolivia. *J Public Health* 2014;36:460–6.
- 46 Clark ML, Bachand AM, Heiderscheidt JM, et al. impact of a cleaner-burning cookstove intervention on blood pressure in Nicaraguan women. *Indoor Air* 2013;23:105–14.
- 47 Fitzgerald C, Aguilar-Villalobos M, Eppler AR, et al. testing the effectiveness of two improved cookstove interventions in the Santiago de Chuco Province of Peru. *Sci Total Environ* 2014;240:54–64.
- 48 Guarnieri M, Diaz E, Pope D, et al. lung Function in rural Guatemalan Women Before and after a chimney Stove intervention to reduce Wood Smoke exposure: results from the randomized exposure Study of Pollution indoors and respiratory effects and chronic respiratory effects of early childhood exposure to respirable Particulate Matter Study. *Chest* 2015;148:1184–92.
- 49 Li Z, Sjodin A, Romanoff LC, et al. evaluation of exposure reduction to indoor air pollution in stove intervention projects in Peru by urinary biomonitoring of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites. *Environ Int* 2011;37:1157–63.
- 50 Northcross A, Chowdhury Z, Mccracken J, et al. estimating personal PM<sub>2.5</sub> exposures using CO measurements in Guatemalan households cooking with wood fuel. *J Environ Monit* 2010;12:873–8.
- 51 Rennett WP, Porras Blanco RM, Muniz GB. the effects of smokeless cookstoves on peak expiratory flow rates in rural Honduras. *J Public Health* 2015;37:455–60.
- 52 Riojas-rodriguez H, Romano-Riquer P, Santos-Burgos C, et al. Household firewood use and the health of children and women of Indian communities in Chiapas, Mexico. *Int J Occup Environ Health* 2001;7:44–53.
- 53 Zuk M, Rojas I, Blanco S, et al. the impact of improved wood-burning stoves on fine particulate matter concentrations in rural Mexican homes. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17:224–32.
- 54 Cynthia AA, Edwards RD, Johnson M, et al. reduction in personal exposures to particulate matter and carbon monoxide as a result of the installation of a Patsari improved cook stove in Michoacan Mexico. *Indoor Air* 2008;18:93–105.
- 55 Eppler AR, Fitzgerald C, Dorner SC, et al. Using exhaled carbon monoxide and carboxy-hemoglobin to evaluate the effectiveness of a chimney stove model in Peru. *Int J Occup Environ Health* 2013;19:325–31.
- 56 Balakrishnan K, Sambandan S, Ghosh S, et al. Household Air Pollution exposures of Pregnant Women receiving advanced combustion cookstoves in India: implications for intervention. *Ann Glob Health* 2015;31:375–85.
- 57 Chapman RS, He X, Blair AE, et al. improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1050.
- 58 Cheng Y, Kang J, Liu F, et al. effectiveness of an indoor air Pollution (IAP) intervention on reducing IAP and improving Women's Health Status in rural areas of Gansu Province, China. *Open Journal of Air Pollution* 2015;4:26–37.
- 59 Chengappa C, Edwards R, Bajpai R, et al. impact of improved cookstoves on indoor air quality in the Bundelkhand region in India. *Energy Sustain Dev* 2007;11:33–44.
- 60 Dutta K, Shields KN, Edwards R, et al. impact of improved biomass cookstoves on indoor air quality near Pune, India. *Energy Sustain Dev* 2007;11:19–32.
- 61 Hosgood HD, Chapman R, Shen M, et al. Portable stove use is associated with lower lung cancer mortality risk in lifetime smoky coal users. *Br J Cancer* 2008;99:1934–9.
- 62 Ian Q, Chapman RS, Schreinemachers DM, et al. Household stove improvement and risk of lung cancer in Xuanwei, China. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:826–35.
- 63 Singh A, Tuladhar B, Bajracharya K, et al. assessment of effectiveness of improved cook stoves in reducing indoor air pollution and improving health in Nepal. *Energy Sustain Dev* 2012;16:406–14.
- 64 Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001621.
- 65 Critchley K, Leather K, Hughes H, et al. air quality, respiratory health and wood use for women converting from low-to-high-efficiency stoves in rural Kenya. *WIT Transactions on Ecology and the Environment* 2015;198:205–16.
- 66 Ezzati M, Kammen DM. evaluating the health benefits of transitions in household energy technologies in Kenya. *Energy Policy* 2002;30:815–26.
- 67 Foote EM, Gieraltowski L, Ayers T, et al. impact of locally-produced, ceramic cookstoves on respiratory disease in children in rural western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88:132–7.
- 68 Gitonga S, Nyaga J, Owalla H, et al. reducing indoor air pollution in rural households in Kenya. the iDg Smoke and Health project 1998–2001. <https://practicalaction.org/docs/advocacy/smoke-project-report-kenya.pdf> (accessed July 25, 2017).
- 69 Olulode O, Ana GR, Arinola GO, et al. effect of stove intervention on household air pollution and the respiratory health of women and children in rural Nigeria. *Air Qual Atmos Health* 2013;6:553–61.
- 70 Pennise D, Brant S, Abgeve SM, et al. indoor air quality impacts of an improved wood stove in Ghana and an ethanol stove in Ethiopia. *Energy Sustain Dev* 2009;13:71–6.
- 71 Pilshvili S, Loo JD, Schrag S, et al. effectiveness of six improved cookstoves in reducing Household air Pollution and their acceptability in rural Western Kenya. *PLoS One* 2016;11:e0165529.
- 72 Ochieng C, Vardoulakis S, Tonne C. Household air pollution following replacement of traditional open fire with an improved rocket type cookstove. *Sci Total Environ* 2017;580:440–7.
- 73 Yip F, Christensen B, Sircar K, et al. assessment of traditional and improved stove use on household air pollution and personal exposures in rural western Kenya. *Environ Int* 2017;99:185–91.
- 74 Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Rothstein HR. reasons or excuses for avoiding metaanalysis in forest plots. *BMJ* 2008;336:1413–5.
- 75 Borenstein M, Hedges IV, Higgins JP, et al. When does it make sense to perform a meta-analysis? Introduction to meta-analysis. New York: Wiley; 2009.
- 76 Rehfuess EA, Puzallo E, Stanistreet D, et al. enablers and barriers to large-scale uptake of improved solid fuel stoves: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2014;122:120–30.
- 77 Pillarsetti A, Mehta S, Smith KR. HaPit the Household Air Pollution intervention tool, to evaluate the health benefits and cost-effectiveness of clean cooking interventions. Broken pumps and promises. Basel: Springer; 2016.
- 78 Eze A, Oyedele O, Satterthwaite D, et al. the history, geography, and sociology of slums and the health problems of people who live in slums. *Lancet* 2017;389:547–58.
- 79 Thakur M, Boudewijns EA, Babu GR, et al. low-smoke chulha in Indian slums: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Public Health* 2017;17:454. 1040 Thakur M, et al. Thorax 2018;73:1026–1040. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210952 Thorax: first published as 10.1136/thoraxjnl-20



# Develop your research skills



## And learn how to write papers that get published

**Research to Publication is an eLearning programme for early career academics in healthcare research brought to you by BMJ.**

The full programme will offer a comprehensive set of 8 courses, comprising 52 self-study modules that will allow you to choose what to study, and to do so at your own pace.

Focused on clinical and public health research, the programme draws on the expertise of The BMJ's research editors and UCSF's academics to guide you through the entire process from designing a study to seeing it published.



Enrol today to start learning [rtop.bmj.com](http://rtop.bmj.com)



## What authors say about our submission process

*"Excellent submission process, simple and smooth"*

*"Straightforward submission process, can't think of any areas for improvement"*

## Publish your research with us

We publish over 60 peer-reviewed journals serving researchers and clinicians in many specialties including cardiology, neurology, public health, allied health and more.

One of them could be the right home for your next research paper.



Research hosted on Highwire - your paper will be easily found and accessible



Fast and streamlined submission process



Extremely competitive review and publication time



Wide international reach through our well-connected media relations team and our expert marketers



bmj.com receives 15m visits per month and 6m pageviews per month



Open Access options across our portfolio of journals, including a suite of fully Open Access titles

Visit [journals.bmj.com](http://journals.bmj.com)  
for more information on how you can submit



# Taxas de agudizações da asma e mortalidade e fatores associados no Uganda: um estudo de coorte prospectivo com a duração de 2 anos

Bruce J Kirenga,<sup>1,2</sup> Corina de Jong,<sup>3,4</sup> Levicato Mugenyi,<sup>1,5</sup> Wincelous Katagira,<sup>2</sup> Abdallah Muhofa,<sup>2</sup> Moisés R Kanya,<sup>1</sup> H Maré Boezen,<sup>6</sup> Thys van der Molen<sup>3,4</sup>

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211157>).

<sup>1</sup>Makerere University Lung Institute, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda

<sup>2</sup>Department of Medicine, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda

<sup>3</sup>GRIAC-Primary Care, Department of General Practice and Elderly Care, University of Groningen, University Medical Center Groningen (UMCG), Groningen, The Netherlands

<sup>4</sup>Groningen Research Institute for Asthma and COPD (GRIAC), University of Groningen, University Medical Center Groningen (UMCG), Groningen, The Netherlands

<sup>5</sup>Center for Statistics, Interuniversity Institute for Biostatistics, and Statistical Bioinformatics, Hasselt University (UHasselt), Groningen, The Netherlands

<sup>6</sup>Department of Epidemiology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

## Correspondência para

Dr Bruce J Kirenga, Makerere University Lung Institute, Mulago Hospital, Kampala 7072, Uganda; [brucekirenga@yahoo.co.uk](mailto:brucekirenga@yahoo.co.uk)

Recebido a 16 de outubro de 2017

Revisto a 6 de abril de 2018

Aceite a 16 de abril de 2018

Publicado primeiro online a 11 de maio de 2018



► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211718>

**Para citar:** Kirenga BJ, de Jong C, Mugenyi L, et al. Thorax 2018;73:983–985.

## RESUMO

Os dados sobre os resultados do tratamento da asma em África são limitados. 449 doentes com asma (idade 5-93 anos) no Uganda foram seguidos durante 2 anos para determinar as taxas de agudizações e mortalidade e fatores associados. Durante o seguimento, a mediana do número de agudizações por doente foi de 1 (IQR 0-5) e 17 doentes morreram (3,7%, 27,3 mortes por 1000 pessoas/ano). Considerando apenas o primeiro ano de seguimento, 59,6% dos doentes apresentaram pelo menos uma agudização, 32,4% apresentaram três ou mais agudizações. Um modelo multivariável mostrou que a probabilidade de ter pelo menos uma agudização no primeiro ano de seguimento foi menor com melhor controlo da asma na *baseline* (maior *score* no teste de controlo da asma (ACT)), com OR 0,87 (IC 95%: 0,82 a 0,93,  $P = 0,000$ ), e foi maior para os doentes que tinham tido mais agudizações no ano anterior ao do recrutamento (OR para o número *log* de agudizações 1,28, IC 95%: 1,04 a 1,57,  $P = 0,018$ ). O melhor controlo da asma (OR 0,93, IC 95%: 0,88 a 0,99,  $P = 0,021$ ) e o número de agudizações na *baseline* (OR 1,35, 95% CI: 1,11 a 1,66,  $P = 0,005$ ) também foram os únicos fatores que foram independentemente associados à ocorrência de três ou mais agudizações durante o primeiro ano de seguimento. O único fator que foi associado à mortalidade por todas as causas foi o FEV<sub>1</sub>, com um FEV<sub>1</sub> recente maior e menor mortalidade por todas as causas (OR 0,30; IC95%: 0,14 a 0,65;  $P = 0,002$ ). As taxas de agudizações da asma e mortalidade são elevadas no Uganda e estão associadas a um mau controlo da asma. Os sistemas de saúde devem ser fortalecidos para cuidar dos doentes com asma.

## ENQUADRAMENTO

As agudizações da asma e mortalidade são os piores resultados do tratamento da asma.<sup>1</sup> As agudizações da asma são responsáveis pela maior parte da morbilidade da asma, utilização de serviços de saúde, baixa qualidade de vida e precedem a maioria das mortes por asma.<sup>2</sup> Alguns doentes sofrem agudizações frequentes da asma (geralmente definidas como sofrendo pelo menos três agudizações num ano). Esses doentes foram descritos como tendo um fenótipo de asma propenso à agudização em alguma literatura<sup>3</sup> e apresentam maior risco de desfechos adversos da asma, incluindo morte. Os fatores de risco para as agudizações incluem baixo uso de corticosteroides inalados, rinite alérgica, alterações sazonais, doença gastro-esofágica, fatores

psicossociais, infeções pulmonares recorrentes, intolerância à aspirina, tabagismo, não adesão à terapêutica, obesidade e maior número de agudizações no último ano.<sup>3</sup>

Globalmente, a mortalidade por asma é estimada em 0,19/100.000 habitantes.<sup>4</sup> De acordo com uma análise recente da mortalidade por asma em 46 países, observou-se que as taxas de mortalidade por asma estavam diminuindo nos anos 90 até os anos 2000, mas recentemente estagnaram.<sup>4</sup> A taxa de mortalidade por asma foi de 0,44 mortes por 100 000 pessoas em 1993 e reduziu para 0,19 mortes por 100 000 pessoas em 2006, mas não foi observada nenhuma alteração significativa entre 2006 e 2012. Existem disparidades significativas na mortalidade por asma entre países, com os países de baixo e médio rendimento a apresentar o maior número de mortes por asma. Os fatores de risco para mortalidade por asma incluem idade mais avançada, sexo, raça africana, baixo uso de corticosteroides inalados (ICS), uso inadequado dos  $\beta$ -agonistas de longa duração (LABAs), obstrução fixa das vias aéreas (falta de reversibilidade), agudização prévia, baixo FEV<sub>1</sub> e fatores psicológicos e psicossociais.<sup>5</sup>

Os dados disponíveis sobre as agudizações e mortalidade da asma e seus preditores em África são severamente limitados. Portanto, preparamos este estudo de coorte prospectivo chamado *Uganda Registry for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (URAC) para documentar as taxas de agudizações e mortalidade da asma e seus fatores preditores no Uganda.

## MÉTODOS

O URAC é realizado nas clínicas de tórax de seis hospitais terciários no Uganda, nomeadamente no Hospital de Mulago, no Hospital de Mbarara, no Hospital de Mbale, no Hospital de Hoima, no Hospital de Arua e no Hospital de Gulu. Para a análise atual, apenas os doentes recrutados no Hospital de Mulago estão incluídos. Este estudo foi aprovado pelo Comité de Investigação e Ética do Hospital de Mulago e pelo Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia do Uganda. Todos os doentes com asma que tinham 5 anos ou mais para os quais foi disponibilizado o consentimento foram incluídos e acompanhados a cada 6 meses durante 2 anos. Usando um formulário de registo clínico padronizado (CRF), foram recolhidos os dados sociodemográficos, clínicos e pulmonares dos doentes. O controlo da asma foi medido em cada visita usando o

*Asthma Control Test* (ACT). Todos os doentes foram submetidos a espirometria de acordo com as *Guidelines da American Thoracic Society/ European Respiratory Society* (ATS/ERS) utilizando um espirometro Pneumotrac com o *software* Spirotrac V (Vitalograph Ltd, Buckingham, Reino Unido). Os parâmetros previstos foram baseados em modelos NHANES III para afro-americanos. As prescrições de medicamentos para asma foram baseadas nas *Guidelines* do GINA.

Foi calculada a mediana do número de agudizações por doente durante todo o período de seguimento de 2 anos. Foram calculadas as proporções de doentes que sofreram pelo menos uma agudização e pelo menos três agudizações durante o primeiro ano de seguimento. Os primeiros dados sobre as agudizações foram considerados para evitar o viés de memória e devido à alta taxa de atrito (32,5%) e ao facto de que menos de 50% da coorte poderia ser acompanhada até o momento. As agudizações foram definidas de acordo com as definições da ATS/ERS. A morte foi por relatos *post mortem* e autópsia verbal, e a mortalidade por todas as causas foi considerada. A incidência de morte foi calculada como o número de mortes durante o período total de seguimento dividido pelo tempo total de seguimento em anos. Os fatores associados à mortalidade por todas as causas foram analisados usando o modelo de riscos proporcionais de Cox com a idade em que se registou a morte utilizada como variável de tempo de sobrevida enquanto fatores associados a agudizações (pelo menos uma e pelo menos três agudizações por ano foram determinadas usando regressão logística).

## RESULTADOS

De 13 de agosto de 2013 a 24 de abril de 2016, 449 doentes com asma (28,3% do sexo masculino, com idade mediana de 33 anos (IQR 20–48)) foram incluídos no Registo URAC no Hospital de Mulago. As características sociodemográficas dos doentes estão apresentadas na tabela 1. No início, 32,2% dos doentes tinham asma controlada e 33,0% tinham evidência de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria (ou seja, tinham relação  $FEV_1/FVC < 0,70$ ). O tabagismo foi relatado por 12% dos doentes, HIV por 6%, história de tuberculose em 6,2%, congestão nasal em 88,2% e azia em 60,6%. Um total de 147 (32,7%) doentes estava a fazer ICS em monoterapia ou ICS/LABA no início do estudo.

## Agudizações

A proporção de doentes que sofreram pelo menos uma agudização durante o primeiro ano foi de 59,6% (268), enquanto 32,4% (133) tiveram pelo menos três agudizações no primeiro ano. No nível bivariado, sofrendo pelo menos uma agudização no primeiro ano foi associado com taxa respiratória (OR 2,58, 95% IC: 1,01–6,57,  $P = 0,047$ ), tendo usado ICS antes da visita à clínica (OR 2,93, 95% IC: 1,56 a 5,48,  $P = 0,001$ ), número de agudizações na *baseline* (OR 1,47, IC 95%: 1,21–1,79,  $P \leq 0,001$ ), *scores* do teste de controlo da asma (ACT) (OR 0,89, IC 95%: 0,85 a 0,94,  $P < 0,001$ ) e  $FEV_1$  (OR 0,56, IC 95%: 0,35 a 0,89,  $P = 0,014$ ); enquanto sofrendo três ou mais agudizações foi associado com a idade (OR 1,71, 95% CI: 1,17–2,50,  $P = 0,006$ ), número de agudizações na *baseline* (OR 1,48, 95% CI: 1,22–1,79,  $P < 0,001$ ), tendo usado ICS antes da visita à clínica (OR 1,96; IC95%: 1,14 a 3,35,  $P = 0,014$ ); taxa respiratória (OR 2,14, IC 95%: 1,04 a 4,40,  $P = 0,039$ ), *scores* do ACT (OR 0,84, IC 95%: 0,79–0,89,  $P < 0,001$ ),  $FEV_1$  (OR 0,64, IC 95%: 0,41 a 0,99,  $P = 0,044$ ), relação  $FEV_1/FVC$  (OR 0,11, IC95%: 0,03 a 0,46,  $P = 0,011$ ) e exposição à exposição do fumo proveniente de biomassa (OR 0,54; IC95%: 0,30 a 0,99;  $P = 0,048$ ).

Na análise multivariável, os únicos fatores independentemente associados com a ter pelo menos uma agudização no primeiro ano de acompanhamento foram *score* do ACT (OR 0,87, IC 95%: 0,82 a 0,93,  $P = 0,000$ ) e número de agudizações na *baseline* (OR 1,28, 95% IC: 1,04–1,77,  $P = 0,018$ ). O *score* do

**Quadro 1** Características dos doentes na *baseline*

| Característica                                 | Número | Porcentagem |
|------------------------------------------------|--------|-------------|
| Sexo masculino                                 | 127    | 28,3        |
| Faixas etárias                                 |        |             |
| <15                                            | 54     | 12,0        |
| 15–24                                          | 87     | 19,4        |
| 25–34                                          | 91     | 20,3        |
| 35–44                                          | 83     | 18,5        |
| 45–54                                          | 60     | 13,4        |
| 55–64                                          | 38     | 8,5         |
| +65                                            | 36     | 8,0         |
| Sintomas respiratórios                         |        |             |
| Tosse                                          | 379    | 84,4        |
| Expetoração                                    | 214    | 47,7        |
| Sibilo                                         | 434    | 96,7        |
| Falta de ar                                    | 436    | 97,0        |
| Alterações da função pulmonar                  |        |             |
| Relação $FEV_1/FVC < 0,70$                     | 148    | 33,0        |
| $FEV_1 \geq 80\%$ previsto                     | 211    | 47,0        |
| $FEV_1$ , 50 a 79% do previsto                 | 163    | 36,3        |
| $FEV_1$ , 30 a 49% do previsto                 | 58     | 12,9        |
| $FEV_1$ , <30% do previsto                     | 17     | 3,8         |
| Controlo da asma                               |        |             |
| Não controlada, ACT < 15                       | 126    | 28,1        |
| Parcialmente controlada, $15 \leq ACT \leq 19$ | 174    | 38,8        |
| Controlada, ACT > 19                           | 149    | 33,2        |
| Medicação                                      |        |             |
| Salbutamol inalado                             | 318    | 70,8        |
| Corticosteroides inalados                      | 83     | 18,5        |
| Inaladores combinados (esteroides, LABA)       | 64     | 14,3        |
| Modificadores de leucotrienos                  | 66     | 14,7        |
| Fatores de risco e comorbilidades              |        |             |
| História de tabagismo                          | 54     | 12,0        |
| Exposição a biomassa *                         | 390    | 86,9        |
| Já foi tratado à tuberculose                   | 28     | 6,2         |
| Seropositivo                                   | 27     | 6,0         |
| Congestão nasal ou rinite                      | 396    | 88,2        |
| Azia / irritação ácida                         | 272    | 60,6        |

\* Incluindo o uso de madeira, carvão e petróleo para cozinhar ou para a iluminação. ACT, teste de controlo da asma; LABA,  $\beta$ -agonista de longa duração; TB, tuberculose.

ACT (OR 0,93, 95% IC: 0,88 a 0,99,  $P = 0,021$ ) e o número de agudizações na *baseline* (OR 1,35, 95% IC: 1,11 a 1,66,  $P = 0,005$ ) também foram os únicos fatores independentemente associados à ocorrência de três ou mais agudizações durante o primeiro ano de seguimento.

## Mortalidade

No total, 17 doentes morreram (3,7%), 11 (64,7%) de circunstâncias consideradas relacionadas com a asma (tabela 2 suplementar *online*). A incidência de mortalidade por todas as causas foi de 27,3 por 1000 pessoas por ano, homens vs mulheres, 34,2 vs 24,6, ratio taxa de mortalidade por incidência 1,39 (0,42–4,09) e aumentou com a idade (tabela 1 suplementar *online*). Na análise bivariada, a mortalidade por todas as causas foi associada ao  $FEV_1$  e à CVF (risco ratio ajustado 0,30; 0,14–0,65,  $P = 0,002$ ; e 0,28; 0,12–0,68,  $P = 0,005$ ) respetivamente, enquanto história de tratamento da tuberculose (RR ajustado 3,10, 1,00–9,65,  $P = 0,051$ ) e uso de ervas (RR ajustado 3,86, 0,99–15,04,  $P = 0,052$ ) foram associados com maior mortalidade, mas apenas como uma tendência (tabela 2). Na análise multivariável, apenas o  $FEV_1$  permaneceu independentemente associado à mortalidade por todas as causas (RR 0,30, IC 95%: 0,14 a 0,65,  $P = 0,002$ ).

## DISCUSSÃO

O nosso estudo mostrou que 59,6% dos doentes com asma sofrem pelo menos uma agudização num ano, 32,4% sofrem pelo menos três agudizações num ano e a taxa de mortalidade por todas as causas é de 3,7% (27,3 por 1000 pessoas/ano).

**Quadro 2** Fatores associados às agudizações e todas as causas de mortalidade na análise multivariável

| Fator                               | OR (IC 95%)        | Valores de P |
|-------------------------------------|--------------------|--------------|
| Pelo menos uma agudização/ano       |                    |              |
| Score ACT                           | 0,87 (0,82 a 0,93) | 0,000        |
| Número de agudizações na baseline * | 1,28 (1,04 a 1,57) | 0,018        |
| Pelo menos três agudizações/ano     |                    |              |
| Score ACT                           | 0,93 (0,88 a 0,99) | 0,021        |
| Número de agudizações na baseline * | 1,35 (1,11 a 1,66) | 0,005        |
| Mortalidade por todas as causas     |                    |              |
| FEV <sub>1</sub> recente *          | 0,30 (0,14 a 0,65) | 0,002        |

\* Log transformado por causa da assimetria, a interpretação deve ser feita na escala log. Nota: a análise considera apenas o primeiro ano de seguimento.

ACT, Teste de Controle da Asma.

As agudizações foram menos prováveis com melhor controle da asma na *baseline* e mais prováveis com maior número de agudizações na *baseline*. A mortalidade foi menor com maior FEV<sub>1</sub> recente. As taxas de agudizações e mortalidade observadas neste estudo são muito mais altas do que as taxas observadas em cenários desenvolvidos e superiores em 1% à taxa de mortalidade de asma para o Uganda relatada no relatório *Global Burden of Disease*.<sup>4-8</sup> Por exemplo, De Marco *et al*, relataram uma taxa de incidência de mortalidade de apenas 1,1/1000 pessoas/ano numa coorte de jovens adultos italianos (20-44 anos) seguidos durante 7 anos.<sup>7</sup> Embora os 27,3/1000 pessoas/ano encontrados na nossa coorte pudessem ser porque reportamos todas as causas de mortalidade, enquanto o estudo De Marco relatou mortalidade específica por asma, a taxa de mortalidade 27 vezes maior observada neste estudo indica que as taxas de mortalidade por asma em Uganda são muito altas. As associações entre agudizações e mortalidade com controle da asma, número de agudizações na *baseline* e FEV<sub>1</sub> foram anteriormente relatadas.<sup>5-7</sup> Tanto o ACT como o FEV<sub>1</sub> são medidas de controle da asma; o ACT usa sintomas, uso de medicação e limitação no trabalho para avaliar o controle da asma, enquanto o FEV<sub>1</sub> é uma medida objetiva da gravidade da obstrução ao fluxo aéreo, um componente do controle da asma. Portanto, os resultados sombrios do tratamento da asma neste estudo são provavelmente um reflexo da asma não controlada devido ao acesso limitado ao tratamento da asma no nosso meio. As taxas mais altas também podem ser relacionadas com a raça, uma vez que a raça africana foi

associada a asma mais grave.<sup>9</sup> A falta de uso de medicamentos recomendados para asma, particularmente ICS nesta coorte, exige esforços para aumentar a disponibilidade e acessibilidade à medicação para a asma. Tem sido relatado que o aumento do acesso a medicamentos resulta em melhores resultados do tratamento da asma em alguns cenários, como foi o caso do Brasil, onde as hospitalizações foram significativamente reduzidas com o aumento do acesso aos medicamentos.<sup>10</sup>

Em conclusão, as taxas de agudizações da asma e mortalidade observadas neste estudo são muito altas e exigem o fortalecimento dos sistemas de saúde para melhorar os cuidados com os doentes com asma no Uganda.

**Agradecimentos** Os autores desejam agradecer aos doentes que participaram no estudo. Agradecemos especificamente ao Sr. Rogers Sekibira, que geriu os dados. Agradecemos aos enfermeiros do estudo, administradores e gestores do Hospital de Mulago e da Universidade Makerere por facilitarem diferentes aspectos do estudo. Finalmente, agradecemos ao Wide spectrum Uganda pelo financiamento do piloto Uganda Registry for Asthma and COPD (URAC), que constituiu a base para a obtenção do financiamento da GSK Trust In Science Africa.

**Colaboradores** BJK concebeu a ideia do projeto e escreveu a proposta inicial. TvdM, MRK e HMB aconselharam criticamente a redação da proposta. CdJ e LM suportaram a análise de dados. WK e AM realizaram revisões clínicas dos doentes. Todos os autores reviram criticamente e contribuíram para a redação do manuscrito.

**Financiamento** Este estudo foi financiado pelo GSK Projeto Trust In Science Africa.

**Conflito de interesses** Nenhum declarado.

**Consentimento dos doentes** Não necessário.

**Aprovação ética** Comitê de Investigação e Ética do Hospital de Mulago.

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

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

## REFERÊNCIAS

1. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. cited 25 Jun 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-forasthma-management-and-prevention/>
2. Lane S, Molina J, Plusa T. An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations (COAX). *Respir Med* 2006;100:434–50.
3. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy* 2009;39:193–202.
4. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *The Lancet* 2017;390:935–45.
5. Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 2013;143:1649–55.
6. Schatz M, Meckley LM, Kim M, et al. Asthma Exacerbation Rates in Adults Are Unchanged Over a 5-Year Period Despite High-Intensity Therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;2:570–4.
7. de Marco R, Locatelli F, Cazzoletti L, et al. Incidence of asthma and mortality in a cohort of young adults: a 7-year prospective study. *Respir Res* 2005;6:95.
8. Global Burden of Disease Visualisations: Cause of Death. <http://www.thelancet.com/lancet/visualisations/cause-of-death> (cited 14 Dec 2017).
9. Gamble CM. Racial Disparities in Asthma Severity: a Comparison Between Black and White Adult Asthmatics in the Severe Asthma Research Program: University of Pittsburgh, 2011.
10. Comaru T, Pitrez PM, Friedrich FO, et al. Free asthma medications reduces hospital admissions in Brazil (Free asthma drugs reduces hospitalizations in Brazil). *Respir Med* 2016;121:21–5.

# 5<sup>as</sup> Jornadas GRESP



**RESPIRAR COM QUALIDADE**

Centro de Congressos da Portugal Telecom, Parque das Nações, Lisboa

7 e 8 de Junho  
Lisboa 2019



Grupo de Doenças Respiratórias  
Medicina Geral e Familiar



ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE  
MEDICINA GERAL E FAMILIAR

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

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

Porque somos  
apenas humanos.

 **flutiform®  
k-haler®**  
propionato de fluticasona/formoterol



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

#### INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

\*Breath Triggered Inhaler