

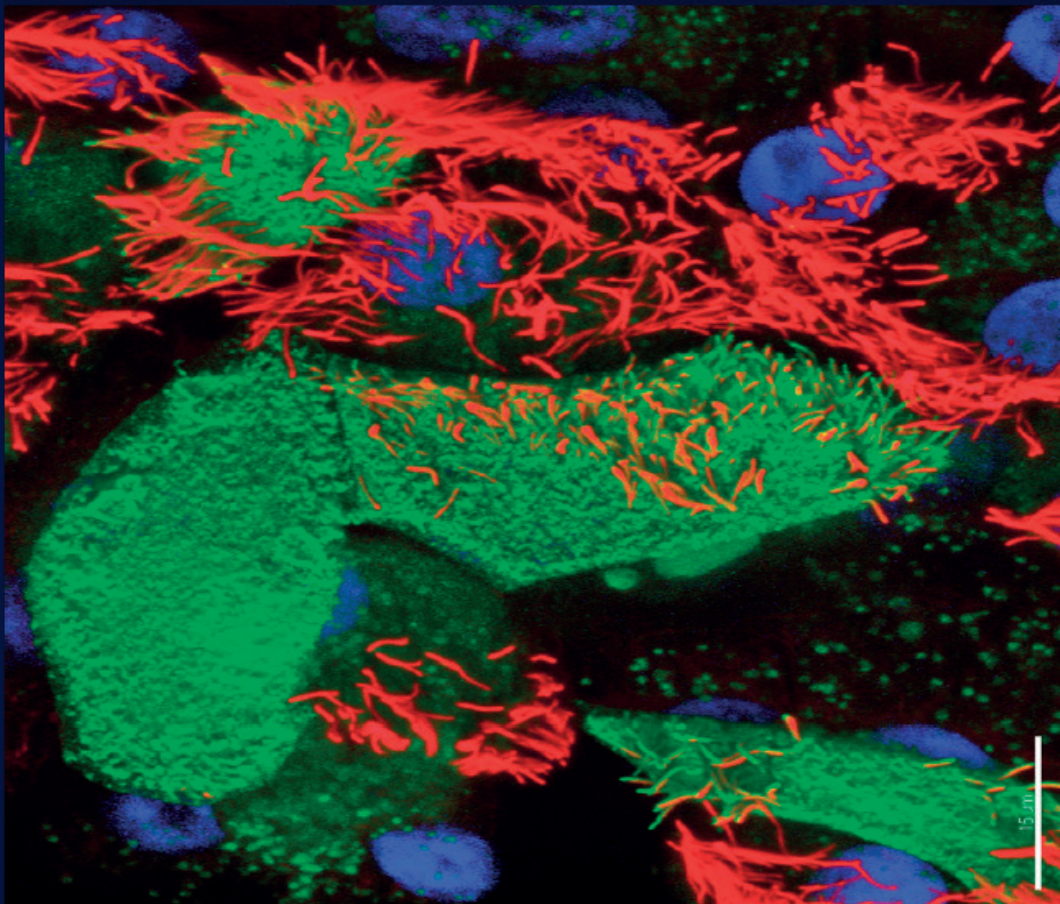
Thorax

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

1 VEZ DIA¹

xoterna[®]

breezhaler[®]

Indacaterol/glicopirrônio pó para inalação, cápsulas

Primeira associação fixa LAMA/LABA^{1*}MELHORA OS SINTOMAS DE HOJE⁴...... PREVINE FUTURAS EXACERBAÇÕES³

Estudo CRYSTAL⁴

117%

Melhoria da dispneia
vs LABA/ICS⁴(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 SFC³(às 52 semanas) $p < 0,001$

Estudo FLAME³

**BREEZHALER, O DISPOSITIVO
COM MENOR TAXA DE ERROS CRÍTICOS**
ASSOCIADOS AO SEU USO⁵**

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 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 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 sentiram 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 broncospasma. **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. **broncospasma paradoxal:** tal como com outra terapêutica de inalação, Xoterna Breezhaler pode resultar em broncospasma 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 sistêmicos 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 tirotoxicose, 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, podem 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** do tratamento concomitante com derivados da metilxantina, corticosteróides ou diuréticos não-poupaadores 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 catiónes orgânicos. **EFEITOS 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** ($\geq 1/10$): infecção do trato respiratório superior. **Frequentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): nasofaringite, infecção 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, piroxíria, dor torácica. **Pouco frequentes** ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): angioedema, insónia, glaucoma, doença cardíaca isquémica, fibrilhação atrial, taquicardia, palpitações, broncospasma paradoxal, distonia, epistaxis, gastroenterite, xerostomia, prurido/exantema, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgias, dor nas extremidades, edema periférico e fadiga. **Raros** ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): parestesias. (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, 1.ª 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/infomed/inicio.php (accedida em 2018/02/15); ** Erro crítico: aquele que pode afetar substancialmente a dose que chega ao pulmão; LABA β_2 - agonista de longa acção; ICS - Corticosteroide Inalado; TDI - Transition Dyspnea Index; SFC - Salmeterol/Fluticasona 50/50 µg 2x dia. 1. RCM XOTERNA[®] BREEZHALER[®] 10/2017; 2. Cazzola M, Ora J, Puxeddu E, et al Indacaterol/glycopyrronium. Combination for COPD. Pulm thoc (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. Vogelemeier CF, Gaga M, Aaliaman-Mattheis M, Greulich T, Marin JM, 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, Raheirson C, Lignot S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. Eur 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 FLAME:** Doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica moderada e com ≥ 1 exacerbação no ano prévio. **População estudo FLAME:** Doentes com DPOC com história de ≥ 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



Journal of the British Thoracic Society
Impact Factor: 9.655
Editors-in-Chief
N Hart (UK)
G Jenkins (UK)
AR Smyth (UK)
Deputy Editor
N Kaminski (USA)
Associate Editors
D Baldwin (UK) B Kampman (UK)
H Bogaard J-L Pepin (France)
(The Netherlands) M Polkey (UK)
R Chambers (UK) J Quint (UK)
T Coleman (UK) N Rahman (UK)
GJ Criner (USA) K Robinson (USA)
J Davies (UK) S Seglani (UK)
A Floto (UK) R Stevens (USA)
M Griffiths (UK) C Wainwright (Australia)
L Heaney (UK) T Wilkinson (UK)
N Hopkinson (UK) P Wolters (USA)
S Janes (UK)
DL Jarvis (UK)
Statistical Editors
A Douiri (UK)
C Flach (UK)
C Jackson (UK)
S Stanojevic (USA)
R Szczesniak (USA)
Y Wang (UK)
Journal Club Editor
P Murphy (UK)
Multimedia Editor
R Moses (UK)
President, British Thoracic Society
Mark Elliott
Editorial Office
Thorax, BMJ Journals, 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 5

Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

setembro / outubro 2019

Edição Portuguesa N.º 5 setembro / outubro 2019 - Volume 3

197 Editorial

199 Editorial

199 Apoiar as tentativas de deixar de fumar reduz a prevalência de tabagismo nacional

201 Artigo Original

201 Métodos alternativos de recolha de expetoração para diagnóstico de tuberculose intratorácica infantil: uma revisão sistemática da literatura 201

207 Asma

207 Eficácia das intervenções de autogestão da asma em ambiente escolar entre crianças e adolescentes: achados de uma revisão sistemática e meta-análise de Cochrane

213 O impacto combinado dos fatores de estilo de vida saudável sobre o risco de asma, rinoconjuntivite e eczema em crianças em idade escolar: ISAAC fase III

220 Tuberculose

220 Exposição a partículas suspensas urbanas diminui imunidade do pulmão e sangue humanos à *Mycobacterium tuberculosis*

228 Tabagismo

228 Curva sigmoide: tendências de modelização na prevalência, início e abandono de tabagismo na Grã-Bretanha entre 1973 e 2016

234 Breve comunicação

234 Desenvolvimento e primeira validação de uma medida de experiência reportada por doente para a doença pulmonar obstrutiva crónica (PREM-C9)

238 Avaliação da associação entre bronquiolite na infância e sibilos recorrentes: um estudo de caso-controlo de toda a coorte de nascimentos inglesa



Thorax

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

Edição bimestral em língua portuguesa
Editada por:

Medjournal

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

General Manager
António Gonçalves

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

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



Editor in Chief

Nick Brown

Deputy Editors

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

Editorial Office

Archives of Disease in Childhood

BMJ Publishing Group Ltd

BMA House

Tavistock Square

London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6909

F: +44 (0)20 7383 6668

E: info.adc@bmj.com

Twitter: @ADC_BMJ

Production Editor

Malcolm Smith

E: production.adc@bmj.com

ISSN: 0003-9888 (print)

ISSN: 1468-2044 (online)

Impact factor: 3.258

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

Comissão Científica

Cristina Bárbara
Elisa Pedro
José Alves
Rui Costa
Teresa Bandeira
Venceslau Hespanhol

Tiragem: 2000 exemplares

Tradução

Tradução de inglês para português,



Sea of Words - Traduções Técnicas, Lda
Rua Castilho nº23 5ºB
1250-067 Lisboa

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

Periodicidade: 6 números anuais

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE
IN RESPIRATORY MEDICINE

Impact Factor: 9.46

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

Mark Elliot

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 <https://thorax.bmj.com/pages/authors/>

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

Editors-in-Chief

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

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
C Wainwright (Australia)

Associate Editors

D Baldwin (UK)
HJ Bogaard (The Netherlands)
R Chambers (UK)
S Christenson (USA)
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)
B Mokheles (USA)

I Noth (USA)
JL Pepin (France)
M Polkey (UK)
J Quint (UK)
N Rahman (UK)
K Robinson (USA)
S Seglani (UK)
R Stevens (USA)
M Tobin (UK)
T Wilkinson (UK)
P Wolters (USA)

Statistical Editors

A Douiri (UK)
C Flach (UK)
C Jackson (UK)
S Stanojevic (USA)
I Stewart (UK)
R Szczesniak (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
Twitter: @ThoraxBMJ

British Thoracic Society

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

Customer Support

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

Self-archiving and permissions

E: bmj.permissions@bmj.com
W: bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/

Advertising

W: bmj.com/company/for-advertisers-and-sponsor/

Display Advertising ROW

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

Online Advertising ROW

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

Display & Online Advertising Sales Americas

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

Author Reprints

BMJ Reprints Team
E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints ROW

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

Commercial Reprints Americas

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

Production Editor

Amber Gunn
E: 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

Estamos de regresso com mais um número da tradução de artigos selecionados das Revistas Thorax e Archives of Disease of Childhood. Neste número destacamos alguns artigos que esperamos sejam do vosso agrado.

O primeiro realce vai para o editorial “*Apoiar as tentativas de deixar de fumar reduz a prevalência de tabagismo nacional*” que comenta o estudo de Beard et al, sobre as tendências de modelização na prevalência, início e abandono de tabagismo na Grã-Bretanha. A evidência sobre o que funciona a nível populacional é muito escassa. Os autores recorreram a dados de três inquéritos populacionais e modelaram alterações homólogas da prevalência de tabagismo e de fumar alguma vez na vida em jovens entre 18 e 24 anos enquanto índice de início e dos rácios de abandono enquanto índice de abandono e concluem que as tendências de longo prazo da prevalência, início e abandono de tabagismo seguiram largamente uma tendência sigmoide, o que sugere que são responsivas a iniciativas importantes de controlo de tabagismo.

O segundo destaque vai para o artigo “*Eficácia das intervenções de autogestão da asma em ambiente escolar entre crianças e adolescentes: achados de uma revisão sistemática e meta-análise de Cochrane*”. Foi realizada uma revisão sistemática de estudos de intervenções sobre ensino de técnicas de autogestão a crianças e a jovens com asma nas escolas. Trata-se da primeira revisão sistemática e meta-análise conhecida de intervenções de asma em ambiente escolar. Os autores concluem que as intervenções de autogestão para crianças com asma efetuadas nas escolas reduziram o número de episódios agudos com recurso a cuidados de saúde e que o ambiente escolar é um espaço importante para a realização de intervenções de modo a melhorar a saúde da criança.

Em seguida recomenda-se a leitura do artigo “*Desenvolvimento e primeira validação de uma medida de experiência reportada por doente para a doença pulmonar obstrutiva crónica (PREM-C9)*”. O instrumento (*patient-reported experience measure*) foi desenhado para apresentar o que os doentes consideram ser importante para eles e que esteja relacionado com os seus cuidados. Os autores concluem que a PREM-C9 é uma medida simples e válida da experiência de doentes que vivem com DPOC, validada nesta população de estudo com doença leve a muito grave, e pode ser uma medida útil em investigação e em auditorias clínicas. Sugerem que a PREM-C9 seja utilizado na prática clínica de modo a apoiar os clínicos a compreender a perspetiva dos doentes e a formular objetivos prioritizados do doente em programas de gestão desenhados em parceria.

Por último, destaca-se o artigo “*Avaliação da associação entre bronquiolite na infância e sibilos recorrentes: um estudo de caso-controlo de toda a coorte de nascimentos inglesa*”. Sabemos que a associação precisa entre bronquiolite e predisposição para sibilância na infância não é suficientemente clara. Os autores avaliaram a etiologia da bronquiolite e, posteriormente, os fenótipos da sibilância em toda a coorte de nascimentos inglesa de 2007. Apesar de entenderem que, possivelmente, diferentes fenótipos clínicos de bronquiolite sejam úteis neste prognóstico, não foi possível aos autores avaliá-los utilizando este conjunto de dados. Estes dados destacam a incapacidade de se distinguir clinicamente de forma prospetiva entre fenótipos de sibilos. Os autores planeiam agora expandir esta investigação examinando também os atendimentos por sibilos no serviço de urgência e nos cuidados primários para ver se a associação também se aplica aos casos de bronquiolite menos graves.

Esperamos que a seleção de artigos vá ao encontro dos vossos interesses e desejamos uma boa leitura.

Jaime Correia de Sousa

Editor in Chief
Nick Brown

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

Senior Editor
Rachel Agbeko

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

Adolescent Health Editor
Dougal Hargreaves

Social Media and Archimedes Editor
Bob Phillips

Archivist and Lucina Editor
Colin Powell

Voices Editor
Robert Scott-Jupp

Associate Editors

Karel Allegaert
Diana Baralle
Martin Bellman
Frances Bu'lock
Ronny Cheung
David Cottrell
Louise Fleming
Georgina Hall
Peter Hoyer
Fyezah Jehan
Stephanie L  er
Vic Larcher
Daniel Lumsden
Cynthia Mollen
D G Murdoch-Eaton
Catherine Peters
Colin Powell
A V Ramanan
Andrew Riordan
Helen Sammons
Robert Tasker
Paul Turner

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
Mario Cortina Borja
Sarah Donegan
Sara Godward
Marlous Hall
Katie Harron
Eirini Koutoumanou
Sarah Nevitt
Snehal Pinto Pereira
Deborah Ridout
Andrea Sherriff
Lesley Smith
Angie Wade

International Advisors

Zulfi A Bhutta
Leyla Namazova-Baranova

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, Emma Dyer

Picket
Giordano Perez-Gaxiola,
Rebecca Dalrymple, Amanda Friend

Equipped and Equipment
Alice Roueche, Jane Runnacles

Public Health
Ronny Cheung

Research in Practice
Bob Phillips, John Apps

Medicines update
Emma McDonough, Louise Bracken



The Journal of the Royal College of Paediatrics and Child Health



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



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

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

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

Subscription information

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

Institutional rates 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

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

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/permissions
E: bmj.permissions@bmj.com

Publisher

Christiane Notarmarco

Associate Publisher

Richard Sands

Publishing Executive

James Smallbone
E: jsmallbone@bmj.com

Senior Production Editor

Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com

Supplement enquiries

E: 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

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

Online Advertising Sales

Marc Clifford

T: +44 (0)20 3655 5610

E: 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

Author Reprints

BMJ Reprints Team

E: 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

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

Royal College of Paediatrics and Child Health

5–11 Theobalds Road

London WC1X 8SH

T: +44 (0)20 7092 6000

E: enquiries@rcpch.ac.uk

www.rcpch.ac.uk

For all other *Archives* journal contacts

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

Apoiar as tentativas de deixar de fumar reduz a prevalência de tabagismo nacional

Tim Coleman

Fumar continua a ser um problema de saúde massivo. Embora a prevalência do tabagismo esteja a reduzir em países com rendimentos elevados, as taxas continuam a crescer em muitas jurisdições de rendimentos baixos e médios.¹ Internacionalmente, a erradicação do tabagismo transformaria a saúde global, mas atingir este objetivo irá certamente requerer abordagens a nível individual e populacional determinadas e combinadas.² Para as pessoas individuais, intervenções eficazes como o apoio comportamental³ e a farmacoterapia^{4,5} podem munir as pessoas das competências necessárias para tentar e ter sucesso em parar de fumar. No entanto, estas intervenções têm uma utilização limitada no caso de serem raramente utilizadas ou de não estarem facilmente acessíveis. É aqui que as estratégias concomitantes de controlo do tabagismo a nível populacional podem ajudar. Por exemplo, as campanhas publicitárias contra o tabagismo podem incentivar as pessoas a tentar deixar de fumar e o apoio baseado na evidência, como a farmacoterapia, sem custos pode incentivar mais fumadores a usá-lo. Ao atingir muitas pessoas, as estratégias a nível populacional podem ter impactos substanciais.²

Fumar é, provavelmente, o comportamento não saudável mais extensamente investigado. Existe uma grande quantidade de ensaios aleatorizados e controlados robustos e de qualidade elevada (RCT) que testam a eficácia de intervenções para abandono do tabagismo a nível individual compilados em mais de 80 revisões sistemáticas do *Cochrane Tobacco Addiction Group*.⁶

A evidência sobre o que funciona a nível populacional é muito mais escassa. É um grande desafio assegurar uma evidência de investigação muito forte em abordagens de nível populacional. Avaliar políticas de controlo de tabagismo nacionais através de RCT iria requer que os países aceitassem uma atribuição aleatória a diferentes políticas e esta situação é evidentemente inexecutável.

No entanto, neste número da *Thorax*, Beard *et al* apresentam uma avaliação não-RCT imaginativa de estratégias de controlo do tabagismo a nível populacional através de dados de questionários nacionais recolhidos entre 1973 e 2016.

Isto sugere que as políticas muito abrangentes de controlo do tabagismo introduzidas no Reino Unido no início do milénio, incluindo a prestação de serviços antitabagismo a nível nacional, teve impactos muito positivos a nível populacional nas taxas de início e abandono do tabagismo e também na prevalência do tabagismo.

O Reino Unido tem um longo historial de questionários de larga escala sobre comportamentos de saúde. Como tal, o estudo uti-

liza dados disponíveis gratuitamente de três questionários conduzidos na Inglaterra, na Escócia e no País de Gales: o *General Lifestyle* (antigo *Household*) Survey (1973-2008), o *Integrated Household Survey* (2009-2014) e o *Annual Population Survey* (2014-2015). Daí, foram derivados os *outcomes* que representam o início do tabagismo, a prevalência do consumo de cigarros e as tentativas de abandono e utilizados procedimentos estatísticos complexos para encontrar as funções de regressão o mais próximas possível das tendências de *outcomes* longitudinais. De modo a evitar acusações de análises forçadas para verificar as hipóteses, os autores registaram previamente um plano de análise estatística e descreveram cuidadosamente as análises planeadas que não seriam efetuadas e o motivo para tal. Uma vez que os dados são observacionais e que foram analisados sem ocultação, este é um facto tranquilizador.

Como esperado, verificaram-se alterações substanciais no comportamento do fumador e de abandono durante o período do estudo: a prevalência de tabagismo desceu de 48% para 16% e o início de tabagismo ou de “alguma vez na vida ter fumado enquanto jovem adulto” caiu de 56% para 26%. Inversamente, uma medida do abandono de tabagismo, o “rácio de abandono” (rácio daqueles que não fumaram em nenhum ano relativamente aos que reportaram alguma vez na vida ter fumado), aumentou de 26% para 62%. No período até ao ano 2000, o estudo demonstra uma desaceleração notória das taxas de alteração positiva em todas as três medidas, o que foi rapidamente invertido nos primeiros anos do século 21. Inicialmente, desde o início da recolha de dados em 1973, verificaram-se rápidas descidas anuais da prevalência e início de tabagismo e aumentos homólogos similares de atividade de abandono. No entanto, à medida que o milénio se aproximava, as taxas de alteração positiva na prevalência e no início de tabagismo abrandaram. Adicionalmente, a partir de 1994, o início de tabagismo começou a aumentar à medida que cada vez mais jovens começaram a reportar alguma vez na vida ter fumado. As quedas anteriores de início de tabagismo estavam a inverter. Tudo mudou perto do milénio e nos primeiros anos do século 21, a prevalência de tabagismo reduziu de modo mais abrupto novamente e a atividade de abandono acelerou. Do mesmo modo, após o ano 2000, as taxas de início de tabagismo começaram novamente a cair de modo repentino. As alterações desejáveis nas três medidas mantiveram um ritmo linear bastante constante até ao ano 2016, último ano de recolha de dados. Por volta do início do milénio, algo muito significativo impulsionou fortemente a atividade de abandono a nível populacional, acelerando as reduções concomitantes de início e prevalência de tabagismo. A explicação mais provável para estas alterações pré-milénio e pós-milénio é a

introdução de iniciativas de controlo do tabagismo a nível do Reino Unido no seguimento do livro branco “Fumar Mata” (*Smoking Kills*) de 1998.⁷

As alterações massivas nos comportamentos de tabagismo social estagnaram amplamente no final dos anos 1990, mas a introdução deste pacote de políticas injetou, muito provavelmente, um maior ímpeto. Mas o que é que estas políticas continham para causar tão pronunciados impactos? A diferença crucial entre políticas de controlo de tabagismo pré-milénio e pós-milénio é que, antes de “Fumar Mata”, o Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS) aconselhava as pessoas contra o tabagismo, mas não oferecia qualquer apoio ao abandono. No entanto, desde “Fumar Mata”, um pilar central da política tem sido disponibilizar apoio gratuito ao abandono do tabagismo a todos que pretendam parar de fumar. Em 1999, foram introduzidos serviços piloto para parar de fumar (SSS, do inglês *Stop smoking services*)⁸ e implementados em todos os locais a partir de 2000⁹, sendo que centenas de milhares de pessoas puderam aceder e receberam ajuda através dos SSS.^{9,10} Simultaneamente, o NHS disponibilizou farmacoterapia eficazes e sem custos para muitos fumadores¹¹. Isto catalisou uma mudança exponencial na prescrição de cuidados primários, o que ajudou vários milhares de fumadores que não haviam tido acesso a SSS¹²⁻¹⁴

Oferecer apoio ao abandono melhora as probabilidades de sucesso de abandono do tabagismo de pessoas fumadoras.¹⁵ Assim, a prestação de apoio a uma escala nacional ajuda claramente a explicar o ressurgimento da atividade de abandono no início do século 21. Porque é que as reduções de início e prevalência de tabagismo e os aumentos do abandono abrandaram no final do século 20? Mais uma vez, esta situação explica-se melhor no contexto das políticas de controlo do tabagismo prevalente. As primeiras campanhas antitabagismo no Reino Unido tiveram início a meio dos anos 1960 e a publicidade a tabaco na televisão foi banida.¹⁶ Subsequentemente, os avisos nos maços de tabaco surgiram em 1971 e os primeiros impostos sobre o tabaco foram cobrados em 1972.¹⁶

Consequentemente, em 1973, quando se iniciaram os questionários sobre o comportamento de tabagismo, o conhecimento dos malefícios do tabaco não estava presente na consciência pública há muito tempo e, provavelmente, o clima dominante incentivou as alterações rápidas e positivas observadas. Após 1973, surgiu pouca nova política governamental direcionada para o tabagismo para além de banir anúncios de tabaco na rádio em 1978 e, a partir de 1993, de tornar o tabaco mais caro através de aumentos e agravamentos anuais de impostos.¹⁶ Fundamentalmente, a política não estava, de todo, orientada para a ajuda aos fumadores para pararem de fumar e não era prestado qualquer apoio ao abandono do tabagismo. Logo, é possível que a exaustão da atividade de abandono pré-milénio indique que existe um teto para a atividade de abandono enquanto resposta ao conhecimento de que fumar é prejudicial? Embora esta men-

Correspondência para Dr Tim Coleman, Division of Primary Care, University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, UK; tim.coleman@nottingham.ac.uk

sagem de saúde pública necessária provoque o abandono espontâneo de uma proporção dos fumadores, existem outros fumadores que não o conseguem fazer sem apoio.

Com desenhos de estudo observacionais, é impossível estarmos totalmente seguros quanto à causalidade, mas os dados apresentados neste documento são tão sólidos quanto possível para a atribuição dos impactos de estratégias nacionais de controlo de tabagismo. Os achados sugerem que, em países com elevadas taxas de tabagismo e poucas ou nenhuma estratégias antitabagismo implementadas, a simples educação antitabagismo, como campanhas na comunicação social e avisos nos maços de tabaco, podem ajudar a reduzir a prevalência do tabagismo. Provavelmente, os impactos desvanecem com o tempo, mas adicionar a prestação de apoio ao abandono do tabagismo pode acelerar as reduções da prevalência de tabagismo. As políticas de controlo de tabagismo que incluem a prestação de apoio exercem um ataque em duas vertentes contra o tabagismo, simultaneamente dissuadindo alguns jovens de começar a fumar e ajudando outros a abandonar. Isto permite uma argumentação clara para o apoio ao abandono do tabagismo enquanto componente central da estratégia de controlo do tabagismo. Por fim, este trabalho demonstra o valor dos questionários populacionais de rotina na monitorização de comportamentos não saudáveis. Sem estes dados, não teria sido possível efetuar qualquer avaliação da estratégia de controlo do tabagismo no Reino Unido.

Atualmente, a resposta do Reino Unido ao tabagismo, a maior e prevenível causa de doença, está fragmentada. Em Inglaterra, a prestação de SSS é atualmente opcional e estão a ser implementados por autoridades locais

sujeitas a grande austeridade. Devido a desmantelamento, os SSS não estão disponíveis em todos os locais.¹⁷ Em comparação com os dados de uma década atrás, em Inglaterra, Escócia e Irlanda do Norte, há menos pessoas a utilizar os SSS.¹⁶ A crescente substituição do tabaco pelos cigarros eletrónicos pode explicar parcialmente esta queda, embora a austeridade inglesa tenha contribuído claramente para tal. As pessoas não podem utilizar os SSS onde estes já não estão disponíveis.¹⁶ No entanto, no País de Gales, a utilização de SSS de implementação mais recente continua a crescer, o que sugere que há outros fatores significativos.¹⁶ Independentemente dos motivos que sustentam a sua decrescente utilização, centenas de milhares de fumadores continuam a ser apoiados pelos SSS. Apoiar os fumadores funciona. Beard *et al.* demonstram que uma resposta política nacional e coordenada que incluiu a prestação de apoio precipitou o colapso verificado no início do século 21 em termos de prevalência nacional de tabagismo. Muito provavelmente, a erradicação do tabagismo irá exigir uma abordagem multifacetada e continuada, mas esta deverá incluir um componente essencial: a prestação universal de SSS que assegure que todos os que pretendam beneficiar de apoio baseado em evidência tenham acesso ao mesmo.

Agradecimentos Ao professor Colemanm pesquisador sênior do Instituto Nacional de Pesquisas em Saúde (NIHR).

Contribuições TC é o único contribuidor.

Financiamento Os autores não declararam uma subvenção específica para esta pesquisa de nenhuma agência de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Aviso legal As opiniões expressas são as dos autores e não necessariamente do NHS, do NIHR ou do Departamento de Saúde e Assistência Social.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente Não requerido.

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



© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo) 2019. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

Para citar Coleman T. Thorax 2019;74:829–830.

Aceite a 1 de julho de 2019.

Publicado primeiro online a 6 de agosto de 2019.



► <http://dx.doi.org/10.1136/t.thoraxjnl-2018-212740>

Thorax 2019;74:829–830.

doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213265

REFERÊNCIAS

1. Organization WH. Global health Observatory (GHO) data: prevalence of tobacco smoking: World health organisation. Available: <https://www.who.int/gho/tobacco/use/> [Accessed 21.05.19 2019].
2. Organization WH. Tobacco free initiative (TFI): policy recommendations for smoking cessation and treatment of tobacco dependence. Available: https://www.who.int/tobacco/resources/publications/tobacco_dependence/en/ [Accessed 21.05.19 2019].
3. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016;166.
4. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2019;4.
5. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016;5.
6. Collaboration C. Cochrane tobacco addiction. Available: <https://tobacco.cochrane.org/> [Accessed 21.05.19 2019].
7. Department of Health. Smoking kills. Great Britain: Stationary Office, 1998.
8. Department of H. New NHS smoking cessation services within health action zones: monitoring the new services, letter to health action zone leads. London 1999.
9. Bauld L et al. Impact of UK National health service smoking cessation services: variations in outcomes in England. Tob Control 2003;12:296–301.
10. Dobbie F, Hiscock R, Leonardi-Bee J, et al. Evaluating long-term outcomes of NHS stop smoking services (ELONS): a prospective cohort study. Health Technol Assess 2015;19:1–156.
11. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. London: National Institute for Clinical Excellence, 2002.
12. Coleman T, Lewis S, Hubbard R, et al. Impact of contractual financial incentives on the ascertainment and management of smoking in primary care. Addiction 2007;102:803–8.
13. Langley TE, Huang Y, McNeill A, et al. Prescribing of smoking cessation medication in England since the introduction of varenicline. Addiction 2011;106:1319–24.
14. Taggar JS, Coleman T, Lewis S, et al. The impact of the quality and outcomes framework (QOF) on the recording of smoking targets in primary care medical records: cross-sectional analyses from the health improvement network (thin) database. BMC Public Health 2012;12:329–39.
15. Aveyard P, Begh R, Parsons A, et al. Brief opportunistic smoking cessation interventions: a systematic review and meta-analysis to compare advice to quit and offer of assistance. Addiction 2012;107:1066–73.
16. Royal College of Physicians. Hiding in plain sight: treating tobacco dependency in the NHS. London: RCP, 2018.
17. Cancer Research UK. Action on Smoking and Health. Feeling the heat: the decline of stop smoking services in England. findings from a survey of local authority tobacco control leads 2018.

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:



Learn more today
thorax.bmj.com

Métodos alternativos de recolha de expetoração para diagnóstico de tuberculose intratorácica infantil: uma revisão sistemática da literatura

Vincent Ios,¹ Hugues Cordel,² Maryline Bonnet³

► O material adicional está publicado apenas online. Para consultar, visite por favor o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-315453>).

¹Département Médical, Médecins Sans Frontières, Paris, France

²Infectious disease department, Avicenne Hospital, Bobigny, Seine-Saint-Denis, France

³IRD UMI233 TransVIHMI-UMINSERM U1175, Montpellier, France

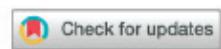
Correspondência para

Dr Maryline Bonnet, Institut de recherche pour le développement France-Sud, UMI 233 IRD – U1175 INSERM – Université de Montpellier, Montpellier 34394, France; maryline.bonnet@epicentre.msf.org

Recebido a 2 de maio de 2018
Revisto a 3 de julho de 2018
Aceite a 8 de julho de 2018
Publicado primeiro online a 20 de agosto de 2018



► <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-315411>



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2019. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

Para citar: Ios V, Cordel H, Bonnet M. Arch Dis Child 2019;104:629–635.

RESUMO

Contexto O diagnóstico de tuberculose intratorácica (TBI) é limitado em crianças, em parte pela sua dificuldade em produzir espécimes de expetoração.

Objetivo Para revisão sistemática das taxas de detecção de cultura micobacteriana e Xpert MTB/RIF de expetoração induzida (EI), aspirado nasofaríngeo (ANF) e aspirado gástrico (AG) em crianças com ITB de causas presumíveis.

Desenho Foram investigadas as bases de dados Pubmed, Embase e Biosis e literatura cinzenta. Foram incluídos ensaios aleatorizados com controlo, estudos de coortes, transversais ou de caso com controlo, utilizando EI, AG e ANF no diagnóstico de TBI publicados entre janeiro de 1990 e janeiro de 2018. Os dados foram extraídos com base no desenho do estudo, na definição de casos de TBI de causas presumíveis, nos métodos de recolha de amostras, nas medidas de *outcomes* e nos resultados.

Resultados Foram selecionados 30 estudos, incluindo 11554 crianças. As taxas de detecção em cultura cifram-se entre 1% e 30% para EI, entre 1% e 45% para AG e entre 4% e 24% para ANF. Em Xpert MTB/RIF, cifram-se entre 1% e 17% para EI, entre 1% e 51% para AG e entre 3% e 8% para ANF. Verificou-se uma tendência de taxas superiores com EI quando a probabilidade de TBI pré-teste era reduzida a moderada e, com AG, quando aquela era elevada. A amostragem de um segundo espécime contribuiu para 6%-33% da taxa cumulativa e a combinação de diferentes métodos aumenta significativamente as taxas de detecção.

Conclusões Apesar da importante heterogeneidade do estudo, qualquer dos métodos de recolha de espécimes proporciona um bom potencial de confirmação de TBI infantil. No entanto, os desafios operacionais foram fracamente avaliados. Na ausência de um teste sensível com base em não-expetoração, apenas uma minoria de crianças com TBI pode ser confirmada.

INTRODUÇÃO

A tuberculose intratorácica infantil (TBI) é difícil de diagnosticar pois a doença é frequentemente paucibacilar e as secreções respiratórias são difíceis de recolher.¹ Têm-se verificado vários esforços no sentido de melhorar a detecção de *Mycobacterium tuberculosis* em amostras biológicas. Em crianças, o teste Xpert MTB/RIF (Xpert; Cepheid, Sunnyvale, USA) permite um diagnóstico rápido de dois terços das crianças com amostras de cultura positiva.² Infelizmente, devido à ausência de um padrão de referência de diagnóstico para a TBI infantil, a maioria dos doentes são tratados de modo empírico e com base em suspeitas clínicas ou radiológicas.³ Consequentemente, muitos estudos de precisão de diagnóstico de TBI infantil apenas olham para a pequena porção de casos confirmados

O que já se sabe sobre este tema?

- O diagnóstico de tuberculose intratorácica utiliza espécimes de expetoração que são difíceis de recolher em crianças, que têm maior probabilidade de apresentar doença paucibacilar.
- Apenas uma pequena proporção dos casos de tuberculose intratorácica infantil é confirmada de modo microbiológico.
- Xpert pode detetar dois terços das crianças com amostras de cultura positiva, mas está limitado pela dificuldade de recolha de espécimes, sobretudo em países de rendimentos baixos e médios.

O que este estudo vem acrescentar?

- Existe uma variabilidade elevada nas taxas de detecção de tuberculose a partir de métodos de recolha alternativos de espécimes de expetoração, sobretudo porque os estudos utilizam uma definição diferente de tuberculose intratorácica de causas presumíveis.
- A combinação de diferentes métodos de recolha de espécimes no mesmo dia é, provavelmente, tão eficaz quanto a recolha de amostras repetida em dias consecutivos utilizando o mesmo método.
- As considerações operacionais e a estratégia de formação são essenciais na seleção do método de recolha adequado para implementação a um nível inferior de instalações de saúde.

por meio microbiológico. Em países de rendimento baixo e médio com fardo elevado (LMIC, do inglês *low and middle income countries*), a TB infantil mantém-se subdiagnosticada, com apenas 45% do número de casos estimados a serem notificados à OMS em 2016.⁴ Em muitos destes países, os níveis crescentes de resistência aos medicamentos tornam essencial obter as mais elevadas taxas de confirmação microbiológica possíveis de modo a conseguir adaptar o tratamento.

Para otimizar o desempenho dos testes microbiológicos em amostras respiratórias, é crítico selecionar o melhor método de recolha de espécimes, sobretudo em crianças com dificuldades na produção espontânea de expetoração.¹ O método mais avançado, a lavagem broncoalveolar, não está disponível em muitos LMIC.

Outros métodos, como a expetoração induzida (EI), o aspirado gástrico (AG) ou o aspirado nasofaríngeo (ANF), são potenciais boas alternativas. De modo a apoiar os clínicos e os programas de TB na seleção do melhor método, o nosso estudo efetuou uma revisão sistemática do valor de métodos alternativos de recolha de expetoração para obtenção de confirmação microbiológica de TBI infantil em LMIC. O nosso objetivo principal foi determinar e comparar a taxa de diagnóstico de EI, ANF e AG, utilizando culturas e Xpert em crianças com TBI de causas presumíveis. O nosso objetivo secundário foi determinar a proporção de casos adicionais detetados com a recolha de várias amostras e o valor da combinação de diferentes métodos.

MÉTODOS

Estratégia de pesquisa e critérios de seleção

Foram incluídos ensaios aleatorizados com controlo, estudos de coortes, transversais ou de caso com controlo publicados entre janeiro de 1990 e 2018. Foram excluídos revisões, documentos de opinião e relatórios de casos. Os estudos em LMIC (definição do Banco Mundial) a investigar a taxa de AG, ANF ou EI que recolheram amostras para cultura ou Xpert foram considerados para inclusão. As amostras com expetoração (AE) foram excluídas desta revisão, mas os estudos que investigaram AE podiam ser incluídos no caso de AG, ANF ou EI serem avaliados em simultâneo e os resultados apresentados em separado. Foram incluídos os participantes do estudo com idade inferior a 15 anos testados para TBI de causas presumíveis. A TBI de causas presumíveis foi definida como a presença de pelo menos um sintoma sugestivo de tuberculose. Foram excluídos estudos que incluíram doentes assintomáticos (contactos de crianças ou crianças a participar em ensaio de vacinação ou análise de prevalência), crianças investigadas para pneumonia aguda e crianças em tratamento antituberculose. Conduzimos uma pesquisa sistemática de publicações científicas e literatura cinzenta nas bases de dados Embase, Medline/Pubmed, BIOSIS e *New York Academy of Medicine Grey Literature Report* (nota do tradutor: Relatório de Literatura Cinzenta da Academia de Medicina de Nova Iorque). As palavras-chave usadas foram aspirado gástrico, expetoração induzida, aspirado nasofaríngeo, tuberculose, criança e seus sinónimos. A identificação e rastreio dos registos com base no seu título/resumo foram realizados por um único autor (VI). Quando o resumo não estava disponível, o estudo foi considerado como potencialmente elegível apenas com base no título. Os artigos completos foram revistos de modo independente por dois autores (HC e VI) quanto à elegibilidade dos estudos e por um terceiro revisor (MB) em caso de discordância. As razões para a exclusão de estudos foram documentadas.

Extração e análise dos dados

A recolha de dados sobre *outcomes* principais/secundários, estudo, doentes e características de testes de índice (idade, estado de VIH, ambulatório/internamento, achados de raio-x torácico (CXR)) foi efetuada através de formulário estruturado de recolha de dados por HC e VI, separadamente, e as discrepâncias foram discutidas com MB. A qualidade metodológica dos estudos elegíveis foi avaliada através da ferramenta de avaliação Quadas-2, que inclui quatro domínios: seleção de doente, teste de índice, padrão de referência e fluxo e temporalidade. Devido à ausência de um padrão de referência da TBI infantil, os itens relacionados com o padrão de referência e os quadros 2x2 foram omitidos. As perguntas de sinalização foram adicionadas para abordar as questões metodológicas dos estudos, comparando os seus testes de índice. O resultado foi um “Quadas-2 adaptado” (quadro suplementar 1 *online*).

Após uma revisão preliminar dos estudos incluídos e antes da extração sistemática de dados, identificámos nove critérios comumente usados para definir a “TBI de causas presumíveis”: complexo sintomático sugestivo de TNI(>1 sintoma sem

especificação), tosse durante mais de 2 semanas, perda de peso ou incapacidade de ganhar peso, febre durante mais de 1 ou 2 semanas, inflamação indolor de gânglios superficiais, antecedentes de contacto com TB, CXR sugestivo de TBI ou CXR anormal, teste cutâneo de tuberculina positivo, persistência de sintomas ou anomalias de CXR após tratamento antibiótico empírico. Definimos a probabilidade de TBI pré-teste reduzida como a presença de pelo menos um sinal ou sintoma clínico. A probabilidade moderada foi definida como a presença de pelo menos dois critérios (incluindo pelo menos um sinal ou sintoma clínico OU a presença do critério complexo sintomático sugestivo de tuberculose) e a probabilidade elevada como a presença de pelo menos três critérios, incluindo pelo menos um sinal ou sintoma clínico OU dois critérios, incluindo um sinal ou sintoma clínico e a persistência de sintomas ou anomalias CXR após tratamento antibiótico empírico. No caso de não existir qualquer informação sobre a definição de “TBI de causas presumíveis” ou de a definição incluir menos de três critérios em oito (excluindo complexo sintomático sugestivo de tuberculose), o que elimina a classificação de “probabilidade elevada”, a probabilidade pré-teste foi qualificada como “indeterminada”. Também recolhemos, sempre que foi reportado, o número de eventos adversos por procedimento e por doente.

Os dados quantitativos e as avaliações qualitativas (“Quadas-2 adaptado”) foram introduzidas em RevMan V.5.3 de modo a gerar estatísticas, figuras e quadros descritivos. A taxa de um método de recolha de amostras para um teste de diagnóstico (Xpert e cultura) foi definida como o número de doentes com um teste positivo a dividir pelo número total de doentes testados. Devido à ausência de padrão de referência, não foram calculadas a sensibilidade nem a especificidade. As taxas de deteção com binómio exato de IC 95% são apresentadas de acordo com a probabilidade de TBI pré-teste. As taxas adicionais de segundo espécime (i.e., número de doentes positivos no segundo espécime tendo sido negativos no primeiro) são apresentadas em percentagem absoluta dos participantes do estudo. O protocolo de estudo foi registado em PROSPERO (Registo prospetivo Internacional de Revisões Sistemáticas) com o número CRD42014012924.

RESULTADOS

Características dos estudos

Em 440 registos pesquisados, 30 estudos (31 artigos)⁵⁻³⁵ foram incluídos na revisão (figura suplementar 1 *online*). O número total de participantes de estudo foi de 11554. O maior número de doentes registou-se na Índia (n=3098, 27%)^{11 12 14-16 33} e na África do Sul (n=3312, 29%).^{10 18-20 22 27 29 32 35} Existiu uma grande heterogeneidade de definições de TBI de causas presumíveis e das características dos doentes nos estudos (quadro 1). A maioria dos estudos foi realizada em centros de cuidados terciários e apenas dois^{20 32} em centros de cuidados primários. Metade dos estudos incluíram doentes em ambulatório e em internamento. A probabilidade de TBI pré-teste foi estimada como ‘moderada’ em metade dos estudos e não pôde ser avaliada em quatro estudos^{15,23,25,28} (quadro suplementar 2 *online*). Em 23 estudos (77%), a maioria das crianças tinham <5 anos de idade. Quando reportada, a proporção de doentes com VIH nos estudos variou entre 8%²⁰ e 70%.⁸ Foram utilizados os métodos de cultura, Xpert e ambos em 29, 13 e 12 estudos, respetivamente. Foram utilizados meios de cultura sólida em nove estudos, meios líquidos em 11 estudos e ambos os meios em sete estudos.

Procedimentos de recolha de espécimes

O AG foi realizado ao início da manhã, após acordar ou 4-8 horas de jejum. Apenas dois estudos^{29 30} reportaram o volume mínimo de líquido gástrico aspirado: 10 ml no primeiro e 20 ml no segundo. Quatro estudos^{16 25 29 33} reportaram a utilização de lavagem salina normal para recolher líquido gástrico e, em dois

Quadro 1 Comparação de taxa de detecção de cultura ou Xpert MTB/RIF ou sensibilidade entre diferentes métodos de recolha de expetoração em alguns doentes

	N doentes	Método de recolha de amostras	Instalação	Doente internado/ ambulatorio	Incidência TB / 100 000 pop	Probabilidade pré-teste	Idade (meses), média (DP) ou média n (IQR)	% achados CXR sugestivos	TST pos, %	Antecedentes de contacto, %	VIH pos, %	Malnutrição %	Meio de cultura	Xpert MTB-RIF
Al-Aghbari et al ^a (Yemen)	203	1 ANF+3AG+3IS+EE	Terciário	IO	49	Baixa	60 (?-?)	U	U	51	U	U	S	N
Bates et al ^a (Zambia)	865	1AG+1EE	Terciário	IO	427	Baixa	24 (12-74)	U	U	U	28	23	L	Y
Irigoien et al ^a (Uganda)	101	1EI	Terciário	IO	179	Alta	26 (17)	100	47U	44	49	38	S	N
Joel et al ^a (Botswana)	1394	1EI	Terciário	IO	408	Indeterminada	46 (16-101)	U	U	30	47	U	S	N
Kabir et al ^a (Bangladesh)	91	1AG	Terciário	I	221	Alta	18 (9-36)	U	U	U	U	85,2	SL	N
Lopez et al ^a (Moçambique)	775	1AG+1EI	Terciário	O	551	Indeterminada	U	U	U	U	U	U	SL	N
Lu et al ^a (China)	127	1AG	Terciário	I	64	Alta	U	U	U	U	0	U	S	Y
Maciel et al ^a (Brasil)	104	3AG	Terciário	U	46	Indeterminada	U	U	U	U	0	U	U	N
Marcy et al ^a (Índia) ^b	281	23EE/2-3AG+1ANF	Terciário	U	U	Baixa	7,2 (4,1-7,2) ^b	U	U	U	100	68,4	SL	Y
Moore et al ^a (África do Sul)	269	2EI	Primário	O	1003	Indeterminada	38 (19-61)	56	46	68	0?	U	L	N
Mukherjee et al ^a and Singh et al ^a (Índia) ^b	403	2EH-2AG	Terciário	O	176	Alta	97 (44-168)	100	92	37	U	U	L	Y
Nansumba et al ^a (Uganda)	126	2EI	Terciário	IO	179	Moderada	97 (44-168)	U	U	U	33	U	SL	N
Nicol et al ^a (África do Sul)	452	2EI	Terciário	I	1003	Moderada	19 (11-46)	51	66	U	24	34	L	Y
Oberhelman et al ^a (Peru)	216	2AG+2ANF	Terciário	IO	95	Moderada	40 (?)	U	91	84	U	U	SL	N
Owens et al ^a (Uganda)	94	1EH-1ANF	Terciário	IO	179	Alta	48 (4-44)	72	54	34	70	23	S	N
Palme et al ^a (Etiópia)	296	2AG+3EE	Terciário	IO	247	Alta	U	98	U	U	18	84	S	N
Planting et al ^a (África do Sul)	690	2EI	Terciário	I	1003	Moderada	27 (13-64)	U	U	U	24	25	L	Y
Qureshi et al ^a (Índia)	60	3AG+3EI	Terciário	I	176	Moderada	48 (?)	U	U	U	U	U	SL	N
Raizada et al ^a (Índia)	2541	1AG	Misto	IO	176	Baixa	U	U	U	U	U	U	Nenhum	Y
Sabi et al ^a (Tanzânia)	192	1EI	Terciário	I	287	Baixa	23 (14-53)	U	2,1	U	29	49,5	S	Y
Schaff et al ^a (África do Sul)	235	2AG	Terciário	IO	1003	Alta	30 (?)	U	35	42	0	36	L	N
Sekadde et al ^a (Uganda)	250	1EI	Terciário	IO	179	Moderada	36 (16-75)	79	34	34	42	27	SL	Y
Shata et al ^a (Malawi)	29	1EI	Terciário	IO	163	Indeterminada	U	93	44	U	U	U	S	N
Singhal ¹⁵ (Índia)	44	2EH-2AG	Terciário	U	176	Indeterminada	U	U	U	U	U	U	U	N
Somu et al ^a (Índia)	50	2GA	Terciário	O	176	Alta	61 (36)	100	74	U	U	66	S	N
Thomas et al ^a (África do Sul)	118	3AG+1EI/EE	Secundário	IO	1003	Baixa	56 (37)	71	U	53	65	44	L	Y
Walters et al ^a	379	2AG/EE+2EI/EE	Terciário	IO	1003	Baixa	15,9 (9,2-29,3)	28,3	28	56,5	13,7	44,3	L	Y
Zar et al ^a (África do Sul)	250	3AG+3EI	Terciário	I	1003	Moderada	13 (6-24)	U	U	U	56	U	L	N
Zar et al ^a (África do Sul)	535	2EH-2ANF	Terciário	I	1003	Moderada	19 (11-38)	62	36	U	22	13	L	Y
Zar et al ^a (África do Sul)	384	2EH-2ANF	Primário	O	1003	Moderada	38 (21-57)	67	67	U	8	13	L	Y

^a Mukherjee et al e Singh et al (duas publicações com resultados complementares da mesma coorte).^b Em anos.^c Burquina Faso, Camboja, Camarões, Vietname.

CXr, raio-x torácico; EE, expetoração expetorada; AG, aspirado gástrico; I, Doente internado; EI, expetoração induzida; L, líquido; ANF, aspirado nasofaríngeo; O, doente ambulatorio; pop, população; pos, positivo; S, sólido; TST, teste cutâneo de tuberculina; U, desconhecido.

Quadro 2 Comparação de taxa de detecção de cultura ou Xpert MTB/RIF ou sensibilidade entre diferentes métodos de recolha de expetoração em alguns doentes

Estudos	N	Probabilidade de pré-teste	Métodos	Teste	Diferença de taxas (%) (IC 95%)	Diferença de sensibilidade (%) (IC 95%)	Valor P
Zar <i>et al</i> ^{9*}	250	Moderada	2IS vs 2GA	Cultura	+5,3%, 15% (11 a 20) vs 8% (5 a 12)		0,018†
Qureshi <i>et al</i> ¹¹	60	Moderada	3IS vs 3GA	Cultura	+5%, 13% (3 a 18) vs 8% (6 a 25)		
Mukherjee <i>et al</i> ^{13*}	403	Alta	2IS vs 2GA	Cultura	-15%, 18% (14 a 22) vs 33% (28 a 37)		
Singh <i>et al</i> ^{14*}	130	Alta	2IS vs 2GA	Xpert	-10%, 22% (15 a 30) vs 32% (24 a 40)	+2,5%, 70% (56,2 a 80,9) vs 67,5% (56,5 a 76,9)	<0,001†
Owens ^{8*}	94	Alta	1IS vs 1NPA	Cultura	-2%, 22% (14 a 32) vs 24% (15 a 34)		0,770
Zar <i>et al</i> ^{9*}	396	Moderada	2IS vs 2NPA	Cultura	+3%, 15% (12 a 19) vs 12% (9 a 16)		>0,5†
Zar <i>et al</i> [*]	396	Moderada	2IS vs 2NPA	Xpert	+1%, 9% (6 a 12) vs 8% (5 a 12)	+6,3%, 71,4% (60,0 a 82,9) vs 65,1% (53,0 a 77,2)	<0,01
Zar <i>et al</i> ^{9*}	389	Moderada	2IS vs 2NPA	Xpert	+1%, 4% (2 a 7) vs 3% (1 a 5)	+18%, 57% (39 a 75) vs 39% (24 a 58)	0,440
Oberhelman <i>et al</i> ^{17*}	216	Moderada	2GA vs 2NPA	Cultura	+5%, 10% (6 a 15) vs 6% (3 a 10)		0,180
Al-Aghbari ⁵	203	Alta	1GA vs 1NPA	Cultura	+2%, 9% (5 a 14) vs 7% (4 a 11)		<0,05†

* Amostras emparelhadas

† Teste Exato de McNemar

AG, aspirado gástrico; EI, expetoração induzida; ANF, aspirado nasofaríngeo.

estudos, a utilização de água esterilizada em caso de aspiração inferior a 3 ml de fluido gástrico.^{7,27} O ANF foi precedido de instilação de solução salina normal em três estudos^{7,19,20} mas não em dois estudos.^{5,8} O procedimento de EI foi bem descrito e normalizado em 19/20 estudos (quadro suplementar 3 *online*). As principais diferenças foram o tipo de nebulizador utilizado (jato vs. ultrassónico), a concentração da solução salina hipertónica (3 vs. 5%) e a utilização de fisioterapia para ajudar à indução. A fisioterapia foi realizada em nove estudos. Em 16 estudos, os broncodilatadores foram administrados antes da indução e, em oito estudos, as amostras foram recolhidas após sucção nasofaríngea. Em Moore *et al*,³² Planting *et al*¹⁰ e Sabi *et al*,²¹ 60%, 21% e 1,6% das amostras, respetivamente, foram expetoradas espontaneamente após EI.

Taxas de deteção

A taxa de Xpert e cultura de acordo com o método de recolha de espécime e a probabilidade de TBI pré-teste encontram-se nas figuras suplementares 1 e 2 *online* e nos quadros suplementares 4 e 5 *online*. A taxa de deteção (primeira amostra) em cultura cifra-se entre 1% e 30% para EI, entre 1% e 45% para AG e entre 4% e 24% para ANF em todos os estudos. Em Xpert, cifram-se entre 2% e 17% para EI, entre 5% e 51% para AG e entre 3% e 8% para ANF. Em Lu *et al*,²⁶ Xpert detetou muitos mais casos do que a cultura (51,2 vs. 19,7%) a partir da mesma amostra de AG. Utilizando um limiar de 10% de taxa de deteção em doentes com probabilidade pré-teste reduzida a moderada, a proporção de estudos que reportam uma taxa de cultura e Xpert >10% tendeu a ser superior em termos de EI (7/12, 58,3% e 2/8, 25,0%) do que de AG (1/7, 14,3% e 0/3) ou ANF (1/4, 25,0% e 0/3). Quando a probabilidade pré-teste foi elevada, utilizando um limiar de taxa de deteção de 20%, a proporção de estudos com taxas de deteção em cultura >20% foi similar entre AG e EI (4/6, 66,7% vs. 2/3 66,7%) e tendeu a ser superior para AG com Xpert (2/2 vs. 0/1). A taxa de cultura realizada em ANF estava disponível num estudo⁸ com elevada probabilidade de TBI (24%). Em cenário de cuidados primários, a EI teve uma taxa de deteção inferior do que em cenário de cuidados terciários.^{20,32} Nove estudos^{5,7,8,11,14,19,20,29,33} apresentaram as taxas de deteção de diferentes métodos de recolha de espécime nos mesmos doentes (quadro 2). Quatro estudos^{11,14,29,33} compararam EI e AG, três utilizando cultura^{11,29,33} e um utilizando Xpert.¹⁴ A taxa de deteção foi superior para o AG em dois estudos com probabilidade pré-teste

elevada e para a EI em dois estudos com probabilidade de TBI pré-teste moderada. Dos três estudos que compararam taxas de deteção entre EI e ANF, dois favoreceram a EI com uma diferença muito reduzida de taxas entre 1% e 3%, todas em doentes com probabilidade moderada de TBI. No entanto, a diferença foi significativa no estudo de Zar *et al*'s⁹ com 396 doentes. No estudo,⁸ entre crianças com probabilidade pré-teste elevada, o ANF apresentou uma taxa de deteção em cultura ligeiramente melhor (+2%) mas a diferença não foi significativa. Apenas dois estudos^{5,7} compararam AG e ANF, com uma tendência de melhor taxa de deteção em cultura para o AG. A amostragem de um segundo espécime contribuiu para 6%-10% da taxa cumulativa em crianças com probabilidade pré-teste reduzida e para 6%-33% em crianças com probabilidade de TBI moderada ou elevada independentemente do método de recolha de espécime e do teste microbiológico utilizados (figuras 1 e 2). Sete estudos avaliaram a taxa de deteção na combinação de diferentes métodos de recolha de amostras (quadro 3). O contributo de um método isolado cifrou-se entre 66% e 100% para AG, entre 49% e 95% para EI e entre 55% e 87,5% para ANF. Em três estudos, a combinação de 2-3 métodos no primeiro dia detetou entre 74% e 100% dos casos detetados ao longo de 2-3 dias consecutivos.

Tolerabilidade

Apenas sete estudos 10 18 21 28 29 32 34 reportaram dados de tolerabilidade e apenas para a EI. A proporção de doentes com eventos adversos cifrou-se entre 0,4% e 27,9% para hemorragia nasal, 0%-1,1% para pieira, 0%-1,6% para hipoxia transitória e 0,5%-4,0% para vômitos. Em um estudo, 10 14 (2%) crianças necessitaram de broncodilatador após o procedimento devido a pieira que se revelou reversível em todas as crianças após o broncodilatador. Neste estudo, a saturação de oxigénio mediana foi de 98% (IQR 97-98) antes de EI (quadro suplementar 6 *online*).

DISCUSSÃO

A nossa revisão sistemática confirma que as taxas de cultura e Xpert para deteção de TBI são reduzidas em crianças com TBI de causas presumíveis e apresenta dados contraditórios na comparação de taxas de deteção entre AG, EI e ANF. Como esperado, as taxas de deteção estão correlacionadas com a probabilidade de TBI pré-teste que está relacionada com a definição de TB de causas presumíveis. Em crianças com probabilidade pré-teste reduzida, as taxas são reduzidas e a EI tende a detetar mais casos

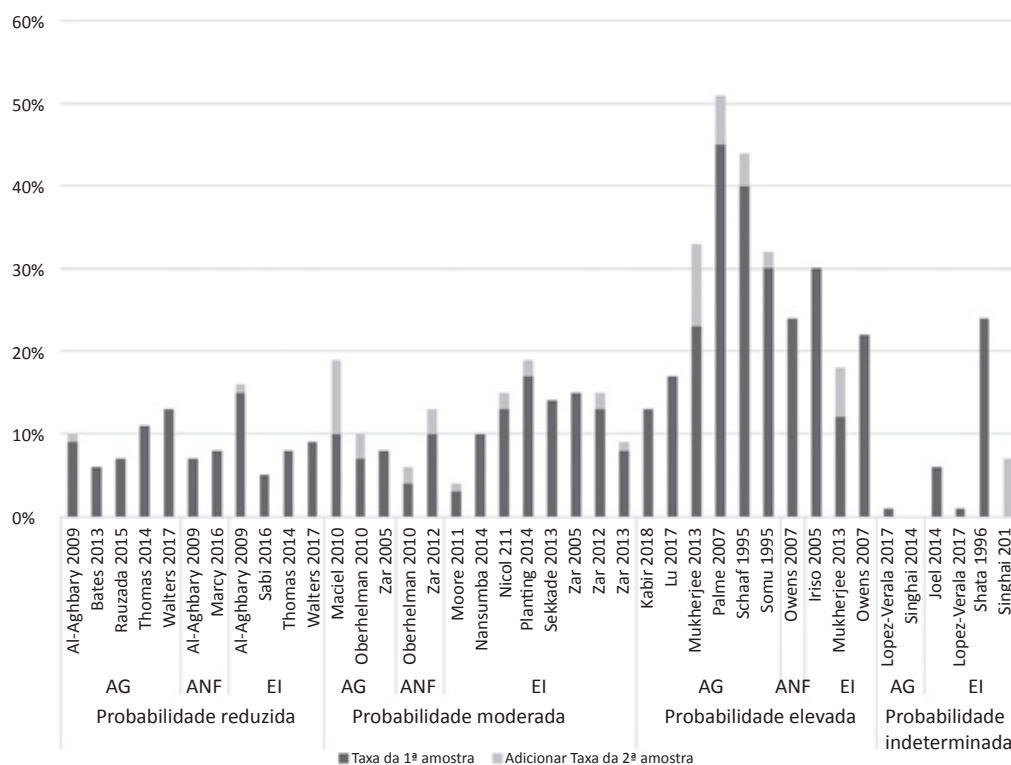


Figura 1 Taxa de de cultura de acordo com método de recolha de espécime e probabilidade de pré-teste de tuberculose intratorácica. AG, aspirado gástrico; EI, expetoração induzida; ANF, aspirado nasofaríngeo. de amostras e probabilidade pré-teste de tuberculose intratorácica.

do que o AG e o ANF. Em crianças com probabilidade pré-teste elevada, as taxas de detecção tendem a ser melhores com AG. Estas tendências são mais óbvias em estudos com poder estatístico suficiente em comparação com EI e AG frente-a-frente, como nos estudos Zar *et al*²⁹ e Mukherjee *et al*³³. Embora o desempenho da EI e do AG possa ser afetado de modo diferenciado pela probabilidade de TBI pré-teste, a variação pode ser explicada por outros fatores, como a diferença de idades, a prevalência de VIH, o nível das instalações de saúde e a experiência do pessoal do estudo com diferentes métodos. A revisão mostra o benefício de

recolher dois espécimes em detrimento de recolher apenas um. Frequentemente, isto requer uma repetição da recolha em dois dias consecutivos, o que pode ser um problema para doentes em ambulatório ou em cenários com uma capacidade limitada de camas. No entanto, também reportamos que a recolha de dois espécimes diferentes no primeiro dia pode ser uma boa alternativa. Esta revisão apresenta várias limitações. (1) A ausência de um padrão de referência para o diagnóstico de TBI infantil impede a tentativa de comparar a precisão dos métodos. (2) Apenas alguns estudos apresentaram um desenho adequado

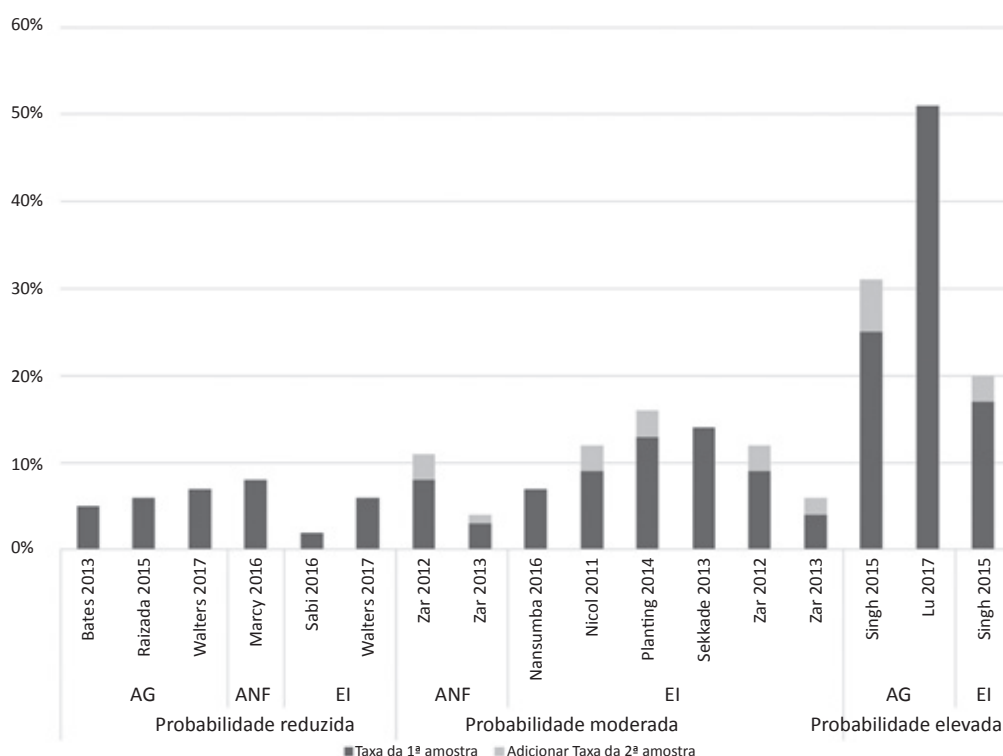


Figura 2 Taxa de Xpert MTB/RIF de acordo com método de recolha de espécime e probabilidade de pré-teste de tuberculose intratorácica. AG, aspirado gástrico; EI, expetoração induzida; ANF, aspirado nasofaríngeo.

Quadro 3 Taxa de cultura e Xpert MTB/RIF com combinação de diferentes métodos de recolha de espécime e contribuição de cada método

Estudo	Probabilidade de pré-teste	Estratégia de recolha de espécime (teste)	Taxa de combinações, n/N (%)	Taxa de combinações no primeiro dia, n (%)	Contribuição por método*		
					AG, n (%)	ANF, n (%)	EI, n (%)
Al-Aghbari <i>et al</i> ⁶	Baixa	1NPA+3GA+3 IS/ES (cultura)	29/213 (13.6)	29 (100)	19 (56)	14 (48)	27 (93)
Mukherjee <i>et al</i> ³	Alta	2GA+2IS (cultura)	147/403 (36.5)	109 (74)	131 (89)		72 (49)
Singh <i>et al</i> ⁴	Alta	2GA+2IS (Xpert)	49/130 (38)	40 (81)	41 (84)		29 (59)
Oberhelman <i>et al</i> ⁷	Moderada	2GA+2NPA (cultura)	22/210 (10.5)	NA	22 (100)	12 (55)	
Owens <i>et al</i> ⁸	Alta	1NPA+1IS (cultura)	24/88 (27.3)	24 (100)		21 (87,5)	19 (79)
Zar <i>et al</i> ⁹	Moderada	3GA+3IS (cultura)	58/250 (23.2)	NA	38 (66)		51 (88)
Zar <i>et al</i> ⁷	Moderada	2NPA+2IS (cultura)	63/396 (15.9)	NA	48 (76)		60 (95)
Zar <i>et al</i> ⁹	Moderada	2NPA+2IS (Xpert)	51/396 (12.9)	NA	41 (80)		45 (88)

*Número de crianças com um teste positivo por método de recolha de espécime dividido pelo número total de crianças com um teste positivo por combinação de métodos. EE, expetoração expetorada; AG, aspirado gástrico; EI, expetoração induzida; NA, não aplicável; ANF, aspirado nasofaríngeo.

para comparar taxas de métodos de recolha de expetoração em amostras emparelhadas.^{14,19,20,29,33} (3) Não incluímos o teste de cadeia (*string test*) na nossa revisão devido ao número reduzido de estudos e à sua fraca aplicabilidade a crianças jovens que não consigam engolir o dispositivo.^{31,34} (4) Devido à heterogeneidade, particularmente na definição de “suspeita clínica de TBI”, não nos foi possível realizar uma meta-análise. (5) A maioria dos estudos foram conduzidos em centros de cuidados terciários, o que limitou a generalizabilidade dos resultados aos centros inferiores. A generalizabilidade dos resultados também foi limitada pelo facto de dois terços dos participantes do estudo serem provenientes da África do Sul e da Índia. (6) Estavam disponíveis muitos poucos dados relativos a aspetos de exequibilidade dos métodos, o que é crucial para a sua utilização em centros de cuidados primários em LMIC. Tando a EI como o AG estão recomendados pela OMS para diagnóstico da TBI em crianças incapazes de produzir expetoração.³⁶ No entanto, na maioria dos LMIC, estes métodos são fracamente implementados, sobretudo em cenários de cuidados de saúde secundários ou primários, devido a dificuldades operacionais.³⁷ A EI exige uma formação adequada dos profissionais de saúde, equipamento e cuidados de higiene e o AG exige a admissão da criança. Melhorar a capacidade de diagnóstico nos centros de cuidados de saúde secundários e primários é crucial para aumentar a deteção de casos. O ANF pode ser o método mais fácil e melhor aceite em comparação com a EI ou o AG, mas a sua implementação requer uma otimização do equipamento (aspirador) e do material (extrator de muco). Recentemente, tem surgido um grande interesse na utilização de fezes na deteção de bacilos de TB que são ingeridos para diagnóstico de TB infantil. Apesar da sensibilidade das variáveis de Xpert nas fezes (32%–85%) entre estudos e das dificuldades laboratoriais em descobrir o melhor método de processamento de amostras para remover os fatores de inibição de PCR comuns nas fezes, este espécime pode ser uma boa alternativa à expetoração em crianças.^{31,38–42} Os autores mostraram que Xpert na combinação de fezes e ANF pode obter taxas de deteção similares às de 2EI ou 2AG, proporcionando uma boa oportunidade de descentralização do diagnóstico microbiológico da TB infantil.^{31,43} A utilização de cartucho Xpert Ultra, que possui um nível de deteção próximo à de cultura com a futura plataforma GeneXpert Omni Point of Care, combinada com mais métodos de recolha de espécimes amigos da criança, como o ANF e fezes, pode melhorar significativamente a capacidade de diagnóstico microbiológico de TBI infantil em LMIC, mas as implicações logísticas nas condições programáticas necessitariam de ser avaliadas.⁴⁴

Contribuições VI projetou o estudo, redigiu o protocolo do estudo, realizou a triagem, seleção e recolha de dados como primeiro revisor; realizou a análise estatística e redigiu o manuscrito. HC realizou a triagem do estudo, seleção e recolha de dados como segundo revisor e reviu o manuscrito. MB supervisionou o trabalho de pesquisa e foi o terceiro revisor em caso de discordância entre VI e HC durante a triagem e seleção do estudo e reviu o manuscrito.

Financiamento O estudo foi parte do trabalho de um Mestrado em Epidemiologia (London School of Hygiene and Tropical Medicine) e foi financiado pelos Médicos Sem Fronteiras.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente Não requerido.

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

REFERÊNCIAS

- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012;367:348–61.
- Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:451–61.
- Newton SM, Brent AJ, Anderson S, et al. *Lancet Infect Dis* 2008;8:498–510.
- WHO. WHO | Global tuberculosis report 2017. WHO, 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. (accessed 18 Apr 2018).
- Al-Aghbari N, Al-Sonboli N, Yassin MA, et al. Multiple sampling in one day to optimize smear microscopy in children with tuberculosis in Yemen. *PLoS One* 2009;4:e5140.
- Bates M, O'Grady J, Mauerer M, et al. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:36–42.
- Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:612–20.
- Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyeja S, et al. Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2007;92:693–6.
- Berggren Palme I, Gudetta B, Bruchfeld J, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in gastric aspirate and sputum collected from Ethiopian HIV-positive and HIV-negative children in a mixed in- and outpatient setting. *Acta Paediatr* 2004;93:311–5.
- Planting NS, Visser GL, Nicol MP, et al. Safety and efficacy of induced sputum in young children hospitalised with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:8–12.
- Qureshi UA, Gupta AK, Mahajan B, et al. Microbiological diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: comparative study of induced sputum and gastric lavage. *Indian J Pediatr* 2011;78:1429–30.
- Raizada N, Sachdeva KS, Swaminathan S, et al. Piloting upfront Xpert MTB/RIF testing on various specimens under programmatic conditions for diagnosis of TB & DR-TB in paediatric population. *PLoS One* 2015;10:e0140375.
- Sekadde MP, Wobudeya E, Joloba ML, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in Uganda: a cross-sectional diagnostic study. *BMC Infect Dis* 2013;13:133.
- Singh S, Singh A, Prajapati S, et al. Xpert MTB/RIF assay can be used on archived gastric aspirate and induced sputum samples for sensitive diagnosis of paediatric tuberculosis. *BMC Microbiol* 2015;15:191.
- Singhal KK, Sethi GR HM. Comparison of yield of acid fast bacilli (AFB) from induced sputum versus gastric lavage for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Eur Respir J* 2014;29:1429–30.
- Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN, et al. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tuber Lung Dis* 1995;76:295–9.
- Iriso R, Mudido PM, Karamagi C, et al. The diagnosis of childhood tuberculosis in an HIV-endemic setting and the use of induced sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:716–26.
- Thomas TA, Heydell SK, Moodley P, et al. Intensified specimen collection to improve tuberculosis diagnosis in children from Rural South Africa, an observational study. *BMC Infect Dis* 2014;14:11.
- Zar HJ, Workman L, Isaacs W, et al. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens. *Clin Infect Dis* 2012;55:1088–95.
- Zar HJ, Workman L, Isaacs W, et al. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis in African children in a primary care setting by use of Xpert MTB/RIF on respiratory specimens: a prospective study. *Lancet Glob Health* 2013;1:e97–e104.
- Sabi I, Kabyemera R, Mshana SE, et al. Pulmonary TB bacteriologically confirmed by induced sputum among children at Bugando Medical Centre, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:228–34.
- Schaff HS, Beyers N, Gie RP, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:189–94.
- Shata AM, Coulter JB, Parry CM, et al. Sputum induction for the diagnosis of tuberculosis. *Arch Dis Child* 1996;74:535–7.
- Kabir S, Uddin MKM, Chisti MJ, et al. Role of PCR method using IS6110 primer in detecting *Mycobacterium tuberculosis* among the clinically diagnosed childhood tuberculosis patients at an urban hospital in Dhaka, Bangladesh. *Int J Infect Dis* 2018;68:108–14.
- López-Varela E, García-Basteiro AL, Augusto OJ, et al. High rates of non-tuberculous mycobacteria isolation in Mozambican children with presumptive tuberculosis. *PLoS One* 2017;12:e0169757.
- Lu J, Li H, Dong F, et al. The feasibility of Xpert MTB/RIF testing to detect rifampicin resistance among childhood tuberculosis for prevalence surveys in Northern China. *Biomed Res Int* 2017;2017:1–10.
- Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, et al. Xpert MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:837–43.
- Joel DR, Steenhoff AP, Mullan PC, et al. Diagnosis of paediatric tuberculosis using sputum induction in Botswana: programme description and findings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:328–34.
- Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130–4.
- Maciel EL, Peres RL, do Prado TN, et al. Saline nebulization before gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and adolescents. *J Trop Pediatr* 2010;56:458–9.
- Marcy O, Ung V, Goyet S, et al. Performance of Xpert MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2016;62:1161–8.
- Moore HA, Apolles P, de Villiers PJ, et al. Sputum induction for microbiological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in a community setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:185–90.
- Mukherjee A, Singh S, Lodha R, et al. Ambulatory gastric lavages provide better yields of *Mycobacterium tuberculosis* than induced sputum in children with intrathoracic tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1313–7.
- Nansumba M, Kumbakumba E, Orikiriza P, et al. Detection yield and tolerability of string test for diagnosis of childhood intrathoracic tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:146–51.
- Nicol MP, Workman L, Isaacs W, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:819–24.
- WHO. Guidance for national tuberculosis program on the management of tuberculosis in children: Gen, 2014. <http://www.who.int/tb/publications/2014/04/WHO-Guidance-Childhood-TB-2014.pdf>. (accessed 27 Sep 2014).
- Reid MJ, Saito S, Fayorey R, et al. Assessing capacity for diagnosing tuberculosis in children in sub-Saharan African HIV care settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:924–7.
- Walters E, Demers AM, van der Zalm MM, et al. Stool culture for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *J Clin Microbiol* 2017;55:3355–65.
- Walters E, Gie RP, Hesselink AC, et al. Rapid diagnosis of pediatric intrathoracic tuberculosis from stool samples using the Xpert MTB/RIF Assay: a pilot study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1316.
- Nicol MP, Spiers K, Workman L, et al. Xpert MTB/RIF testing of stool samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Clin Infect Dis* 2013;57:e18–21.
- LaCourse SM, Pavlinac PB, Cranmer LM, et al. Stool Xpert MTB/RIF and urine lipoarabinomannan for the diagnosis of tuberculosis in hospitalized HIV-infected children. *AIDS* 2018;32:69–78.
- Banada PP, Naidoo U, Deshpande S, et al. A novel sample processing method for rapid detection of tuberculosis in the stool of pediatric patients using the Xpert MTB/RIF assay. *PLoS One* 2016;11:e0151980.
- Song R, Click E, McCarthy K, et al. Diagnostic yield of Xpert MTB/RIF assay and *Mycobacterium tuberculosis* culture on respiratory and non-respiratory specimens among Kenyan children. *Cape Town: Union Conference*, 2015. Abstract OA-440-05.
- Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* 2018;18.

Eficácia das intervenções de autogestão da asma em ambiente escolar entre crianças e adolescentes: achados de uma revisão sistemática e meta-análise de Cochrane

Dylan Kneale,¹ Katherine Harris,² Vanessa M McDonald,³ James Thomas,¹ Jonathan Grigg²

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211909>).

¹Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre (EPPI-Centre), Social Science Research Unit, UCL Institute of Education, University College London, London, UK

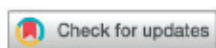
²Centre for Child Health, The Blizard Institute, Queen Mary University London, London, UK

³Centre of Excellence in Severe Asthma, Priority Research Centre for Asthma and Respiratory Disease, School of Nursing and Midwifery, The University of Newcastle, Callaghan, New South Wales, Australia

Correspondência para

Dr Dylan Kneale, Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre (EPPI-Centre), Social Science Research Unit, UCL Institute of Education, London WC1H 0AL, UK; d.kneale@ucl.ac.uk

Recebido a 6 de abril de 2018
Revisto a 5 de novembro de 2018
Aceite a 10 de dezembro de 2018
Publicado inicialmente *online* a 27 de janeiro de 2019



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2019. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

Para citar: Kneale D, Harris K, McDonald VM, et al. Thorax 2019;74:432–438.

RESUMO

Introdução As evidências de que o ensino de técnicas de autogestão a crianças e jovens com asma nas escolas é eficaz ainda não foram, até a data, sujeitas a uma revisão sistemática.

Métodos Foi conduzida uma revisão sistemática de estudos de intervenções. Os estudos foram considerados elegíveis no caso de aplicarem um desenho aleatorizado com grupo paralelo e de terem sido publicados em Inglês após 1995. Os participantes incluíram crianças com asma entre os 5 e 18 anos cuja participação ocorreu dentro do seu ambiente escolar. Foram efetuadas pesquisas no Registo Especializado de Grupo de Vias Aéreas de Cochrane (do inglês, *Cochrane Airways Group Specialised Register*). Os dados quantitativos foram combinados com recurso a meta-análises de efeitos aleatórios.

Resultados Foram incluídos trinta e três estudos de avaliação de *outcomes*. As intervenções em ambiente escolar foram eficazes na redução da frequência de visitas à unidade de emergência (OR 0,70, IC 95% 0,53 a 0,92; estudos=13), e moderadamente eficaz na redução dos níveis de hospitalização (diferenças padronizadas das médias [SMD, do inglês *standardised mean differences*] –0,19, IC 95% CI –0,35 a –0,04; estudos=6). Uma meta-análise de três estudos sugere que a abordagem da intervenção pode reduzir o número de dias de atividade limitada (SMD –0,30, IC 95% –0,41 a –0,18; estudos=3). No entanto, existe incerteza sobre o modo como as intervenções de autogestão em ambiente escolar afetaram a redução do absentismo escolar.

Conclusões As intervenções de autogestão para crianças com asma efetuadas nas escolas reduziram o número de episódios agudos com recurso a cuidados de saúde. Concluímos que o ambiente escolar é um espaço importante para a realização de intervenções de modo a melhorar a saúde da criança.

INTRODUÇÃO

A asma é a doença não transmissível crónica mais comum entre as crianças¹ e, em Inglaterra, quase uma em cada seis crianças entre os 5 e os 14 anos terão sofrido de asma em algum momento,² com impactos substanciais na sua qualidade de vida relacionada com a saúde. Por exemplo, estima-se que mais de 2,8 milhões de dias letivos por ano sejam perdidos no Reino Unido devido a asma e a sintomas de asma.³ A asma bem controlada consiste em sintomas diurnos e noturnos reduzidos, redução da morbilidade de longo prazo e do risco de ataques de asma potencialmente fatais.⁴ A autogestão, um pilar do tratamento para pessoas com asma,⁵ é o processo sistemático de educação

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► As escolas proporcionam um espaço eficaz para ensinar técnicas de autogestão da asma que as crianças com asma precisam para reduzir os seus níveis de utilização de cuidados de saúde, melhorar a sua sintomatologia de asma e reduzir os seus níveis de absentismo escolar?

Que conclusão foi alcançada?

► Os dados de meta-análise de ensaios aleatorizados com controlo mostram que as crianças que foram alvo de intervenções de autogestão da asma em ambiente escolar reduziram os níveis de hospitalização e de consultas em unidade de emergência e apresentam uma melhoria dos dias de atividade limitada. No entanto, não foi observado qualquer impacto nos níveis de absentismo escolar.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Trata-se da primeira revisão sistemática e meta-análise de intervenções de asma em ambiente escolar.

e capacitação de indivíduos no sentido do controlo dos seus sintomas de asma, permitindo a prevenção de agudizações futuras.⁶

Entende-se que as escolas são locais eficazes para o ensino de técnicas de autogestão da asma a crianças devido à sua familiaridade enquanto ambiente de aprendizagem e ao potencial de identificação de números alargados de crianças com asma num único local de ensino.^{7–9} No entanto, existem algumas revisões que se focaram explicitamente nas escolas enquanto locais de prestação ou que sintetizaram informação de vários estudos através de meta-análise. Consequentemente, mantém-se alguma incerteza quanto ao impacto de proporcionar educação de autogestão e apoio dentro das escolas. Na presente revisão sistemática, propusemo-nos a identificar e sintetizar evidências de intervenções de autogestão em ambiente escolar para crianças com asma, com um foco na sua eficácia. Embora a prestação de uma intervenção de autogestão de asma em escolas seja um modo potencial de reduzir o fardo da asma nas crianças e jovens, mantém-se a incerteza, até ao momento, quanto à eficácia desta abordagem em vários *outcomes* diferentes.^{10 11}

MÉTODOS

Todos os detalhes dos métodos utilizados foram publicados após o registo do protocolo para a presente revisão através da Cochrane Collaboration.¹² A totalidade da revisão pretende tratar dois objetivos centrais: (1) identificar as características de desenho e processos centrais associados à implementação de sucesso de intervenções de autogestão de asma em ambiente escolar e (2) compreender se as intervenções em ambiente escolar podem alterar eficazmente o comportamento de autogestão de asma. No presente documento, focamo-nos na síntese quantitativa de evidências sobre a eficácia das intervenções de asma em ambiente escolar. Todos os detalhes, incluindo os resultados da revisão do desenho da intervenção e dos fatores de implementação, podem ser consultados no documento de acompanhamento integral da revisão de Cochrane, que é publicada simultaneamente com o presente artigo.¹¹

ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

Os estudos foram considerados elegíveis no caso de terem aplicado um desenho aleatorizado com grupo paralelo com crianças aleatorizadas individualmente ou em grupos e de terem sido publicados em Inglês desde 1995 (esta data corresponde à publicação das primeiras linhas orientadoras da Iniciativa Global para a Asma [GINA, do inglês *Global Initiative for Asthma*]), que proporcionaram uma base de linhas orientadoras globais para a asma.¹³ Os participantes incluíram crianças e jovens em idade escolar (5-18 anos) com asma e que participaram dentro do seu ambiente escolar.

Todas as intervenções incluídas procuraram desenvolver e melhorar a autogestão da asma em crianças em pelo menos um dos seguintes componentes: (1) aumento do conhecimento sobre a asma e respetiva gestão, (2) aumento das competências de autogestão e (3) melhoria dos comportamentos e prática de autogestão.

A definição de autogestão utilizada seguiu as linhas orientadoras da Sociedade Torácica Britânica (do inglês *British Thoracic Society*),¹⁴ e os estudos elegíveis incluíram o desenvolvimento de pelo menos um dos seguintes componentes: reforço da monitorização da função pulmonar regular, desenvolvimento de uma aliança terapêutica entre pacientes e prestadores de cuidados de saúde, instruções sobre as técnicas de inalação, reforço/prestação de um plano de gestão de asma individualizado e por escrito, instruções sobre o uso adequado de terapêuticas de alívio e prevenção e estratégias não farmacológicas selecionadas. Assim, uma intervenção em que os/as enfermeiros/as da escola administrem medicação diretamente a crianças ou que sigam a terapêutica diretamente (ex.: Halterman *et al*¹⁵), mas que não tenha incluído um componente destinado a desenvolver as competências de autogestão seria excluída (consultar materiais suplementares disponíveis *online*). As intervenções de autogestão podiam ser efetuadas por educador qualificado, enfermeiro/a, médico ou médico especialista ou por um par ou assistente social (ou uma combinação das possibilidades referidas). Os estudos elegíveis também incluíram um grupo de comparação que recebeu o cuidado habitual ou uma intervenção de autogestão ou saúde com um foco diferente da asma (placebo).

SELEÇÃO E COMBINAÇÃO DE OUTCOMES

Foi extraída informação sobre quatro *outcomes* primários, que refletem indicadores de bom controlo da asma,¹⁴: (1) agudizações ou ataques de asma que conduziram a admissão hospitalar (hospitalização), (2) sintomas de asma que conduziram a visitas à unidade de emergência, (3) absentismo escolar e (4) dias de atividade limitada. Do mesmo modo, foi extraída e sintetizada informação sobre *outcomes* secundários.¹¹

Foi efetuada uma pesquisa de ensaios no Registo Especializado de Grupo de Vias Aéreas de Cochrane que abrangiu várias bases de dados, incluindo CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycInfo

e CINAHL, assim como resumos de conferências respiratórias, utilizando uma estratégia descrita na revisão integral¹¹ e desenvolvida pelo Coordenador da Pesquisa de Ensaios do Grupo de Vias Aérea (mais detalhes nos agradecimentos). Todos os resultados foram importados para EPPI-Reviewer 4 (programa de *software* de revisão sistemática¹⁶) e analisados em termos de título e resumo por dois revisores (DK e KH). Foram obtidos os textos integrais de estudos que cumpriram os critérios de elegibilidade iniciais, que foram analisados novamente por ambos os revisores, que se encontraram para discutir e consolidar qualquer discordância. Todos os estudos que cumpriram os critérios de desenho do estudo foram incluídos, independentemente dos *outcomes* recolhidos. Todos os dados foram extraídos para EPPI-Reviewer 4, que também foi utilizado para calcular as dimensões dos efeitos, incluindo ajustes de agrupamento¹⁶; Foi utilizado STATA (Release 13) na condução de transformações adicionais de dados e para verificações de robustez, enquanto RevMan V.5.3 foi o programa de *software* primário utilizado na combinação de dados quantitativos.¹⁷ Todos os dados foram combinados inicialmente com recurso a meta-análises de efeitos aleatórios, uma vez que não se previa que os pressupostos subjacentes a uma especificação de efeitos fixos fossem compatíveis com a provável heterogeneidade nos tipos de intervenção e nas populações dos vários estudos. Os ajustes de agrupamento foram realizados quando este fator não foi reportado pelos autores do ensaio e, como nenhum estudo incluiu na meta-análise fornecida uma estimativa direta do efeito de agrupamento através de um coeficiente de correlação intergrupos (ICC, do inglês *intra-cluster correlation coefficient*), foi selecionada uma estimativa de 0,05 com base no ICC utilizado num estudo não incluído na meta-análise.¹⁸ Esperávamos que os *outcomes* fossem reportados com unidades de análise similares mas, na realidade, deparámo-nos com bastantes variações e utilizámos as fórmulas de Chinn¹⁹ para converter as dimensões dos efeitos e os DP entre diferenças padronizadas das médias (SMD) e OR, de acordo com as indicações fornecidas pelo Manual de Cochrane.²⁰

Avaliámos a heterogeneidade estatística através da análise da medida¹² e do Q de Cochran²⁰ e explorámos os fatores de heterogeneidade através da condução de análises de subgrupo e de sensibilidade previamente especificados. Pretendemos construir modelos de meta-regressão de efeitos aleatórios, o que nos permitiria explorar o impacto de diferentes covariáveis em simultâneo. No entanto, um número relativamente reduzido de estudos (o nosso modelo mais alargado continha 13 estudos) significaria que seríamos incapazes de estender o modelo desta forma. Avaliámos fontes de potencial viés com recurso à ferramenta Risco de Viés (do inglês, *Risk of Bias*) da Cochrane Collaboration.²¹ Para efeitos de viés de publicação, a distribuição das dimensões dos efeitos nestes estudos foi apresentada em conjunto com os respetivos DP num gráfico de funil para cada *outcome*. Também realizámos testes formais para viés de publicação de estudos de pequena dimensão através do teste de Egger.²² No entanto, estes testes não possuíam força estatística suficiente em pelo menos dois *outcomes* (hospitalizações e dias de atividade limitada). Foram realizadas análises de sensibilidade adicionais com base na avaliação de risco de viés do estudo, no impacto da utilização do modelo de efeitos fixos em comparação com o modelo de efeitos aleatórios e no impacto de estudos que utilizaram um desenho de estudo aleatorizado em grupos.

RESULTADOS

A primeira pesquisa foi realizada em abril de 2015 e as pesquisas atualizadas foram realizadas em abril de 2016 e 2017. Após deduplicação, os títulos e resumos de 379 estudos de avaliação de *outcomes* foram analisados de modo independente por dois autores revisores (KH e DK). Após a exclusão com base no título e no resumo, o texto integral dos restantes 105 registos foi avaliado em termos de elegibilidade e 33 estudos de avaliação de

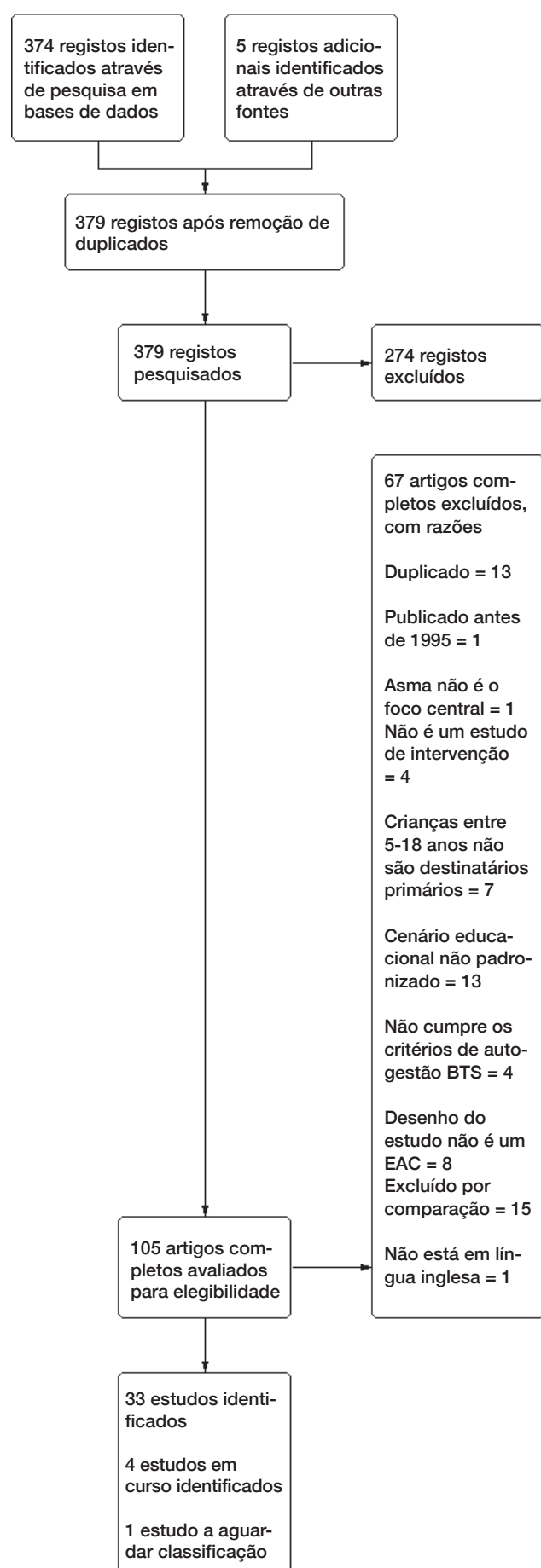


Figura 1 Fluxograma. BTS, Sociedade Torácica Britânica; EAC, ensaio aleatorizado com controle.

outcomes foram incluídos para análise adicional (figura 1). A maioria dos estudos (79%) aleatorizou as crianças por escola. Em sentido contrário, apenas sete estudos aleatorizaram por indivíduo. A evidência abrange nomeadamente estudos realizados na América do Norte (24 nos EUA e 4 no Canadá). Dos restantes estudos, dois foram realizados no Reino Unido, dois na Austrália e um na China, um em Espanha e um na Jordânia. Oito estudos foram realizados em escolas secundárias, 3 em escolas preparatórias e 15 em escolas básicas. 3 estudos adicionais ocorreram numa combinação de escolas, sendo que os restantes são indefinidos (quadro 1). As intervenções de asma em ambiente escolar assumem várias formas diversas - desde programas com maior utilização de manual, incluindo o programa Open Airways for Schools da Associação Pulmonar Americana, *Roaring Adventures of Puff* (quatro estudos) e o programa Triple-A (*Adolescent Asthma Action*, dois estudos) - até outros modelos novos de intervenção a serem ensaiados pela primeira vez. Uma minoria das intervenções apresentou uma intensidade relativamente reduzida, compreendendo apenas uma sessão (dois estudos), embora a maioria apresentasse uma intensidade mais elevada, compreendendo três ou mais sessões (28 estudos, com 3 estudos a fornecer uma descrição insuficiente). Em nove estudos, as intervenções foram realizadas na totalidade ou em parte por um/a enfermeiro/a da escola ou de saúde pública ou um/a estudante de enfermagem, quatro envolveram professores na prestação e dois estudos envolveram prestação por pares (consultar materiais suplementares). A qualidade do estudo variou de acordo com o domínio e, para alguns domínios, o risco de viés foi considerado elevado nos estudos (consultar revisão integral para mais detalhes¹¹). No entanto, o potencial global para este risco de viés comprometer os resultados das meta-análises para os *outcomes* primários foi avaliado como “não grave” após a análise da qualidade da evidência e a força das recomendações.

RESULTADOS

Sete estudos forneceram informação suficiente sobre agudizações que conduziram a hospitalização de modo a calcular uma dimensão de efeito, seis dos quais foram combinados numa meta-análise de SMD, tendo todos os seis estudos apresentado um impacto positivo da intervenção e pouca evidência de heterogeneidade estatística com base nas estatísticas I^2 (0%) e Q de Cochran (quadro 1 e figura 2). Em geral, os resultados sugeriram que as intervenções de autogestão de asma em ambiente escolar foram moderadamente eficazes na redução dos níveis de hospitalizações em crianças (SMD $-0,19$, IC 95% $-0,35$ a $-0,04$). Em última instância, os testes de viés de publicação não possuíam força estatística, embora não tenha sido detetada qualquer evidência de viés de publicação através de inspeção visual dos dados. Uma medida adicional de utilização de cuidados de saúde, visitas à unidade de emergência (ED, do inglês *emergency department*) também foram incluídas como *outcome* primário, com dados transformados para refletir as probabilidades diferenciais de relatórios de visitas à ED entre grupos de intervenção e de controlo. Com base nos resultados de 13 estudos que envolveram 3883 crianças, a evidência sugeriu que as intervenções de autogestão de asma em ambiente escolar foram eficazes na redução da frequência de visitas à ED (OR 0,70, IC 95% 0,53 a 0,92; figura 3). No entanto, entre os 13 estudos incluídos, existiu uma heterogeneidade substancial, tanto em termos de magnitude como de direção do efeito, com três estudos a apresentarem dimensões de efeito negligenciável (perto de zero) e dois estudos a apresentarem dimensões de efeito negativo. Tal resultou num I^2 de 26%. O número de estudos e o nível de heterogeneidade permitiu-nos explorar as potenciais características do estudo que podiam ajudar a explicar a variação observada através de análises de subgrupo planeada, embora a idade das crianças, o tipo de escola e o

Quadro 1 Resumo de meta-análise

Outcome	Número de estudos	Número de participantes	Dimensão do efeito (estratégia de modelo)	Dimensão do efeito agrupado e IC	I ² , %
Agudizações que conduziram a hospitalização	6	1873	Desvio padrão médio (VI, efeitos aleatórios, 95% IC)	-0,19 (-0,35 a -0,04)	0
Agudizações que conduziram a visitas a unidade de emergência (ED)	13	3883	OR (VI, efeitos aleatórios, 95% IC)	0,70 (0,53 a 0,92)	26
Absentismo escolar	10	4609	Desvio padrão médio (VI, efeitos aleatórios, 95% IC)	-0,07 (-0,22 to 0,08)	70
Dias de atividade limitada	3	1852	Desvio padrão médio (VI, efeitos aleatórios, 95% IC)	-0,30 (-0,41 a -0,18)	0

VI, variância inversa.

estatuto socioeconómico das crianças não tenha explicado a heterogeneidade observada. As análises de sensibilidade com base em pressupostos de modelo e transformações de dados não sugeriram que as decisões analíticas tenham influenciado as dimensões dos efeitos e, embora baseadas num número relativamente reduzido de estudos, nem o gráfico de funil nem o teste de Egger foram indicativos de viés de publicação. Foram incluídos na nossa meta-análise de efeitos sobre o absentismo escolar 10 estudos, embora existisse incerteza sobre o modo como as intervenções de autogestão em ambiente escolar afetaram a redução do absentismo escolar (SMD -0,07, IC 95% -0,22 a 0,08). Entre os vários estudos verificou-se uma heterogeneidade muito elevada entre estimativas de dimensão de efeitos, com uma I² estimada em 70%. As dimensões dos efeitos de metade dos estudos incluídos na meta-análise indicaram que a intervenção teve um impacto negativo no aumento ligeiro ou significativo do número de absentismo escolar no grupo de intervenção em comparação com o controlo. Em geral, as análises de subgrupo pré-especificadas não sugeriram que as características do estudo explicassem a heterogeneidade entre estudos, embora uma análise de subgrupo (descrita na revisão de Cochrane integral¹⁴) tenha indicado que os estudos desenhados com um enquadramento teórico definido foram mais eficazes (SMD -0,20, IC 95% -0,36 a -0,04; estudos=6) do que os estudos sem esse enquadramento (SMD 0,08, IC 95% -0,05 a 0,20; estudos=4), embora se tenham mantido níveis moderados de heterogeneidade em ambos os subgrupos (figura 4). As análises de sensibilidade com base em pressupostos de modelo e transformações de dados não sugeriram que as decisões analíticas tenham influenciado as dimensões dos efeitos e que a evidência de viés de publicação foi negligenciável. Por fim, três estudos contribuíram com dados para a nossa meta-análise do impacto das intervenções de autogestão de asma em ambiente escolar na redução do número de dias de atividade limitada sentida pelas crianças (figura 5). Embora baseados num número limitado de estudos, estes estudos forneceram evidências de que o modo de intervenção pode reduzir o número de dias de atividade limitada sentida (SMD -0,30, IC 95% -0,41 a -0,18; estudos=3). Os três estudos proporcionaram evidência relativamente consistente em torno da direção e magnitude do efeito (I²=0%).

DISCUSSÃO

Os resultados das meta-análises demonstraram que as intervenções de autogestão em ambiente escolar são eficazes na melhoria da utilização de cuidados de saúde, incluindo hospitalizações (6 estudos) e visitas às ED (13 estudos), assim como na melhoria

de um indicador de estado de saúde ao reduzir os dias de atividade limitada (3 estudos). A eficácia não foi consistente para o absentismo escolar, onde a estimativa pontual sugeriu um efeito reduzido e com um IC que cruzava a linha de sem efeito.

A intervenção foi mais eficaz em *outcomes* que envolveram a utilização de cuidados de saúde. Estes foram medidos de um modo relativamente uniforme em estudos (embora várias transformações tenham sido efetuadas nas meta-análises para facilitar a síntese). A razão pela qual foi observado um impacto mais reduzido no absentismo escolar é incerta, embora análises de subgrupo adicionais tenham sugerido que o modo como a intervenção é implementada pode ter um impacto superior neste *outcome*. Particularmente, a utilização reportada de um enquadramento teórico no estudo pareceu distinguir entre estudos mais eficazes na redução dos níveis de absentismo escolar e estudos que não o foram. Embora não exista um consenso universal quanto à importância do absentismo escolar enquanto indicador de controlo da asma,²³ demonstrar uma melhoria neste indicador pode ser importante para ganhar acesso aos locais de ensino e a cooperação do pessoal das escolas. Este resultado não indica que a utilização de uma teoria seja causal na redução do absentismo escolar. No entanto, a utilização de uma teoria pode significar a existência de casos em que os participantes no ensaio têm um conhecimento aprofundado de como a sua intervenção atua, o que molda todas as etapas da prestação até ao relatório dos *outcomes*, o que, por sua vez, conduz a melhores *outcomes* para as crianças, em particular nos *outcomes* que podem ser mais intratáveis. Em alternativa, a utilização reportada de teoria pode ser um marcador para a experiência dos participantes no ensaio ou da equipa do ensaio. A presente revisão apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, a maioria dos estudos foram conduzidos nos EUA e Canadá e um número muito reduzido dos estudos incluídos foi conduzido no Reino Unido, Europa ou outro local. Provavelmente, os fatores refletos da política de saúde e de acesso aos cuidados de saúde em diferentes contextos influenciam o desenho e implementação de uma intervenção, embora o seu impacto não tenha sido totalmente avaliado nesta instância. Contudo, o modo como as crianças vão à escola é relativamente similar em todo o mundo. Logo, estima-se um impacto reduzido em termos da aplicabilidade da abordagem em escolas de contextos de rendimentos médio e elevado. No entanto, o foco dos estudos nos EUA pode ter impacto na transferibilidade dos achados da intervenção. A natureza da prestação de cuidados de saúde e o número elevado de crianças sem cobertura de saúde adequada podem significar que a intervenção teve um impacto superior no contexto dos EUA em comparação com contextos com cobertura universal de cuidados de saúde (ex.: Reino Unido), particularmente entre as populações com menores rendimentos, com níveis substanciais de subdiagnós-

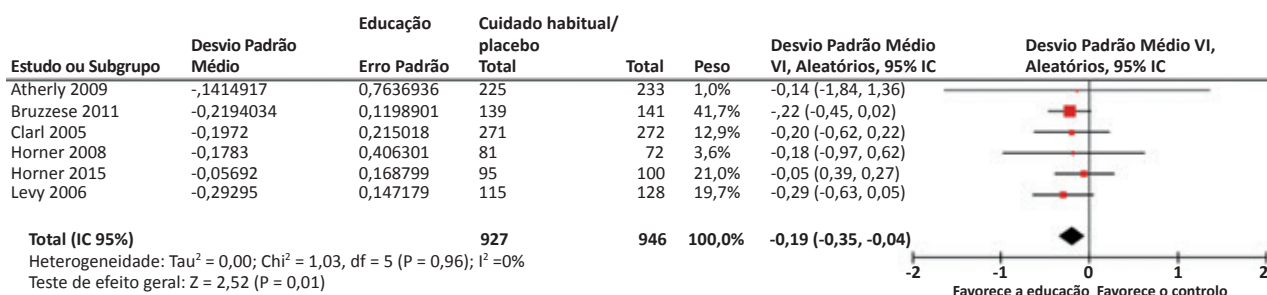


Figura 2 Meta-análise de intervenções de asma em ambiente escolar – impacto nas visitas a unidades de emergência.

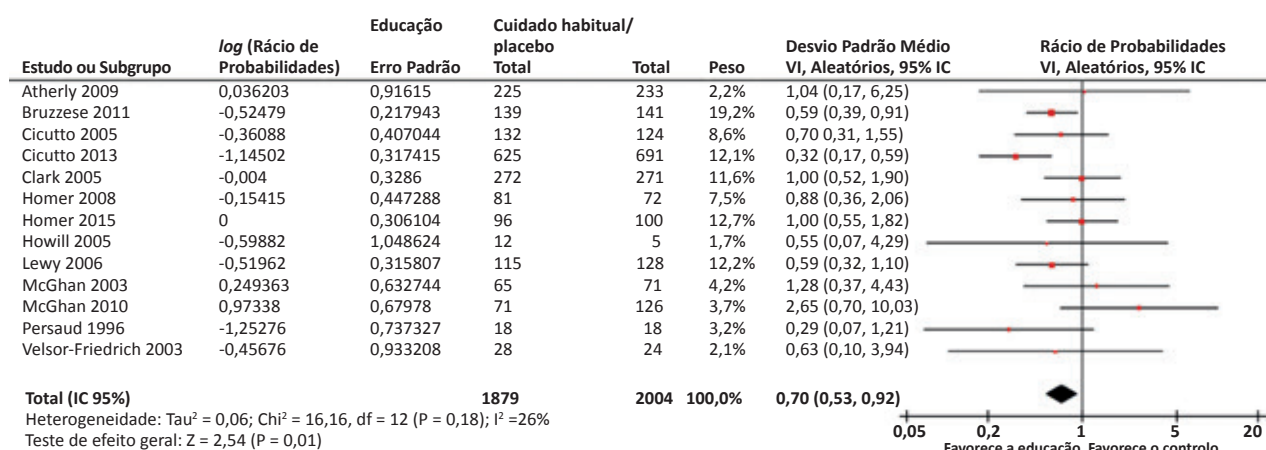


Figura 3 Meta-análise de intervenções de asma em ambiente escolar – impacto nas hospitalizações.

tico e níveis reduzidos de acesso a planos de medicação adequados. Vários ensaios (ex.: referências^{24,25}) foram desenvolvidos precisamente com base neste fundamento e as escolas foram selecionadas como local de prestação devido à universalidade da educação, em contraste com os cuidados de saúde, nestes contextos. As implicações para a transferibilidade podem significar que as dimensões de efeitos mais reduzidas são obtidas em contextos com melhor cobertura de cuidados de saúde, taxas de diagnóstico superiores e maior igualdade de acesso a medicação adequada (ex.: contextos como o Reino Unido, onde a saúde é universalmente gratuita no local da prestação). Do mesmo modo, foi conduzido um número mais elevado de estudos em escolas primárias/ensino básico do que em escolas secundárias. A sub-representação de contextos fora da América do Norte e de contextos de escola secundárias representam ressalvas à generalizabilidade dos achados. Uma segunda limitação consiste na variação da forma em que vários *outcomes* foram medidos. Em ensaios de asma com crianças, têm sido realizados, no passado, apelos à ação de modo a normalizar os *outcomes* recolhidos,^{26–28} embora a presente revisão sugira que estes apenas tiveram um sucesso parcial, dado que os dados de vários estudos que cumpriram os critérios de elegibilidade de desenho do ensaio não foram incluídos na meta-análise porque os ensaios não mediram estes *outcomes*. Embora os *outcomes* incluídos nas meta-análises

apenas tenham sido combinados após uma consideração prolongada da potencial heterogeneidade metodológica e clínica, mantém-se uma probabilidade de pelo menos uma parte da heterogeneidade observada entre estudos ser devida a erros de medição. Para muitos dos *outcomes* secundários examinados na revisão de documentos de acompanhamento,¹¹ por exemplo, função pulmonar, verificou-se uma heterogeneidade ainda mais elevada na medição de *outcomes* que impediu a combinação de dimensões de efeitos num enquadramento de meta-análise. Para além de maiores esforços na normalização de domínios de *outcomes*, a presente revisão sugere uma necessidade de maior normalização de medições adequadas e de relatório de *outcomes* recolhidos em cada ensaio. Por exemplo, no caso de hospitalizações, foram recolhidos dados originais em estudos, tal como o número médio de hospitalizações (dados de contabilização contínua), relatórios de todas as ocasiões de hospitalização (dados binários) e o nível mediano de hospitalização (o último não sendo combinado em meta-análise). Também estes apresentaram diferenças na abordagem de medição (hospitalizações durante um período relativamente curto (ex.: 4 semanas²⁹) em comparação com um período de exposição mais prolongado (ex.: 12 meses³⁰)). O acordo sobre quais os *outcomes* a medir pode representar um importante primeiro passo na normalização do relatório de ensaios e no desenvolvi-

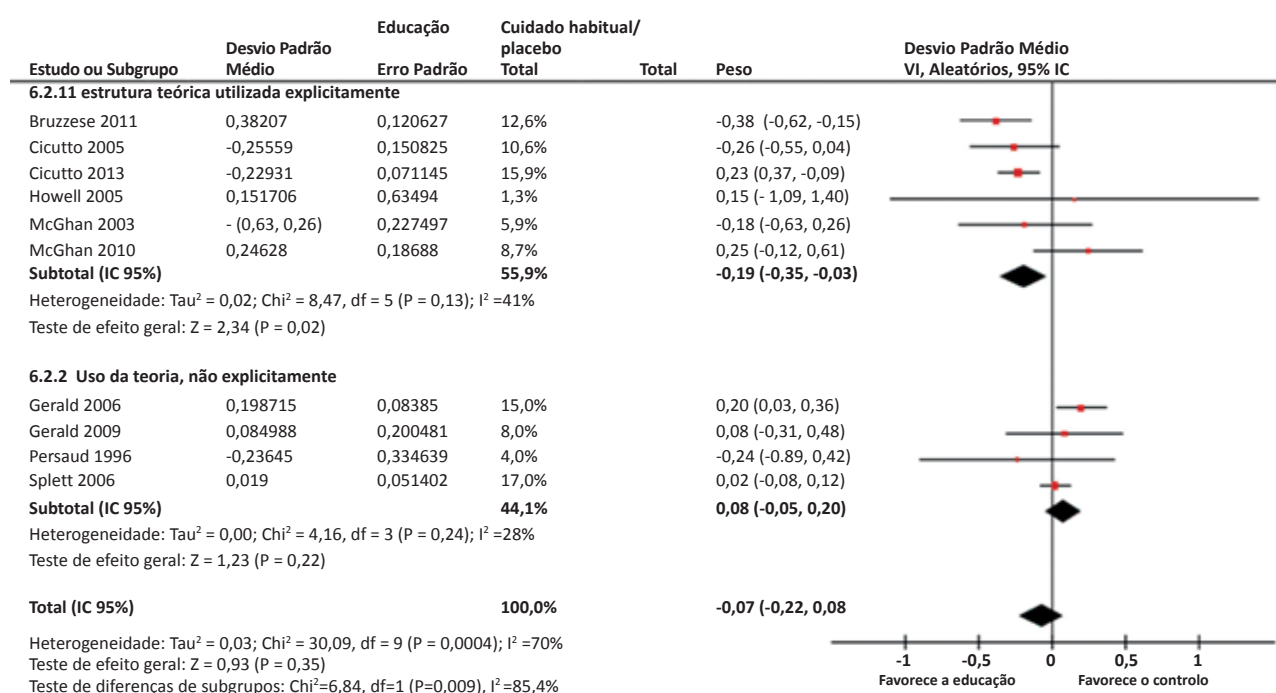


Figura 4 Meta-análise de intervenções de asma em ambiente escolar – impacto no absentismo escolar em subgrupos por utilização de teoria.

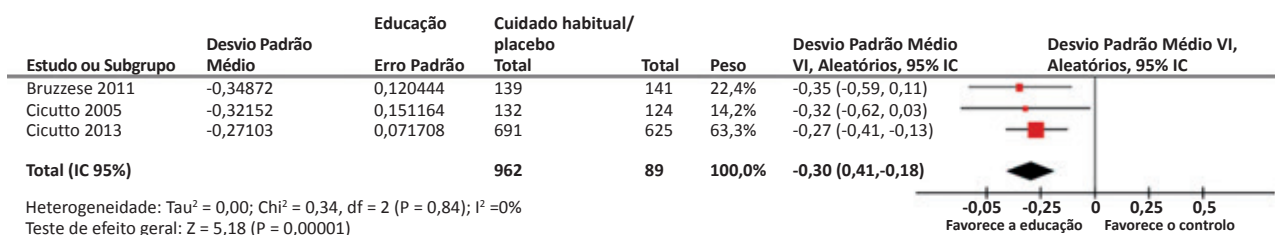


Figura 5 Meta-análise de intervenções de asma em ambiente escolar – impacto nos dias de atividade limitada.

mento de conjuntos de *outcomes* centrais³¹. No entanto, a presente revisão sugere que são necessários trabalhos adicionais para obter um entendimento sobre como estes indicadores devem ser operacionalizados. A diversidade de abordagens de medição e, consequentemente, do número de transformações necessárias para normalizar os dados numa métrica comum tem o potencial de comprometer os resultados. Embora as análises de sensibilidade tenham sido realizadas na totalidade de modo a verificar a robustez dos nossos pressupostos, a falta de normalização representa, contudo, uma ressalva aos resultados. Uma terceira limitação deve-se ao facto de desconhecermos o valor acrescentado de implementar uma intervenção numa escola em comparação com um hospital ou num contexto comunitário, uma vez que excluimos estudos que tenham prestado outras intervenções de asma. Do mesmo modo, excluimos estudos que prestaram intervenções de asma em escolas, mas que não cumpriram com a nossa definição de autogestão. Esta situação pode ter diminuído a nossa capacidade de compreender o potencial total das escolas como locais de melhoria da asma em crianças. No entanto, fica claro que as escolas proporcionam acesso a elevados números de crianças com asma, incluindo aquelas que não realizam consultas com o seu prestador de cuidados regularmente. Uma quarta limitação é que, embora o impacto global das intervenções em ambiente escolar seja positivo na maioria dos *outcomes* primários examinados na presente revisão, alguns estudos isolados reportaram impactos negativos das intervenções nas crianças. Por exemplo, no nosso modelo de visitas à ED, dois estudos, que utilizaram o mesmo modelo de intervenção, reportaram que as crianças tinham uma maior probabilidade de recorrer a uma visita à ED após a intervenção do que um controlo. Os mecanismos subjacentes de como uma intervenção de asma em ambiente escolar aumenta a utilização de cuidados de saúde não são claros. Tais efeitos potencialmente contraintuitivos podem refletir o conteúdo da informação de autogestão prestada às crianças, que pode recomendar um maior contacto com prestadores de cuidados de saúde quando a criança sente agudizações de asma. Uma abordagem narrativa à síntese dos dados de avaliação de *outcomes*, incluindo a revisão do conteúdo da educação de autogestão, pode levar à melhoria da compreensão da razão pela qual um número reduzido de ensaios ostensivamente conduz a *outcomes* mais negativos em crianças.

Em conclusão, a presente revisão suporta a hipótese de que as intervenções de autogestão em ambiente escolar são eficazes na melhoria dos *outcomes* de utilização de cuidados de saúde em crianças com asma. Embora não tenhamos encontrado evidência conclusiva na meta-análise relativamente ao impacto da intervenção no absentismo escolar, os resultados das análises de subgrupo sugerem que um subgrupo de estudos que definiu explicitamente o seu enquadramento teórico apresentou dimensões de efeitos superiores. Futuras revisões sistemáticas que consigam recorrer a uma amostra mais elevada de estudos podem ser capazes de identificar a importância de diferentes configurações na eficácia da intervenção e pode ser possível utilizar Meta-Análises em Rede, recorrendo a uma quantidade relativamente mais elevada de estudos para alguns modos de intervenção (ex.: *Open Airways for Schools*), para comparar direta e indiretamente o modo como as diferentes abordagens de intervenção se comportam. Uma vez que as intervenções

de autogestão prestadas em escolas reduzem o número de episódios agudos de utilização de cuidados de saúde em particular, concluímos que o ambiente escolar é um local importante para prestar intervenções destinadas a *outcomes* de asma em crianças e jovens.

Agradecimentos Os autores gostariam de agradecer a Elizabeth Stovold por ajudar a definir a estratégia de pesquisa e aos nossos outros co-autores envolvidos na produção da revisão sistemática. Agradecemos também a Emma Dennett e Chris Cates pelos comentários e assistência contínua. Agradecemos à Liderança Colaborativa do NIHR em Pesquisa e Cuidados em Saúde Aplicada (CLAHRC) no Norte do Tamisa pelo apoio contínuo.

Contribuições Todos os autores contribuíram para a concepção do estudo e protocolo de revisão. DK e KH realizaram a revisão sistemática. DK e KH realizaram a análise estatística. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos dados. DK e KH redigiram o artigo e todos os autores fizeram revisões críticas e contribuíram para a edição do artigo. DK e KH são contribuintes iguais para este manuscrito.

Financiamento Esta pesquisa foi financiada pela Colaboração do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR) para Liderança em Pesquisa e Cuidado em Saúde Aplicada do Norte do Tamisa no Bart NHS Trust (NIHR CLAHRC Tamisa do Norte).

Declaração As opiniões expressas neste artigo são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente do NHS, do NIHR ou do Departamento de Saúde e Assistência Social.

Conflitos de interesses A DK reporta subsídios do NIHR CLAHRC North Thames durante a condução do estudo; KH não tem nada a revelar; O VMM não tem nada a divulgar; JT reporta subsídios do NIHR, durante a realização do estudo; A JG reporta taxas pessoais da GSK, taxas pessoais da Vifor Pharmaceuticals, fora do trabalho enviado.

Consentimento do doente Não foi requerido.

Proveniência e revisão por pares Todos os dados deste manuscrito estão disponíveis numa revisão publicada disponível na Cochrane Library (<https://www.cochrane.library.com/>).

REFERÊNCIAS

- Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1269–78.
- Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010;103:98–106.
- Mukherjee M, Stoddart A, Gupta RP, et al. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. *BMC Med* 2016;14:113.
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et al. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2006;100:616–21.
- British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008;63:iv1–21.
- Kotses H, Creer TL. Asthma self-management. *Asthma, Health and Society*. New York City: Springer, 2010:117–39.
- Ahmad E, Grimes DE. The effects of self-management education for school-age children on asthma morbidity: a systematic review. *J Sch Nurs* 2011;27:282–92.
- Bruzzese JM, Evans D, Kattan M. School-based asthma programs. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:195–200.
- Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes? *Pediatrics* 2009;124:729–42.
- Kneale D, Thomas J, Harris K. Developing and optimising the use of logic models in systematic reviews: exploring practice and good practice in the use of programme theory in reviews. *PLoS One* 2015;10:e0142187.
- Harris KM, Kneale D, Lasserson TJ, et al. School-based self management interventions for asthma in children and adolescents: a mixed methods systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*;27.
- Harris KM, Kneale D, Lasserson TJ, et al. School-based self management interventions for asthma in children and adolescents: a mixed methods systematic review. *The Cochrane Library* 2015.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report, 1995.
- BTS BTS. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. London: British Thoracic Society, 2012.
- Halterman JS, Szilagyi PG, Fisher SG, et al. Randomized controlled trial to improve care for urban children with asthma: results of the school-based asthma therapy trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:262–8.
- Thomas J, Brunton J, Graziosi S. EPPI-Reviewer 4.0: software for research synthesis. London: Institute of Education, 2010.
- R review Manager (RevMan) 5.3 [program]. 2008.
- McCann DC, McWhirter J, Coleman H, et al. A controlled trial of a school-based intervention to improve asthma management. *Eur Respir J* 2006;27:921–8.
- C Hinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in metaanalysis. *Stat Med* 2000;19:3127–31.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
- Harbord RM, Harris RJ, Sterne JAC. Updated tests for small-study effects in metaanalyses. *Stata J* 2009;9:197–210.
- Harris K, Mosler G, Williams SA, et al. Asthma control in London secondary school children. *J Asthma* 2017;54:1033–40.
- Bruzzese JM, Sheares BJ, Vincent EJ, et al. Effects of a school-based intervention for urban adolescents with asthma. A controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:998–1006.
- Gerald LB, McClure LA, Mangan JM, et al. Increasing adherence to inhaled steroid therapy among schoolchildren: randomized, controlled trial of school-based supervised asthma therapy. *Pediatrics* 2009;123:466–74.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59–99.
- Sinha IP, Gallagher R, Williamson PR, et al. Development of a core outcome set for clinical trials in childhood asthma: a survey of clinicians, parents, and young people. *Trials* 2012;13:103.
- Centers for Disease Control. National asthma control program: improving quality of life and reducing costs. Atlanta, USA: Centers for Disease Control, 2005.
- Atherly A, Nurmambetov T, Williams S, et al. An economic evaluation of the schoolbased "power breathing" asthma program. *J Asthma* 2009;46:596–9.
- Horner SD, Fouladi RT. Improvement of rural children's asthma self-management by lay health educators. *J Sch Health* 2008;78:506–13.
- Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials* 2012;13:132.

O impacto combinado dos fatores de estilo de vida saudável sobre o risco de asma, rinoconjuntivite e eczema em crianças em idade escolar: ISAAC fase III

Eva Morales,¹ David Strachan,² Innes Asher,³ Philippa Ellwood,³ Neil Pearce,⁴ Luis Garcia-Marcos,⁵ do grupo de estudo ISAAC fase III

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211909>).

¹Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Arrixaca), University of Murcia, Murcia, Spain

²Population Health Research Institute, St George's, University of London, London, UK

³Department of Paediatrics: Child and Youth Health, University of Auckland, Auckland, New Zealand

⁴Department of Medical Statistics, Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

⁵Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Arrixaca), University of Murcia, Murcia, Spain

Correspondência para

Dr Eva Morales, IMIB-Arrixaca Biomedical Research Institute, Murcia 30120, Spain; embarto@hotmail.com

Recebido a 1 de outubro de 2018
Revisto a 24 de janeiro de 2019
Aceite a 11 de fevereiro de 2019
Publicado inicialmente *online* a 21 de março de 2019



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2019. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

Para citar: Morales E, Strachan D, Asher I, et al. Thorax 2019;74:531–538.

RESUMO

Contexto A asma não é o foco principal das estratégias de prevenção. Foi desenvolvido um Índice de Estilo de Vida Saudável (HLI, do inglês *Healthy Lifestyle Index*) de modo a examinar o efeito combinado de fatores de estilo de vida modificáveis sobre a asma, rinoconjuntivite e eczema com recurso a dados do Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC do inglês *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) de fase III.

Métodos A informação sobre sintomas de asma, rinoconjuntivite, eczema e vários fatores de estilo de vida foi obtida com recurso a questionários escritos de crianças entre os 6 e 7 anos de idade. Os fatores de estilo de vida combinados do HLI: pais não fumadores, adesão da criança a dieta mediterrânica, índice de massa corporal saudável da criança, atividade física elevada e comportamento não sedentário. A associação entre o HLI e o risco de asma, rinoconjuntivite e eczema foi avaliada com recurso a modelos de regressão logística de efeitos mistos multinível.

Achados Foram analisados os dados de 70795 crianças de 37 centros em 19 países. Cada fator de estilo de vida saudável adicional foi associado a um risco reduzido de pieira corrente (OR 0,87, IC 95% 0,84 a 0,89), asma alguma vez na vida (OR 0,89, IC 95% 0,87 a 0,92), sintomas correntes de rinoconjuntivite (OR 0,95, IC 95% 0,92 a 0,97) e sintomas correntes de eczema (OR 0,92, IC 95% 0,92 a 0,98). Em teoria, se as associações fossem causais, uma combinação de quatro ou cinco fatores de estilo de vida saudável resultariam numa redução até 16% de casos de asma (intervalo entre 2,7% e 26,3%, conforme a região do mundo).

Conclusões Estes achados devem ser interpretados com cuidado dadas as limitações de inferir causalidade dos dados de observação transversal. A eficácia das intervenções para melhoria de múltiplos fatores de estilo de vida modificáveis de modo a reduzir o fardo da asma e da alergia na infância deve ser avaliada.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a asma é a doença crónica mais comum na infância em todo o mundo.¹ Nos países Ocidentais e anglófonos, têm sido reportadas taxas de prevalência de asma superiores. No entanto, nas últimas duas décadas, a prevalência de asma alterou-se pouco em todo o mundo e reduziu em alguns países Ocidentais.² A maioria das pessoas afetadas encontram-se em países de rendimentos mais reduzidos ou médios,³ onde se estima que a prevalência de asma esteja, presumivelmente, a aumentar mais rapidamente devido à sua “ocidentalização” progressiva em termos de fatores ambientais e de estilo de vida.⁴ A etiologia da asma permanece amplamente desconhecida,

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Qual é o efeito combinado dos fatores de estilo de vida modificáveis comuns sobre a asma, rinoconjuntivite e eczema na infância?

Que conclusão foi alcançada?

► Este grande estudo transversal multicêntrico global descobriu que, por cada ponto adicionado ao índice de estilo de vida saudável de uma criança (i.e., pais não fumadores, índice de massa corporal saudável, adesão a dieta mediterrânica, atividade física e comportamento não sedentário), o risco de pieira corrente e asma alguma vez na vida reportada reduziu em 13% e 11%, respetivamente. Em teoria, se as associações fossem causais, a adesão a uma combinação de quatro ou cinco fatores de estilo de vida saudável preveniriam até 16% dos casos de asma.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Estes achados devem ser interpretados com cuidado dadas as limitações de inferir causalidade a partir de dados de observação transversal. No entanto, os resultados sugerem que os investigadores devem considerar adaptar e avaliar a eficácia de intervenções de saúde pública que modifiquem os fatores múltiplos de estilo de vida de modo a reduzir o fardo da asma.

mas é provavelmente uma condição multifatorial e heterogênea, envolvendo efeitos combinados ou interativos de fatores de risco não modificáveis (i.e., hereditariedade e sexo) e modificáveis (i.e., ambientais e comportamentais).⁵ O Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC, do inglês *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) revelou que vários fatores de estilo de vida modificáveis da criança e seus progenitores estão associados ao risco de sintomas de asma e alergia na infância. Estes fatores incluem a exposição passiva ao fumo de tabaco consumido pelos progenitores,⁶ alguns padrões dietéticos (por ex.: dieta mediterrânica e *fast food*),^{7–9} o peso excessivo e obesidade da criança^{10,11} e a atividade

física e comportamento sedentário da criança¹¹. Estes também são o foco de abordagens populacionais de prevenção de doença cardiovascular e de cancro em adultos. Embora seja pertinente quantificar o efeito conjunto de fatores de estilo de vida modificáveis sobre o risco de condições de asma e alergias na infância, apenas um pequeno estudo anterior, conduzido com 609 crianças de Porto Rico entre os 6 e os 14 anos de idade, avaliou os potenciais efeitos sinérgicos de vários fatores de risco (obesidade, fumo passivo precoce, dieta não saudável e exposição a violência com armas de fogo) sobre o risco de asma.¹² No presente estudo alargado, desenvolvemos um Índice de Estilo de Vida Saudável (HLI, do inglês *Healthy Lifestyle Index*) composto por cinco fatores de estilo de vida potencialmente modificáveis—fumo passivo de progenitores, adesão da criança a dieta mediterrânica, índice de massa corporal (IMC) saudável, atividade física da criança e comportamento sedentário—e examinámos a associação deste índice com o risco de sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema com recurso a dados do estudo ISAAC de fase III. Utilizámos esta abordagem multidimensional de estilo de vida de modo a estimar o impacto de potenciais estratégias de prevenção (sobretudo recomendadas para doenças não respiratórias) sobre o fardo na população de asma, rinite e eczema na infância.

MÉTODOS

Participantes do estudo

O estudo ISAAC de fase III 2000–2003 foi um estudo transversal, multicêntrico e multinacional de crianças (entre os 6 e 7 anos) e adolescentes (entre os 13 e 14 anos) selecionados a partir de uma amostra aleatória de escolas em cada área geográfica definida.¹³ O presente estudo baseia-se em dados de comportamento de estilo de vida saudável de 70795 crianças entre os 6 e 7 anos em 37 centros de 19 países.

Avaliação de *outcomes* de saúde em crianças

A informação sobre sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema foi obtida através dos pais/tutores da criança, utilizando o questionário central do ISAAC fase III (<http://isaac.auckland.ac.nz>). Os sintomas atuais de asma foram indicados por pieira corrente definida como resposta positiva à pergunta escrita “A sua criança teve pieira ou um assobio no peito nos últimos 12 meses?”. A asma alguma vez na vida reportada foi definida como resposta positiva à seguinte questão: “A sua criança alguma vez na vida teve asma?”. Os sintomas correntes de rinoconjuntivite foram determinados como resposta positiva a duas perguntas: “Nos últimos 12 meses, a sua criança teve algum problema de espirros, rinorreia ou nariz entupido sem que estivesse constipada ou com gripe?”. Se sim, “Nos últimos 12 meses, este problema nasal foi acompanhado por comichão nos olhos e lágrima?”. A febre dos fenos alguma vez na vida foi definida como resposta afirmativa à pergunta “A sua criança alguma vez na vida teve febre dos fenos?”. Os sintomas correntes de eczema foram determinados como resposta positiva às perguntas: “A sua criança alguma vez na vida teve uma erupção com comichão que aparecia e desaparecia num período de pelo menos 6 meses?”. Se sim, “A sua criança teve este tipo de erupção com comichão em algum momento nos últimos 12 meses?”. Se sim, “Esta erupção com comichão afetou, em qualquer momento, algum dos seguintes pontos: dobra dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente do tornozelo, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, ouvidos ou olhos?”. O eczema alguma vez na vida reportado foi determinado como resposta positiva à seguinte pergunta: “A sua criança alguma vez na vida teve eczema?”

Avaliação de fatores de estilo de vida e derivação do HLI

A informação sobre fatores de estilo de vida foi recolhida de pais/tutores da criança, utilizando o questionário ambiental do ISAAC fase III (<http://isaac.auckland.ac.nz>). Foram utilizadas as seguintes perguntas para avaliar os hábitos tabágicos dos pais das

crianças: (1) A mãe da sua criança (ou tutora) fuma cigarros? e (2) O pai da sua criança (ou tutor) fuma cigarros? Os pais também foram questionados sobre o peso e altura das suas crianças, o que foi utilizado para calcular o IMC em kg/m². O excesso de peso e a obesidade foram definidos de acordo com os pontos limite (*cut-off*) do IMC infantil definidos por Cole *et al* para cada grupo etário e sexo,¹⁴ o que proporcione os pontos limite de excesso de peso (25 kg/m²) e obesidade (30 kg/m²) a partir dos 2 anos de idade e a projeção desses valores aos 18 anos de idade. O questionário ambiental também incluiu perguntas sobre a frequência de consumo ao longo do último ano (nunca ou ocasionalmente, uma ou duas vezes por semana, três ou mais vezes por semana) dos seguintes alimentos: carne, pescado (incluindo peixe), fruta, vegetais, leguminosas, cereais, massa, arroz, manteiga, margarina, frutos secos, batatas, leite, ovos e *fast food*/hambúrgueres. Foi desenvolvida uma classificação do padrão de “dieta mediterrânica” de acordo com a frequência de consumo destes alimentos com base na classificação usada por Psaltopoulou *et al*.¹⁵ Fruta, pescado, vegetais, leguminosas, cereais, massa, arroz e batatas foram considerados alimentos “pró-mediterrânicos” e consumir cada um destes alimentos tinha uma nota de 0 (nunca ou ocasionalmente), 1 (uma ou duas vezes por semana) ou 2 (três ou mais vezes por semana) pontos. Carne, leite e *fast food*/hambúrgueres foram considerados alimentos “anti-mediterrânicos” e consumir cada um destes alimentos tinha uma nota de 0 (três ou mais vezes por semana), 1 (uma ou duas vezes por semana) ou 2 (nunca ou ocasionalmente) pontos. Ao contrário da classificação de Psaltopoulou *et al*,¹⁵ o questionário ISAAC não permitiu o ajustamento do consumo de alimentos à ingestão de energia. Os pontos para cada um dos 11 itens foram somados para obter uma classificação final. A quantidade de exercício realizado pela criança foi avaliada através da pergunta: “Quantas vezes por semana é que a sua criança se envolve em atividade física vigorosa suficiente para que respire com forte intensidade (nunca ou ocasionalmente, uma ou duas vezes por semana ou três ou mais vezes por semana)?”. A visualização de televisão foi avaliada através da pergunta: “Durante uma semana normal, quantas horas por dia (24 horas) é que a sua criança vê televisão?”. As respostas possíveis foram menos de uma hora, 1 hora mas menos do que 3 horas, 3 horas mas menos do que 5 horas ou 5 ou mais horas. De seguida, utilizámos uma classificação binária para cada fator avaliado de modo a permitir uma tradução fácil dos achados para um contexto de política potencial. As crianças receberam um ponto para cada um dos seguintes fatores: mãe e pai não fumadores, criança com IMC saudável, criança efetua atividade física vigorosa (pelo menos uma vez por semana), criança não tem um comportamento sedentário (menos de 1 hora por semana de televisão) e adere a uma dieta mediterrânica (classificação de dieta mediterrânica acima do valor mediano). Por fim, o HLI foi construído através da soma da classificação binária para cada um dos cinco fatores de estilo de vida modificáveis com um intervalo entre 0 pontos (menos saudável) e 5 pontos (mais saudável).

Análise estatística

Cada centro incluído na análise teve de avaliar pelo menos 1000 crianças e ter uma taxa de resposta superior a 60%. Utilizámos uma regressão logística de efeitos mistos multinível para avaliar o efeito de um HLI na presença de asma, rinoconjuntivite e eczema aos 6-7 anos de idade e calculámos as OR e os IC 95%. O HLI foi modelado como uma variável contínua e categórica com quatro categorias (0 ou 1 fator, 2 fatores, 3 fatores e 4 ou 5 fatores), utilizando 0 ou 1 fator como categoria de referência. No modelo principal, o ajustamento foi efetuado para o sexo da criança, região do mundo (Europa Ocidental, Norte da Europa e Europa de Leste, Mediterrâneo Oriental, América Latina, Ásia Pacífico e Oceânia) e para o rendimento nacional bruto (RNB) per capita (categorizado pelo Banco Mundial como baixo, médio baixo, médio alto e alto).¹⁶ O centro foi incluído em todos

os modelos como intercepção aleatória. As análises de regressão múltipla investigaram a possibilidade de as associações entre HLI e *outcomes* de saúde avaliados serem confundidas com outras variáveis no questionário ambiental. As covariáveis das análises de regressão múltipla foram o nível acadêmico da mãe (primário, secundário ou terciário), se alguma vez amamentou (sim ou não), se tem animais domésticos (sim ou não) e se a criança tomou paracetamol para tratamento de febre durante o primeiro ano de vida (sim ou não). As covariáveis que foram significativamente associadas a sintomas com $p < 0,05$ ou que alteraram a estimativa de efeitos (OR) $\geq 10\%$ foram incluídas nos modelos finais. Nas análises de regressão múltipla, foram removidas as crianças com valores em falta para qualquer das covariáveis. Não foi realizada qualquer imputação devido a dados em falta, uma vez que as análises anteriores haviam demonstrado que a limitação de análises de regressão múltipla introduziu pouco ou nenhum viés a crianças com dados completos.¹⁷ As análises estratificadas foram realizadas para sexo, região do mundo e RNB da criança. Adicionalmente, foi realizada uma meta-análise para ter em consideração a heterogeneidade entre centros. Foram utilizados modelos de efeitos aleatórios e foi testada a heterogeneidade entre centros com recurso ao teste Q de Cochran com um nível de significância de 0,10 e quantificado através da estatística.¹² De modo a estimar a proporção ou percentagem de casos em toda a população do estudo que poderia ser prevenida no caso de todas as crianças seguirem quatro ou cinco fatores de estilo de vida saudável (i.e., grupo de exposição mais reduzida ao risco), derivámos frações de risco atribuíveis à população (PARF, do inglês *population attributable risk fractions*) específicos de cada centro (não ajustadas para potenciais fatores de confusão) ao comparar a prevalência total para cada outcome de saúde nesse centro com a prevalência no grupo de exposição mais reduzida ao risco (PARF = $100\% \times (\text{prevalência total} - \text{prevalência de grupo com risco menor}) / (\text{prevalência total})$). As análises foram realizadas com recurso ao pacote estatístico Stata versão 15.0.

RESULTADOS

As características dos participantes do estudo estão representadas no quadro 1. A idade mediana dos participantes foi $6,6 \pm 0,5$ anos e 35122 (49,6%) eram do sexo masculino. O quadro suplementar S1 está disponível para consulta *online*, contendo uma lista completa dos países, o número de centros e crianças por país, a prevalência de pieira corrente, e asma alguma vez na vida, rinoconjuntivite e eczema reportados. Os componentes de estilo de vida saudável apresentaram a seguinte distribuição: 57% das crianças não tiveram qualquer exposição ao tabagismo materno ou paterno durante a infância, 74,1% das crianças tiveram um IMC saudável, 41,1% das crianças aderiram a uma dieta mediterrânica, 61,9% das crianças estiveram fisicamente ativas e 16,5% das crianças não tiveram um padrão comportamental sedentário (quadro suplementar S2 *online*). As crianças com uma classificação HLI superior tiveram uma probabilidade maior de residirem na Europa Ocidental e América Latina e em países com RNB alto e uma probabilidade maior de terem mães com um nível académico superior (quadro 2). Adicionalmente, as crianças com uma classificação HLI superior tiveram uma probabilidade maior de serem do sexo masculino, alguma vez terem sido amamentadas, terem irmãos e animais domésticos e uma utilização menor de paracetamol para tratamento de febre durante o primeiro ano de vida (quadro 2). Em comparação com crianças com zero ou um fator de estilo de vida saudável, a OR ajustada da regressão múltipla para pieira corrente foi de 0,93 (IC 95% 0,87 a 1,01) para dois fatores, de 0,77 (IC 95% 0,71 a 0,83), para três fatores e de 0,66 (IC 95% 0,60 a 0,72) para quatro ou cinco fatores; valor de p de tendência (p -trend) $< 0,001$ (quadro 3). O risco reduzido de asma alguma vez na vida reportada foi similar ao de sintomas correntes de asma. As estimativas foram similares em todas as

Quadro 1 Índice de Estilo de Vida Saudável (HLI), características da criança e da família, Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC) de fase III (n=70795)

Componentes de HLI	
País não fumadores	40 357 (57,0)
Índice de massa corporal saudável da criança	52 481 (74,1)
Adesão a dieta mediterrânica da criança	29 084 (41,1)
Atividade física da criança	43 836 (61,9)
Comportamento não sedentário da criança	11 691 (16,5)
Outcomes de saúde da criança	
Pieira corrente, sim	7343 (10,5)
Dados em falta	808
Asma alguma vez na vida, sim	6990 (10,1)
Dados em falta	1426
Sintomas correntes de rinoconjuntivite	6438 (10,9)
Dados em falta	11 704
Febre dos fenos alguma vez na vida, sim	7031 (10,5)
Dados em falta	3965
Sintomas correntes de eczema	5612 (8,5)
Dados em falta	4 648
Eczema alguma vez na vida, sim	12 352 (18,6)
Dados em falta	4288
Região do mundo	
Europa Ocidental	21 002 (29,6)
Europa do Norte e do Leste	8478 (12,0)
Mediterrâneo Oriental	9474 (13,4)
América Latina	19 825 (28,0)
Ásia Pacífico	8615 (12,2)
Oceania	3401 (4,8)
Rendimento nacional bruto	
Rendimento baixo	1438 (2,0)
Rendimento médio baixo	11 742 (16,6)
Rendimento médio alto	28 383 (40,1)
Rendimento alto	29 232 (41,3)
Nível académico da mãe	
Primário	13 246 (20,6)
Secundário	28 390 (44,1)
Terciário	22 716 (35,3)
Dados em falta	6443
Sexo da criança	
Masculino	35 122 (49,6)
Feminino	35 673 (50,4)
Idade da criança (anos)	6,6 (0,5)
Amamentou alguma vez na vida	53 496 (79,7)
Dados em falta	3645
Irmãos, sim	54 369 (83,6)
Dados em falta	5803
Animais domésticos, sim	23 765 (35,9)
Dados em falta	4663
Utilização de paracetamol para tratar febre, sim	44 464 (64,9)
Dados em falta	2315

Dados são n (%) ou média (DP).

crianças e nas crianças com dados de covariáveis completos (quadro 3). Em comparação com crianças com zero ou um fator de estilo de vida saudável, a OR ajustada da regressão múltipla para sintomas correntes de rinoconjuntivite foi de 0,99 (IC 95% 0,91 a 1,07) para dois fatores, de 0,92 (IC 95% 0,84 a 1,00), para três fatores e de 0,86 (IC 95% 0,78 a 0,95) para quatro ou cinco fatores. Não foi observada qualquer redução significativa do risco para febre dos fenos alguma vez na vida. Adicionalmente, em comparação com crianças com zero ou um fator de estilo de vida saudável, observou-se um risco reduzido dos sintomas correntes de eczema entre crianças com dois fatores (OR ajustada de 0,89; IC 95% 0,81 a 0,98), três fatores (OR ajustada de 0,84; IC 95% 0,75 a 0,94) e quatro ou cinco fatores (OR ajustada de 0,84; IC 95% 0,75 a 0,94). Não foi encontrada qualquer associação a eczema alguma vez na vida. As estimativas OR foram essencialmente as mesmas após a estratificação por sexo da criança (quadro suplementar S3 *online*). Ao estratificar por região do mundo, o risco reduzido de pieira corrente, sintomas correntes de rinoconjuntivite e eczema

Quadro 2 Características dos resultados dos participantes do estudo Estilo de Vida Saudável, Estudo Internacional de Asma e Alergia na Infância (ISAAC) de fase III

	Todos	Pontos de HLI				Valor P
		0 ou 1	2	3	4 ou 5	
Participantes	70 795	11 789 (16,6)	23 565 (33,3)	23 504 (33,2)	11 937 (16,9)	
Pieira corrente	69 987	1363 (11,7)	2643 (11,4)	2306 (9,9)	1031 (8,7)	<0,001
Asma alguma vez na vida	69 369	1199 (10,4)	2336 (10,1)	2319 (10,0)	1136 (9,7)	0,303
Sintomas correntes de rinoconjuntivite	59 091	1072 (11,1)	2183 (11,2)	2150 (10,8)	1033 (10,3)	0,102
Febre dos fenos alguma vez na vida	66830	1131 (10,2)	2377 (10,7)	2353 (10,6)	1170 (10,4)	0,542
Sintomas correntes de eczema	66 147	976 (8,9)	1846 (8,4)	1863 (8,4)	927 (8,2)	0,200
Eczema alguma vez na vida	66507	1942 (17,7)	4035 (18,3)	4008 (18,1)	2367 (20,9)	<0,001
Região do mundo						
Europa Ocidental	70 795	2916 (24,7)	6594 (28,0)	7104 (30,2)	4388 (36,8)	<0,001
Europa do Norte e de Leste		1939 (16,5)	2958 (12,6)	2437 (10,4)	2437 (10,4)	
Mediterrâneo Oriental		1624 (13,8)	3409 (14,5)	3112 (13,2)	1329 (11,1)	
América Latina		3320 (28,2)	6632 (28,1)	6895 (29,3)	2978 (24,9)	
Ásia Pacífico		1668 (14,1)	3062 (13,0)	2609 (11,1)	1276 (10,7)	
Oceânia		322 (2,7)	910 (3,9)	1347 (5,7)	822 (6,9)	
Rendimento nacional bruto per capita						
Rendimento baixo	70 795	57 (0,50)	353 (1,50)	630 (2,7)	398 (3,3)	<0,001
Rendimento médio baixo		2456 (20,8)	4580 (19,4)	3582 (15,2)	1124 (9,4)	
Rendimento médio alto		5144 (43,6)	9534 (40,5)	9318 (39,6)	4387 (36,8)	
Rendimento alto		4132 (35,1)	9098 (38,6)	9974 (42,4)	6028 (50,5)	
Sexo da criança, masculino	70 795	5672 (48,1)	11 535 (48,9)	11 912 (50,7)	6003 (50,3)	<0,001
Nível académico da mãe						
Primário	64 352	2806 (25,6)	4681 (21,8)	4077 (19,2)	1682 (15,8)	<0,001
Secundário		5077 (46,4)	9841 (45,8)	9286 (43,7)	4186 (39,3)	
Terciário		3055 (27,9)	6987 (32,5)	7889 (37,1)	4785 (44,9)	
Amamentou alguma vez na vida	67 150	8411 (76,3)	17 494 (78,7)	18 075 (80,7)	9516 (82,8)	<0,001
Irmãos, sim	64 992	8781 (80,9)	17 904 (82,8)	18 300 (84,8)	9384 (85,8)	<0,001
Animais domésticos	66 132	4419 (39,3)	8106 (36,5)	7630 (34,9)	3610 (33,2)	<0,001
Utilização de paracetamol para tratar febre, sim	68 480	7562 (66,6)	15 054 (66,2)	14 634 (64,3)	7214 (62,2)	<0,001

Dados são n (%). Valor p derivado de teste χ^2 .

associados a um HLI superior foi observado primariamente entre crianças da Europa Ocidental e América Latina (quadro suplementar S4 [online](#)). As análises estratificadas por RNB mostraram que o risco reduzido de pieira corrente, sintomas correntes de rinoconjuntivite e eczema relativamente ao HLI superior foi observado em regiões com rendimentos médio-altos e altos (quadro suplementar S5 [online](#)). Ao efetuar meta-análises para avaliação dos efeitos específicos de cada centro, os resultados obtidos foram praticamente idênticos aos obtidos nas análises agrupadas (figuras 1 e 2). O aumento de um ponto na classificação HLI foi associado a um risco reduzido de pieira corrente (OR ajustada de 0,87, IC 95% 0,84 a 0,91), asma alguma vez na vida (OR ajustada de 0,89, IC 95% 0,86 a 0,92), sintomas correntes de rinoconjuntivite (OR ajustada de 0,96, IC 95% 0,92 a 1,01) e sintomas correntes de eczema (OR ajustada de 0,95, IC 95% 0,91 a 0,99). No entanto, foi detetada uma heterogeneidade significativa entre centros. O Quadro 4 mostra as PARF estimadas para o grupo HLI com menor risco para cada *outcome* de saúde avaliado. No geral, as percentagens de casos evitáveis de sintomas correntes de asma, asma alguma vez na vida reportada, sintomas correntes de rinoconjuntivite e sintomas correntes de eczema atribuíveis a adesão a uma combinação de 4-5 dos fatores de estilo de vida mencionados foram de 20%, 16%, 6% e 5%, respetivamente. No geral, foram observados PSRF mais fortes entre as crianças da Europa Ocidental e da América Latina.

DISCUSSÃO

Este grande estudo transversal, multicêntrico e global descobriu que, em crianças entre os 6 e 7 anos, um índice baseado em cinco fatores de estilo de vida potencialmente modificáveis (i.e., pais não fumadores, índice de massa corporal saudável, adesão a uma dieta mediterrânica, atividade física e comportamento não sedentário) esteve inversamente associado ao risco de sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema. As associações foram mais fortes em crianças da Europa Ocidental e da América Latina e de regiões com RNB médio-alto e alto. Em teoria, se estas asso-

ciações fossem causais, 20% dos casos de pieira corrente e 16% dos casos de asma alguma vez na vida reportados teriam sido prevenidos se todas as crianças tivessem aderido a quatro ou cinco fatores de estilo de vida saudável. No desenvolvimento e promoção de políticas de prevenção de doenças, a importância do impacto combinado de fatores de estilo de vida modificáveis na duração da vida,¹⁸ mortalidade¹⁹ e doenças crónicas como cancro,^{20,21} doença cardiovascular²² e diabetes tem sido extensamente investigado e reconhecido. Pelo contrário, os efeitos combinados de alterações de estilo de vida recomendados nas doenças respiratórias e alérgicas na infância raramente têm sido estudados e muito pouco reconhecidos. Este é o único estudo alargado, de que tenhamos conhecimento, que examina o efeito combinado de cinco fatores de estilo de vida modificáveis sobre a asma e doenças alérgicas na infância, fornecendo novas evidências relevantes para estratégias de saúde pública que têm sido desenvolvidas, principalmente, para prevenção da doença não respiratória em adultos. Os nossos achados acrescentam fortes evidências ao único estudo previamente publicado que investigou a associação entre asma infantil e uma combinação de vários fatores de estilo de vida adversos.¹² Este pequeno estudo com controlo conduzido com 609 crianças de Porto Rico entre os 6 e 14 anos de idade mostrou que a presença de três fatores de risco em comparação com nenhum esteve associada a um aumento entre 10 a 11 vezes das probabilidades de asma. Adicionalmente, os nossos resultados para crianças estão em linha com um estudo de adultos entre os 18 e 44 anos de idade que³ avaliou os efeitos combinados de IMC, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e utilização de combustível sólido sobre os sintomas de pieira e asma e mostrou que, em combinação, estes estiveram associados a um risco de asma duas ou três vezes superior.²³ Ao interpretar as PARF, deve ser tido em consideração que estas medidas dependem da distribuição dos fatores de estilo de vida entre os participantes na presente população do estudo. Neste sentido, a falta de informação de alguns países pode influenciar a representatividade de algumas regiões

Quadro 3 Associações* (OR e IC 95%) entre Índice de Estilo de Vida Saudável (HLI) e sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema aos 6-7 anos, Estudo Internacional de Asma e Alergia na Infância (ISAAC) de fase III

	N	Pontos do estudo Estilo de Vida Saudável				Tendência p	Por cada aumento de 1 ponto
		0-1	2	3	4-5		
Pieira corrente							
Não ajustada	69 987	1	0,95 (0,89 a 1,02)	0,79 (0,73 a 0,85)	0,67 (0,62 a 0,73)	<0,001	0,88 (0,86 a 0,90)
Ajustada†	69 987	1	0,95 (0,88 a 1,02)	0,78 (0,73 a 0,84)	0,67 (0,61 a 0,73)	<0,001	0,88 (0,86 a 0,90)
Ajustada‡	61 122	1	0,93 (0,86 a 1,00)	0,76 (0,70 a 0,82)	0,63 (0,58 a 0,70)	<0,001	0,86 (0,84 a 0,89)
Ajustada§	61 122	1	0,93 (0,87 a 1,01)	0,77 (0,71 a 0,83)	0,66 (0,60 a 0,72)	<0,001	0,87 (0,85 a 0,89)
Asma alguma vez na vida							
Não ajustada	69 369	1	0,92 (0,85 a 0,99)	0,83 (0,77 a 0,90)	0,73 (0,67 a 0,80)	<0,001	0,91 (0,89 a 0,93)
Ajustada†	69 369	1	0,91 (0,84 a 0,98)	0,82 (0,76 a 0,89)	0,72 (0,66 a 0,79)	<0,001	0,91 (0,88 a 0,93)
Ajustada‡	55 494	1	0,88 (0,81 a 0,96)	0,77 (0,70 a 0,84)	0,64 (0,58 a 0,71)	<0,001	0,88 (0,85 a 0,90)
Ajustada§	55 494	1	0,89 (0,81 a 0,97)	0,79 (0,72 a 0,86)	0,67 (0,60 a 0,74)	<0,001	0,89 (0,86 a 0,92)
Sintomas correntes de rinoconjuntivite							
Não ajustada	59 091	1	0,98 (0,91 a 1,07)	0,91 (0,84 a 0,99)	0,86 (0,79 a 0,95)	<0,001	0,96 (0,93 a 0,98)
Ajustada†	59 091	1	0,98 (0,91 a 1,06)	0,91 (0,84 a 0,98)	0,86 (0,78 a 0,94)	<0,001	0,95 (0,93 a 0,98)
Ajustada‡	53 366	1	0,98 (0,90 a 1,07)	0,90 (0,83 a 0,98)	0,84 (0,76 a 0,92)	<0,001	0,95 (0,92 a 0,97)
Ajustada§	53 366	1	0,99 (0,91 a 1,07)	0,92 (0,84 a 1,00)	0,86 (0,78 a 0,95)	0,001	0,96 (0,93 a 0,98)
Febre dos fenos alguma vez na vida							
Não ajustada	66 830	1	1,03 (0,95 a 1,11)	1,00 (0,92 a 1,08)	0,96 (0,87 a 1,05)	0,189	0,98 (0,96 a 1,01)
Ajustada†	66 830	1	1,02 (0,95 a 1,11)	0,99 (0,91 a 1,07)	0,95 (0,87 a 1,04)	0,140	0,98 (0,96 a 1,01)
Ajustada‡	53 747	1	1,03 (0,95 a 1,13)	0,99 (0,90 a 1,08)	0,93 (0,83 a 1,03)	0,060	0,97 (0,95 a 1,00)
Ajustada§	53 747	1	1,03 (0,94 a 1,13)	0,99 (0,90 a 1,08)	0,92 (0,83 a 1,02)	0,049	0,97 (0,94 a 1,00)
Sintomas correntes de eczema							
Não ajustada	66 147	1	0,91 (0,84 a 0,99)	0,89 (0,82 a 0,96)	0,86 (0,78 a 0,94)	0,002	0,96 (0,93 a 0,99)
Ajustada†	66 147	1	0,91 (0,84 a 0,99)	0,89 (0,82 a 0,97)	0,86 (0,78 a 0,95)	0,003	0,96 (0,94 a 0,99)
Ajustada‡	52 689	1	0,90 (0,82 a 0,99)	0,87 (0,79 a 0,96)	0,86 (0,77 a 0,96)	0,005	0,96 (0,93 a 0,99)
Ajustada§	52 689	1	0,89 (0,81 a 0,98)	0,86 (0,78 a 0,95)	0,84 (0,75 a 0,94)	0,002	0,96 (0,93 a 0,99)
Eczema alguma vez na vida							
Não ajustada	66 507	1	1,01 (0,95 a 1,08)	0,99 (0,93 a 1,06)	1,10 (1,02 a 1,18)	0,039	1,03 (1,01 a 1,05)
Ajustada†	66 507	1	1,01 (0,95 a 1,08)	0,99 (0,93 a 1,06)	1,10 (1,02 a 1,18)	0,041	1,03 (1,01 a 1,05)
Ajustada‡	58 164	1	1,02 (0,95 a 1,09)	1,02 (0,96 a 1,10)	1,15 (1,07 a 1,25)	<0,001	1,04 (1,02 a 1,07)
Ajustada§	58 164	1	0,98 (0,92 a 1,05)	0,97 (0,90 a 1,04)	1,05 (0,97 a 1,13)	0,346	1,01 (0,99 a 1,04)

*Regressão logística de efeitos mistos incluindo uma interceção aleatória para centro.

†Ajustado para sexo da criança, RNB per capita e região do mundo.

‡Crianças com dados de covariáveis completos, ajustados para sexo da criança, RNB e região do mundo.

§Análise multivariáveis (crianças com dados de covariáveis completos) ajustado para sexo da criança, rendimento nacional bruto, região do mundo, amamentação, animais domésticos e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano.

¶Análise multivariáveis (crianças com dados de covariáveis completos) ajustado para sexo da criança, RNB, região do mundo, nível académico da mãe, irmãos, animais domésticos e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano.

**Análise multivariáveis (crianças com dados de covariáveis completos) ajustado para sexo da criança, RNB, região do mundo, animais domésticos e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano.

††Análise multivariáveis (crianças com dados de covariáveis completos) ajustado para sexo da criança, RNB, região do mundo, nível académico da mãe, amamentação, irmãos e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano.

‡‡Análise multivariáveis (crianças com dados de covariáveis completos) ajustado para sexo da criança, RNB, região do mundo, nível académico da mãe, amamentação, e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano.

RNB, rendimento nacional bruto.

do mundo. Adicionalmente, as PARF assumem que as exposições são causais e não enviesadas, mas os estudos com desenho observacional não são suficientemente capazes de comprovar este pressuposto. No entanto, este conhecimento pode ainda ser útil na especificação de intervenções para modificação de estilo de vida em subgrupos de populações-alvo. As forças deste estudo multicêntrico incluem a sua potência, dimensão e natureza multinacional. Os participantes do estudo consistiram em 37 centros de 19 países com diferentes padrões de estilo de vida e um vasto âmbito de prevalência da doença. Os resultados obtidos das meta-análises de associações analisadas em cada centro de estudo foram essencialmente os mesmos dos obtidos nas análises agrupadas, com um ligeiro ajustamento atenuado para possíveis variáveis de confusão e uma relação dose-resposta clara, o que suporta a consistência dos resultados atuais.

As limitações deste estudo também devem ser tidas em consideração. Em primeiro lugar, de modo a construir o HLI, dicotomizámos cada fator de estilo de vida de acordo com pontos limite pré-definidos. Diferentes valores limite teriam resultado em diferentes estimativas de risco. A seleção de pontos limite foi maioritariamente baseada em recomendações de saúde pública e foi generalizada, em detrimento de específica por risco. A influência provável da dicotomização das variáveis no índice está a subestimar o real efeito das associações observadas. O erro de

medição em variáveis auto-reportadas não pode ser eliminado. No entanto, esse erro provavelmente conduziria a um viés não diferencial que conduziria potencialmente a uma subestimação dos efeitos reais. Utilizámos um índice de qualidade da dieta simplificado que pode não explicar suficientemente a complexidade das dietas. Em segundo lugar, a causalidade inversa não pode ser eliminada devido ao desenho transversal do estudo (ex.: a asma pode reduzir o exercício físico vigoroso e aumentar o comportamento sedentário ou os sintomas alérgicos podem modificar alguns padrões de dieta). Em terceiro lugar, confiámos no relatório parental tanto para os *outcomes* como para os fatores de estilo de vida. No entanto, o reconhecimento dos sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema em crianças foi baseado em questionários escritos baseados em sintomas validados.^{13,24} Em quarto lugar, a informação sobre fatores de estilo de vida foi obtida retrospectivamente, o que pode estar sujeito a viés de não comunicação, de memória e de relatório, o que pode ter atenuado ou acentuado as associações observadas. Por fim, o viés de seleção também é uma potencial limitação. É provável que os pais que não responderam ao questionário ISAAC difiram quanto aos termos do seu estilo de vida familiar dos pais que responderam, mas nós consideramos que é menos provável que a força da associação entre o HLI e a asma ou doença alérgica em crianças seja gravemente afetada por este tipo de viés de seleção. Em conclusão, estes acha-

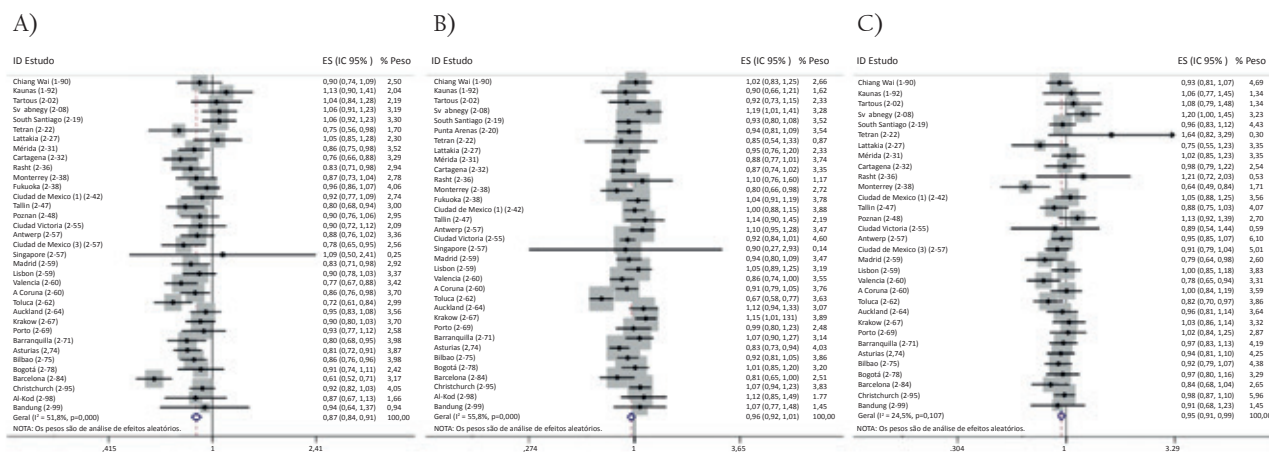


Figura 1 Associações * (OR e 95% IC) entre aumento de 1 ponto no HLI durante (A) infância e pieira corrente†, (B) sintomas correntes de rinoconjuntivite‡ e (C) sintomas correntes de eczema§, Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC) de fase III. *OR e IC 95% específicos por centro de meta-análise com efeitos aleatórios. Para cada centro, a classificação média de HLI encontra-se entre parênteses. † Modelos ajustados para sexo da criança, amamentação, animais domésticos e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano. Os centros de Punta Arenas e Caracas não foram incluídos devido a dados incompletos. ‡ Modelos ajustados para sexo da criança, animais domésticos e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano. § Modelos ajustados para sexo da criança, nível académico da mãe, amamentação, irmãos e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano. Os centros de Punta Arenas, Caracas, Fukuoka, Singapura e Al-Khod não foram incluídos devido a dados incompletos.

dos sublinham a potencial importância do impacto combinado de fatores de estilo de vida modificáveis enquanto influências de prevenção de asma infantil e condições alérgicas relacionadas. Os resultados sugerem que as intervenções de saúde pública que são normalmente justificadas para a prevenção de doença cardiovascular e cancro têm uma probabilidade reduzida de prejudicar a prevenção da asma e podem ser necessárias no caso de se pretender reduzir o fardo de doenças alérgicas comuns na infância. No entanto, os nossos achados devem ser interpretados com cuidado dadas as limitações de inferir causalidade dos dados de observação transversal. Os ensaios aleatorizados controlados que avaliam o impacto de estratégias de prevenção da asma na infância devem incluir intervenções em múltiplos fatores de estilo de vida modificáveis de modo a fornecer evidência suficiente da sua eficácia e conduzir à implementação alargada de prevenção primária de saúde pública.

Agradecimentos Os autores agradecem aos financiadores que apoiaram o ISAAC International Data Center.

Colaboradores Comité de Direção - N Ait Khedou * (União Internacional de Tuberculose e Respiratórias Maladies, Paris, França); H. Anderson (Departamento de Ciências da Saúde Pública, Faculdade de Medicina do Hospital St. George, Londres, Reino Unido); M I Asher

(Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universidade de Auckland, Nova Zelândia); R Beasley * (Instituto de Pesquisa Médica da Nova Zelândia, Wellington, Nova Zelândia); B Björkstén * (Instituto de Medicina Ambiental, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suécia); B Brunekreef (Instituto de Ciência de Avaliação de Risco, Universiteit Utrecht, Holanda); J Crane (Wellington Asthma Research Group, Wellington Escola de Medicina, Nova Zelândia); P Ellwood (Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina Ciências da Saúde, Universidade de Auckland, Nova Zelândia); L Garcia-Marcos (Instituto de Saúde Respiratória, Universidade de Murcia, Espanha); S Folaki * (Centro de Pesquisa em Saúde Pública, Universidade Massey, Wellington, Nova Zelândia); U Keil * (Instituto de Epidemiologia e Sozialmedizin, Universität Münster, Alemanha); C K W Lai * (Departamento de Medicina e Terapêutica, The Chinese Universidade de Hong Kong, RAE China); J Mallol * (Departamento de Medicina Respiratória, Universidade de Santiago do Chile, Chile); C F Robertson (Departamento de Medicina Respiratória, Royal Children's Hospital, Parkville, Austrália); E A Mitchell (Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Universidade de Auckland, Nova Zelândia); S Mostert * (Departamento de Medicina, Universidade de Malta, Malta); J Odhiambo * † (Unidade de Pesquisa em Doenças Respiratórias do Centro, Instituto de Pesquisa Médica do Quênia, Nairobi, Quênia); N Pearce (Centro de Pesquisa em Saúde Pública, Universidade Massey, Wellington, Nova Zelândia); J Shah * (Hospital e Centro de Pesquisa Jaslok, Mumbai, Índia); A W Stewart (Saúde da População, Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universidade de Auckland, Nova Zelândia); D Strachan (Departamento de Ciências da Saúde Pública, Faculdade de Medicina do Hospital St Georges, Londres, Reino Unido); E von Mutius (Dr. von Haunerschen Kinderklinik de Universität München, Alemanha); S. Weiland † (Departamento de Epidemiologia, Universidade de Ulm, Alemanha); G. Weinmayr (Instituto de Epidemiologia, Universidade de Ulm, Alemanha); H Williams (Centro de Dermatologia Baseada em Evidências, Queen's Medical Center, Hospital Universitário, Nottingham, Reino Unido); G Wong (Departamento de Pediatria, Prince of Hospital de Gales, Hong Kong, Região Administrativa Especial da China) (* Coordenadores regionais † falecidos). ISAAC International Data Center: M Asher, T O Clayton †, P Ellwood, E A Mitchell (Departamento de Pediatria, Universidade de Auckland, Nova Zelândia); e A W Stewart (Escola de Saúde da População, Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universidade de Auckland,

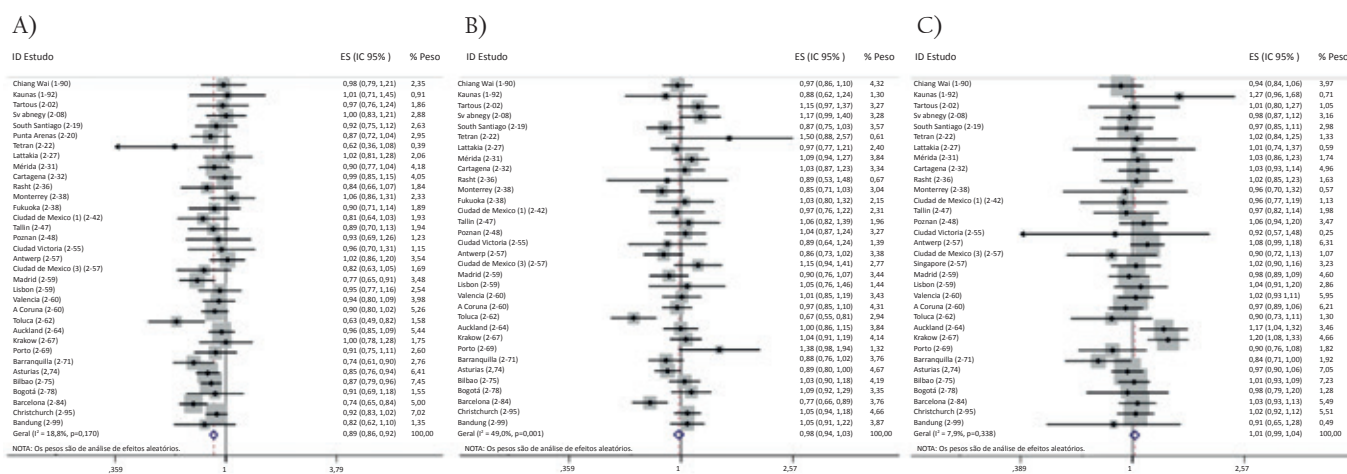


Figura 2 Associações * (OR e 95% IC) entre aumento de um ponto no HLI durante (A) infância e asma alguma vez na vida†, (B) febre dos febros alguma vez na vida e (C) eczema alguma vez na vida§ em crianças com 6-7 anos, o Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC) de fase III. *OR e IC 95% específicos por centro de meta-análise com efeitos aleatórios. Para cada centro, a classificação média de HLI encontra-se entre parênteses. † Modelos ajustados para sexo da criança, nível académico da mãe, irmãos, animais domésticos e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano. Os centros de Singapura, Al-Khod e Caracas não foram incluídos devido a dados incompletos. ‡ Modelos ajustados para sexo da criança, nível académico da mãe, amamentação, irmãos e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano. Os centros de Punta Arenas, Caracas, Fukuoka, Singapura e Al-Khod não foram incluídos devido a dados incompletos. § Modelos ajustados para sexo da criança, nível académico da mãe, amamentação e utilização de paracetamol para tratar febre durante o primeiro ano. Os centros de Punta Arenas, Caracas, Fukuoka, Singapura e Al-Khod não foram incluídos devido a dados incompletos.

Quadro 4 Frações de risco atribuíveis à população* para quatro ou cinco fatores HLI, Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC) de fase III

	Pieira corrente	Asma alguma vez na vida	Sintomas correntes de rinoconjuntivite	Sintomas correntes de eczema
Todas as regiões	20,2 (12,8 a 27,6)	16,4 (10,2 a 22,6)	6,0 (–2,8 a 14,8)	4,8 (0,2 a 9,3)
Regiões do mundo				
Europa Ocidental	25,5 (18,5 a 32,6)	16,4 (7,4 a 25,3)	10,8 (2,3 a 19,3)	3,1 (–2,6 a 8,9)
Europa do Norte e de Leste	10,5 (–7,5 a 28,6)	26,3 (6,8 a 45,7)	–20,2 (–33,5 a –6,9)	–7,0 (–20,1 a 6,1)
Mediterrâneo Oriental	8,3 (–25,9 a 42,6)	2,7 (–29,5 a 34,9)	–7,8 (–49,8 a 34,2)	–0,9 (–54,9 a 53,1)
América Latina	25,8 (4,0 a 47,5)	17,6 (0,3 a 35,0)	17,7 (–1,1 a 36,5)	11,8 (–0,2 a 23,8)
Ásia Pacífico	16,6 (–1,1 a 34,4)	19,8 (–8,9 a 48,5)	11,6 (–2,7 a 25,9)	15,5 (–4,5 a 35,4)
Oceânia	6,58 (–0,08 a 13,2)	10,2 (4,8 a 15,6)	–15,9 (–53,6 a 21,8)	2,8 (–4,5 a 10,1)

*Os dados representam a proporção (95% IC) dos casos atribuíveis ao facto de não se estar no grupo de exposição de risco mais reduzido (i.e., quatro ou cinco fatores de estilo de vida saudável). Os valores negativos indicam nenhum benefício do Índice de Estilo de Vida Saudável.

Nova Zelândia) († falecido). Pesquisadores principais do ISAAC: Bélgica - J Weyler; Chile - Amarales, P Aguilar; Colômbia - M. Cepeda, G. Aristizábal; Estónia - M-A Riikjäär; Hungria - G Zsigmond; Indonésia - CB Kartasasmita; Irã - M-R Masjedi; Japão - H Odajima; Lituânia - J Kudzyte; México - E Del-Rio-Navarro, M Barragán-Mejueiro, R García-Almaraz, M Baeza-Bacab, S N González-Díaz, F. J. Linares-Zapién; Nova Zelândia - M I Asher, P Pattemore; Omã - O Al-Rawas; Polónia - G Lis, A Bręborowicz; Portugal - JE Rosado Pinto, JM Lopes dos Santos; Cingapura - Y Y Goh; Espanha - López-Silvarrey Varela, I Carvajal-Urueña, R M Busquets, C González Díaz, L García-Marcos, G García-Hernández, M M M Suárez-Varela; República Árabe da Síria - Y Mohammad, S Mohammad; Tailândia - M Trakultivakorn; Venezuela - O Aldrey.

Contribuições EM e LGM conceberam o estudo. EM e DS realizaram as análises estatísticas. EM, DS e LGM prepararam o primeiro rascunho. Todos os outros autores forneceram dados, reviram os resultados e contribuíram para o artigo.

Financiamento O EM foi financiado pelo Miguel Servet Grant Fellowship (MS14 / 00046) concedido pelo Instituto Espanhol de Saúde Carlos III (ISCIII), Ministério da Economia e Competitividade e Fondos FEDER.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente Consentimento do doente obtido.

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

REFERÊNCIAS

- 1 The Global Asthma. Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014.
- 2 Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International study of asthma and allergies in childhood (Isaac). *Thorax* 2007;62:758–66.
- 3 The Global Asthma. Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018.
- 4 Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226–35.
- 5 Beasley R, Sempini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2015;386:1075–85.
- 6 Mitchell EA, Beasley R, Keil U, et al. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from phase three of the Isaac programme. *Thorax* 2012;67:941–9.
- 7 Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, et al. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International study on allergies and asthma in childhood (Isaac) phase two. *Thorax* 2010;65:516–22.
- 8 Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? global findings from the International study of asthma and allergies in childhood (Isaac) phase three. *Thorax* 2013;68:351–60.
- 9 Castro-Rodriguez JA, García-Marcos L. What are the effects of a Mediterranean diet on allergies and asthma in children? *Front Pediatr* 2017;5.
- 10 Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, et al. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: International study of asthma and allergies in childhood (Isaac) phase two. *PLoS One* 2014;9:e113996.
- 11 Mitchell EA, Beasley R, Björkstén B, et al. The association between BMI, vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: Isaac phase three. *Clin Exp Allergy* 2013;43:73–84.
- 12 Szentpetery SS, Gruzdeva O, Forno E, et al. Combined effects of multiple risk factors on asthma in school-aged children. *Respir Med* 2017;133:16–21.
- 13 Ellwood P, Asher MI, Beasley R, et al. The International study of asthma and allergies in childhood (Isaac): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:10–16.
- 14 Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240–3.
- 15 Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, et al. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1012–8.
- 16 The World Bank Group. World bank atlas method. Available: <http://econ.worldbank.org> [Accessed 5 Oct 2005].
- 17 Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from phase three of the Isaac programme. *Lancet* 2008;372:1039–48.
- 18 Larsson SC, Kaluza J, Wolk A. Combined impact of healthy lifestyle factors on lifespan: two prospective cohorts. *J Intern Med* 2017;282:209–19.
- 19 Veronese N, Li Y, Manson JE, et al. Combined associations of body weight and lifestyle factors with all cause and cause specific mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ* 2016;355.
- 20 Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med* 2014;12.
- 21 McKenzie F, Ferrari P, Freisling H, et al. Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective investigation into cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2015;136:2640–8.
- 22 Meyer U, Schindler C, Bloesch T, et al. Combined impact of negative lifestyle factors on cardiovascular risk in children: a randomized prospective study. *J Adolesc Health* 2014;55:790–5.
- 23 Patra J, Maher YI, Mishra S, et al. Effects of body mass index, tobacco smoking, alcohol drinking and solid fuel use on the risk of asthma: Individual Participant Data (IPD) meta-analysis of 175 000 individuals from 51 nationally representative surveys. *BMJ Open Respir Res* 2016;3:e000121.
- 24 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: Isaac phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733–43.

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 for more information on how you can submit

BMJ

Exposição a partículas suspensas urbanas diminui imunidade do pulmão e sangue humanos à *Mycobacterium tuberculosis*

Martha Torres,¹ Claudia Carranza,¹ Srijata Sarkar,² Yolanda Gonzalez,¹ Alvaro Osornio Vargas,³ Kathleen Black,⁴ Qingyu Meng,² Raul Quintana-Belmares,⁵ Martha Hernandez,⁶ Jose Juan F Angeles Garcia,⁶ Victor Hugo Páramo-Figueroa,⁶ Marco Antonio Iñiguez-Garcia,⁷ Jose L Flores,⁸ Junfeng (Jim) Zhang,⁹ Carol R Gardner,¹⁰ Pamela Ohman-Strickland,¹¹ Stephan Schwander¹²

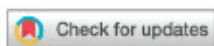
► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o *journal online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212529>).

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

Correspondência para

Dr Stephan Schwander,
Departments of Urban-Global
Public Health and Environmental
and Occupational Health,
Rutgers School of Public Health,
Newark Campus, Newark, NJ
07102, USA;
schwansk@sph.rutgers.edu

Recebido a 27 de agosto de 2018
Revisto a 12 de fevereiro de 2019
Aceite a 25 de fevereiro de 2019
Publicado inicialmente *online* a
29 de abril de 2018



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2019. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

RESUMO

Fundamento As associações entre matéria particulada (PM, do inglês *Particulate Matter*) no ar urbano (ar exterior) e a TB e potenciais mecanismos biológicos encontram-se mal exploradas.

Objetivos Examinar se a exposição *in vivo* a PM do ar exterior urbano da Cidade do México e a exposição a PM_{2.5} (< 2,5 µm de diâmetro aerodinâmico médio) *in vitro* ao ar exterior urbano alteram as respostas das células imunitárias do hospedeiro humano à *Mycobacterium tuberculosis*.

Métodos Foram examinados a toxicidade celular (citometria de fluxo, análise de proliferação (análise MTS)), a fagocitose da *M. tuberculosis* e da PM_{2.5} (microscópio), as células produtoras de citocinas (análise imunoenzimática com formação de mancha, ELISPOT, do inglês *Enzyme-Linked Immune absorbent SPOT*) e os marcadores de via de sinalização nas células broncoalveolares (CBA) e nas células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de residentes saudáveis e não fumadores da Cidade do México (n=35; 13 mulheres, 22 homens). O fardo da PM adquirido *in vivo* nos macrófagos alveolares (MA) foi medido por análise de imagem digital.

Medições e principais resultados A exposição de MA a PM_{2.5} *in vitro* não afetou a fagocitose de *M. tuberculosis*. O fardo elevado de PM em MA adquirido *in vivo* reduziu a produção de interleucina-1β constitutiva e induzida por *M. tuberculosis* e por PM em CBA isoladas há pouco tempo, mas não em CMSP autólogas, sendo que reduziu a produção constitutiva do fator de necrose tumoral alfa tanto em CBA como em CMSP. Adicionalmente, o fardo de PM teve uma correlação positiva com interferon gama (IFN-γ) constitutivo e induzido por PM, *M. tuberculosis* e derivado de proteína purificada (DPP) em CBA e uma correlação negativa com IFN-γ induzido por DPP em CMSP.

Conclusões A exposição por inalação de PM de poluição atmosférica urbana limita componentes importantes da resposta imunitária protetora sistêmica e do pulmão humano contra a *M. tuberculosis*. A carga de PM em MA está correlacionada com a produção alterada de citocinas induzida por *M. tuberculosis* nos compartimentos pulmonares e sistêmicos. A exposição crônica a PM com elevada expressão constitutiva de citocinas pró-inflamatórias resulta em ausência de resposta celular relativa.

INTRODUÇÃO

Atualmente, cinquenta e cinco por cento da população mundial em zonas urbanas e estima-se que 68% venham a residir em zonas urbanas em 2050¹. Com estas rápidas tendências de urbanização global, a exposição a matéria particulada

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Com a urbanização a crescer em termos globais e nos países com TB endêmica, a exposição a matéria particulada (PM, do inglês *Particulate Matter*) no ar urbano afeta de modo adverso as respostas imunitárias protetoras à *Mycobacterium tuberculosis*?

Que conclusão foi alcançada?

► A carga de PM da poluição atmosférica urbana nos macrófagos alveolares humanos suprime as respostas imunitárias protetoras à *M. tuberculosis* tanto nas células imunitárias pulmonares como nas células sanguíneas autólogas.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo é o primeiro a demonstrar que a PM da poluição atmosférica urbana altera as respostas funcionais das células imunitárias à *M. tuberculosis*. Estes achados acompanham os dados epidemiológicos do aumento de risco de desenvolvimento de TB e de alteração de resultados de tratamento da TB em ambientes com poluição atmosférica.

(PM, do inglês *Particulate Matter*) no ar urbano representa uma preocupação de saúde pública global. A OMS relata que 4,3 milhões de pessoas morrem prematuramente todos os anos de doenças atribuíveis à poluição atmosférica do ar interior e que mais 3,3 milhões de pessoas morrem devido a exposição à poluição atmosférica do ar exterior². A exposição à poluição atmosférica está correlacionada com uma variedade de enfermidades pulmonares e sistêmicas, incluindo infecções respiratórias, asma, DPOC, cânceros e doenças cardiovasculares e metabólicas.^{3,4} No seguimento da exposição por inalação, a PM pode ser encontrada de modo sistêmico e detetada na urina de crianças expostas.⁵ Em países com rendimentos baixos/médios, as grandes populações de regiões com TB endêmica habitam em centros urbanos, como na Cidade do México, onde as exposições à poluição atmosférica são frequentes. Com uma estimativa de 10,4 milhões de novos casos em todo o mundo e de 1,8 milhões de mortes (incluindo 0,4 milhões com VIH), a TB é a principal causa de mortali-

Para citar: Torres M, Carranza C, Sarkar S, et al. Thorax 2019;74:675–683.

dade entre as doenças infecciosas em todo o mundo.⁶ A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e o desenvolvimento de TB estão associados à exposição por inalação de sílica⁷, fumo do tabaco⁸⁻¹¹ e poluição atmosférica do ar interior¹²⁻¹³. A possibilidade de uma exposição a PM do ar exterior urbano também aumentar o risco de infecção por *M. tuberculosis* e o desenvolvimento de TB está sujeita aos resultados de estudos em curso.¹⁴ Um estudo recente apresentou um aumento da mortalidade de TB associada ao facto de se viver perto de rodovias importantes nos EUA.¹⁵ Os estudos mecanicistas para avaliar os efeitos da PM na imunidade antimicrobacteriana, particularmente nas células imunitárias humanas, são limitados^{16,17} e raros, até ao momento, em células imunitárias do pulmão humano. Anteriormente, foi demonstrado que as partículas presentes em gases de escape de motores diesel e a PM urbana suprimem as respostas imunitárias do hospedeiro à *M. tuberculosis* nas células mononucleares do sangue periférico humano (CMSP)¹⁷ e nas células epiteliais respiratórias A54916, respetivamente. O presente estudo examinou a possibilidade de uma exposição a PM por inalação na Cidade do México e de uma exposição a PM_{2.5} (<2.5 µm de diâmetro aerodinâmico médio) *in vitro* do ar exterior urbano alterar as respostas imunitárias à *M. tuberculosis* em células broncoalveolares (CBA), macrófagos alveolares (MA) e em CMSP autólogas de habitantes de duas localidades vizinhas, Iztapalapa e Iztacalco, na Cidade do México. A PM_{2.5} é o componente mais relevante da PM presente na poluição atmosférica, um bom indicador para um poluente atmosférico que, predominantemente, deriva de fontes antropogénicas e atinge os bronquíolos e alvéolos terminais, onde induz e/ou modifica respostas imunitárias localizadas.¹⁸

Demonstramos que o fardo da PM adquirido *in vivo* nos MA está negativamente correlacionado com a expressão de interleucina (IL)-1β induzida por *M. tuberculosis*, positivamente correlacionado com a *M. tuberculosis* e com a expressão de interferão gama (IFN-γ) induzido por derivado de proteína purificada (DPP) em CBA e negativamente correlacionado com a expressão de IFN-γ induzido por DPP em CMSP. As evidências do presente estudo sugerem que o fardo da PM em MA resultantes da exposição por inalação *in vivo* à poluição atmosférica urbana limita a magnitude da produção de citocinas inflamatórias em CBA e CMSP em resposta à *M. tuberculosis*. As modulações induzidas por PM das funções das células imunitárias podem enfraquecer as respostas imunitárias antimicrobacterianas protetoras do hospedeiro humano em zonas urbanizadas com elevados níveis de poluição atmosférica do ar exterior, o que suporta evidências de estudos epidemiológicos de aumento do risco de desenvolvimento de TB e alteração de resultados terapêuticos em ambientes urbanos com poluição atmosférica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Participantes do estudo

Entre outubro de 2013 e setembro de 2017, foram efetuadas venopunções e lavagens broncoalveolares. Foram recrutados trinta e cinco participantes (13 mulheres, 37%; 22 homens, 63%; idade média de 29 anos [min 21, max 51]) saudáveis, VIH-1 soronegativos, não fumadores (sem cotinina na urina) no Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Nenhum dos participantes do estudo descreveu exposições ao fumo de combustível de biomassa no seu ambiente de vida ou de trabalho. Todos os participantes do estudo cozinhavam em casa com gás butano e natural. Poderá consultar mais informação nos materiais suplementares disponíveis [online](#).

Células imunitárias humanas primárias

As CMSP e as CBA foram obtidas como previamente descrito.¹⁹ Mediante análise por citocentrifugação (n=32), as CBA consistiram em 91,5% de MA (média; max 99,3%, min 76,3%), 8,5% de linfócitos alveolares (LA, média; max 23,7%, min 0,7%) e escassos neutrófilos. Mediante citometria de fluxo adicional (n=8), as CBA consistiram em 85,64% de MA (média; max 89%, min 81,9%) e 10,8% de LA (média; max 16,4%, min 5,7%).

Recolha de PM do ar exterior urbano na Cidade do México e preparação para estudos *in vitro*

A PM_{2.5} foi recolhida no último piso do Instituto Nacional de Ecología e Alterações Climáticas (*Centro Nacional de Investigación y Capacitación Ambiental*) da Universidad Autónoma Metropolitana/Iztapalapa. As suspensões de PM_{2.5} foram preparadas imediatamente antes das experiências de exposição *in vitro*. Poderá consultar mais informação nos materiais suplementares disponíveis [online](#).

Preparação da *M. tuberculosis* para infeções *in vitro*

A preparação da *M. tuberculosis* H37Ra (ATCC 25177, Manassas, VA) para experiências de infecção *in vitro* foi realizada conforme previamente descrito.¹⁹⁻²¹ Poderá consultar mais informação nos materiais suplementares disponíveis [online](#).

Fagocitose da *M. tuberculosis* por MA humanos

As proporções de células com uma ou mais *M. tuberculosis* intracelular foram determinadas com recurso a microscopia de campo claro (1000×, imersão em óleo) de preparações por citocentrifugação com um total de 300 MA selecionados aleatoriamente de cada participante em cada condição experimental. Poderá consultar mais informação nos materiais suplementares disponíveis [online](#).

Viabilidade celular, necrose e apoptose

A viabilidade celular foi avaliada por LIVE/DEAD Fixable Far Red Dead Cell Stain (Life Technologies, Frederick, MD, USA) e por kit de deteção de Apoptose/Necrose Certificado por GFP (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, USA) de acordo com as instruções dos fabricantes. Poderá consultar mais informação nos materiais suplementares disponíveis [online](#).

Avaliação de fardo PM *in vivo* em MA

A assimilação de PM por MA foi avaliada microscopicamente em lâminas de camada fina para citocentrifugação (Wescor, Logan, UT) após coloração de Wright Accustain (Sigma Aldrich, St Louis, MO). As proporções de MA contendo PM (%MA com PM) foram examinadas em 300 MA selecionados aleatoriamente a partir de 120 mil CBA de cada participante. De modo a determinar a área de MA ocupada por PM relativamente à área total de MA (carga de PM por MA), foram avaliadas fotografias a cores de 50 MA com PM selecionadas aleatoriamente de cada participante e obtidas por microscópio digital de campo claro (1000×, câmara Olympus BX51, Olympus DP71) com recurso ao programa de *software* ImageJ (V.1.49, <https://imagej.nih.gov/ij/>, para mais informação, consultar os materiais suplementares disponíveis [online](#)).

Análises ELISPOT de citocinas

As frequências de células produtoras de IL-1β, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), IL-6 e IFN-γ foram avaliadas com recurso a análises imunoenzimáticas com formação de mancha (ELISPOT, do inglês *enzyme-linked immune absorbent spot*), como anteriormente descrito.^{17,21,22} Poderá consultar mais informação nos materiais suplementares disponíveis [online](#).

Western blotting

A ativação de vias de sinalização foi avaliada por *western blotting*. Poderá consultar mais informação nos materiais suplementares disponíveis [online](#).

Análise estatística

Para comparar as condições durante o controlo de medidas repetidas relativamente aos participantes do estudo, foram utilizados testes Friedman de análise de variância (ANOVA) seguidos de comparações múltiplas de Dunn. Os testes de Friedman, ANOVA de medidas repetidas não paramétricas, foram utilizados pois os dados de viabilidade e fagocitose não estavam distribuídos normalmente. Foi realizado um teste de Mann-Whitney para a produção de citocinas e a comparação entre indivíduos com carga de PM ou %MA com PM mais elevadas ou mais reduzidas. As correlações

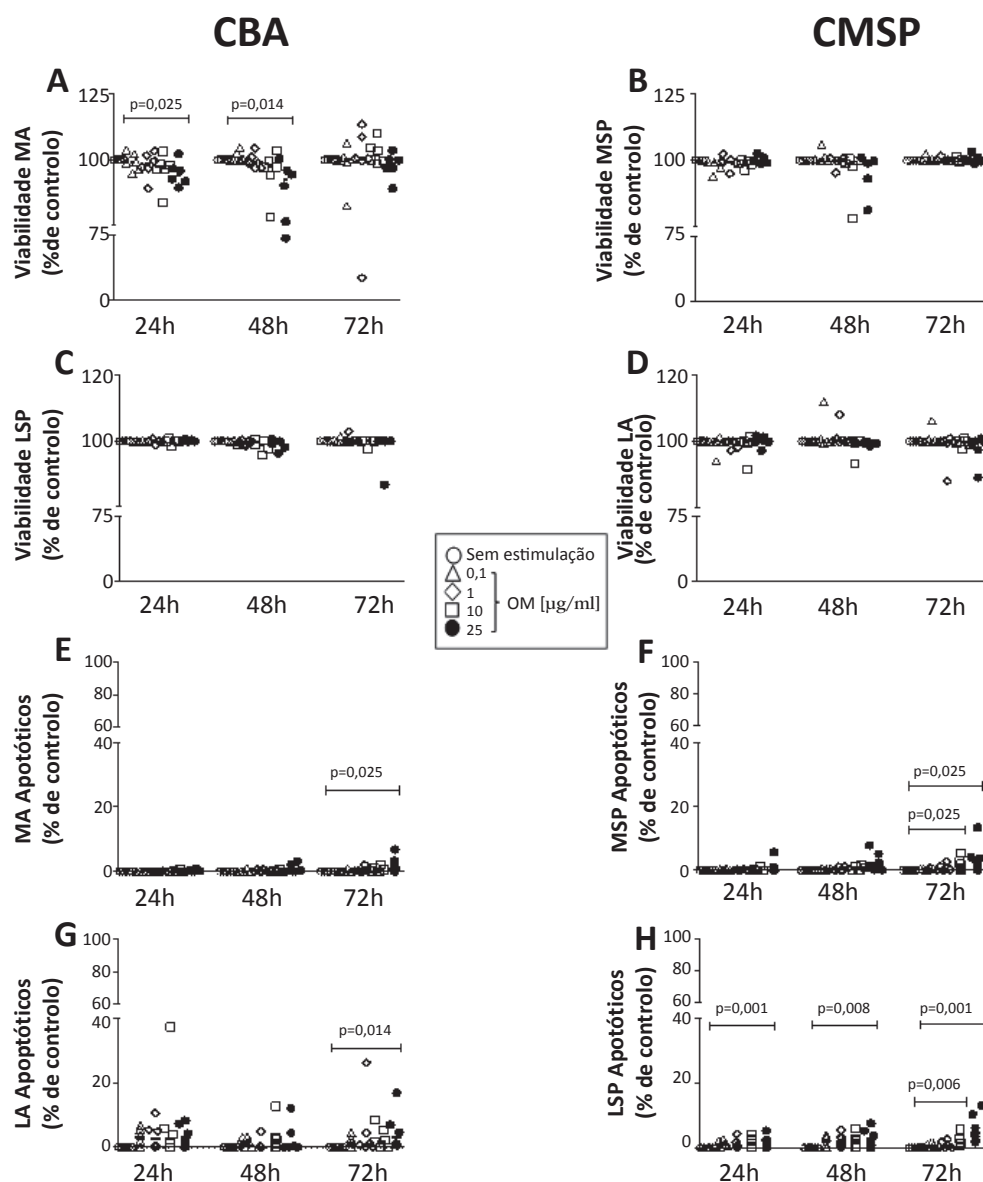


Figura 1 Efeitos citotóxicos de $PM_{2.5}$ apenas são observados em concentrações elevadas de $PM_{2.5}$. As CBA e as CMSP (cada $n=6$) foram expostas a 0, 0,1, 1, 10 e 25 $\mu g/ml$ de $PM_{2.5}$ e incubadas durante 24-72 horas para avaliar os efeitos de exposição a matéria particulada (PM) na viabilidade celular (A-D) e na indução da apoptose (E-H). (A) Proporções de macrófagos alveolares vivos (MA), (B) monócitos de sangue periférico (MSP), (C) linfócitos alveolares (LA) e (D) linfócitos de sangue periférico (LSP) foram examinadas através de LIVE/DEAD Fixable Far Red Dead Cell Stain e analisados por citometria de fluxo com recurso a um laser de 488 nm com detecção fluorescente a 570 nm (Reagente de Detecção de Apoptose) num citômetro de fusão de separação física ativada por fluorescência (FACS, do inglês *fluorescence-activated cell sorting*). E MA, (F) MSP, (G) LA e (H) LSP. Foi efetuado o teste *post hoc* de Friedman e Dunn para comparação múltipla. Os valores p acima das linhas horizontais representam a comparação de diferenças significativas indicadas. CBA, célula broncoalveolar; CMSP, célula mononuclear de sangue periférico.

entre MA com PM e produção de citocinas foram analisadas com recurso ao teste de correlação de postos de Spearman. Para todas as condições, foi utilizado um IC de 95% ($\alpha=0,05$). Todas as análises estatísticas deste estudo foram efetuadas com recurso ao programa de *software* GraphPad Prism (para Mac OS X V.6.0).

RESULTADOS

Viabilidade celular após exposição a $PM_{2.5}$

Foi observada uma perda significativa de viabilidade celular em MA em exposições a 25 $\mu g/ml$ de $PM_{2.5}$ durante 24 horas ($p=0,025$) e 48 horas ($p=0,014$) (figura 1A), sendo que não foi observada qualquer redução de viabilidade celular induzida por PM em monócitos do sangue periférico (MSP) (figura 1B), linfócitos alveolares (LA) (figura 1C) ou linfócitos do sangue periférico (LSP; figura 1D) utilizando reagentes LIVE/DEAD e citometria de fluxo. A apoptose, avaliada por kit de detecção de Apoptose/Necrose por GFP e citometria de fluxo, foi induzida em exposição a 25 $\mu g/ml$ de $PM_{2.5}$ apenas às 72 horas em MA (figura 1E) ($p=0,25$), MSP (figura 1F) ($p=0,025$), LA (figura 1G) ($p=0,014$) e LSP (figura 1H) ($p=0,01$). Adicionalmente, foi observada a indução de apoptose em MSP expostos a $PM_{2.5}$ de 10

$\mu g/ml$ apenas às 72 horas (figura 1F) ($p=0,006$), em LSP expostos a $PM_{2.5}$ de 25 $\mu g/ml$ durante 24 horas ($p=0,001$) e 48 horas ($p=0,008$) e em LSP expostos a $PM_{2.5}$ de 10 $\mu g/ml$ apenas às 72 horas (dados não apresentados). Em conclusão, os nossos resultados indicam que os efeitos da PM na viabilidade e apoptose aumentam com concentrações mais elevadas de PM e tempos de exposição experimentais mais prolongados. Não foi observada qualquer redução significativa da viabilidade celular em CBA figura 1G e CMSP figura 1H expostas a 0,1, 1 e 10 $\mu g/ml$ de $PM_{2.5}$ durante 24 e 48 horas (dados não apresentados). Como apenas foram observadas alterações menores na viabilidade celular nestas condições experimentais, todas as experiências subsequentes de avaliação das respostas imunitárias celulares à *M. tuberculosis* foram realizadas com recurso a exposições a $PM_{2.5}$ de 0,1 e 10 $\mu g/ml$ apenas durante períodos de tempo entre 0 e 48 horas.

Estratégia de propagação de citometria de fluxo

A viabilidade celular foi avaliada por propagação na dispersão lateral (SSC-H) *versus* SSC-A para selecionar células individuais (figura suplementar 1A disponível *online*), seguida de análise de subpopulações celulares por tamanho e granularidade (figura

suplementar 1B disponível [online](#)) e desenvolvimento de *plots* de histograma individuais que identificam células vivas através de LIVE/DEAD Fixable Far Red Dead Cell Stain (figura suplementar 1C,D disponível [online](#)).

Fagocitose de *M. tuberculosis* por MA expostos a PM_{2.5} *in vitro*

Num estudo anterior do coautor AOV,²³ situações de respostas de citocinas inflamatórias induzidas por PM em células THP-1 variaram com as exposições a PM recolhida em diferentes estações do ano em vários locais da Cidade do México devido a diferenças na composição química da PM.²³ Por conseguinte, foi examinado se a PM_{2.5} de estações de frio seco, calor seco e chuva na Cidade do México afetaram de modo distinto a fagocitose da *M. tuberculosis* (figura suplementar 2 disponível [online](#)). Não foram observados efeitos significativos de pré-exposição a PM_{2.5} derivados de qualquer das três estações climáticas na fagocitose da *M. tuberculosis*. Como esperado, quanto maior a multiplicidade da infecção (MOI), maiores as proporções de MA com *M. tuberculosis* (figura suplementar 2 disponível [online](#)). Uma vez que não se verificou qualquer efeito significativo da PM sazonal na fagocitose da *M. tuberculosis* em MA, todas as experiências subsequentes foram efetuadas com o valor anual agregado de PM_{2.5}, ou seja, a PM_{2.5} de todas as três estações climáticas proporcionalmente combinadas (ver secção Materiais e métodos).

Efeito da exposição a PM_{2.5} *in vitro* na produção de citocinas inflamatórias induzidas por *M. tuberculosis*

Para examinar se a exposição a PM modula as principais respostas de citocinas pró-inflamatórias necessárias para uma imunidade protetora do hospedeiro contra a *M. tuberculosis*,^{24,25} foram expostas CBA e CMSP a PM_{2.5} *in vitro* e infetadas com *M. tuberculosis*, sendo avaliadas relativamente à libertação de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IFN- γ por análise ELISPOT (figura suplementar 3A-F disponível [online](#)). Na figura suplementar 3A disponível [online](#) podemos encontrar imagens representativas de células formadoras de mancha de IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ em CBA. Foram observadas frequências significativamente mais elevadas de células constitutivamente produtoras de TNF- α e IL-6 em CBA do que em CMSP autólogas (figura suplementar 3B disponível [online](#)). Não foram notados efeitos significativos relevantes das exposições a PM_{2.5} na produção de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IFN- γ em CBA ou CMSP (figura suplementar 3C-F disponível [online](#)). A infecção com *M. tuberculosis* em MOI1 e MOI10 não induziu um efeito significativo em CBA nem em CMSP. Os níveis de produção de citocinas não foram significativamente mais elevados em CBA em comparação com CMSP. As frequências de CMSP produtoras de IFN- γ

aumentaram significativamente em comparação com as CMSP de controlo não expostas a infeção com *M. tuberculosis* em MOI1 e MOI5 (figura suplementar 3F disponível [online](#)). Consistente com frequências constitutivas elevadas de CBA produtoras de TNF- α e IL-6, foi observada uma fosforilação constitutiva de I κ B- α (indicando uma ativação de fator nuclear [NF]- κ B, um fator de transcrição que controla a síntese de IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e ERK1/2, mas não STAT1. Em termos das CMSP autólogas, não foi observada qualquer fosforilação constitutiva de I κ B- α ou ERK1/2 similar (figura suplementar 4 disponível [online](#)). Estes achados sugerem que várias vias moleculares são constitutivamente ativadas em CBA, mas não em CMSP autólogas, o que nos conduziu a examinar se a carga de PM de MA adquirida *in vivo* modula as respostas pró-inflamatórias induzidas por *M. tuberculosis*.

Fardo de PM em MA

CBA de participantes (n=30) residentes nas localidades de Itzapalapa ou Itzacalco foram examinadas por meio de citocentrifugação para inclusões de PM em MA (figura 2A,B). A %MA com PM (figura 2A) e a área de MA ocupados por PM relativamente à área total de MA (carga de PM por MA, figura 2B) foram utilizadas para avaliar o fardo de PM em MA. A %MA com PM (figura 2A) e a carga de PM por MA (figura 2B) para todos os participantes situaram-se entre 26% e 62,3% (mediana 42,6%) e entre 0,42% e 6,1% (mediana 1,6%), respetivamente. De notar que foi observado um intervalo alargado de cargas de PM por MA entre os 50 MA examinados de cada estudo/participante (mais reduzida 0,014%, participante CC072; mais elevada 35%, participante CC049, figura 2B). Curiosamente, não se observou qualquer correlação estatisticamente significativa entre %MA com PM (figura 2A) e a carga de PM por MA (figura 2B). Foram reportados níveis elevados^{26,27} de situação de PM na área de estudo. Durante o período do estudo, a média anual das concentrações de PM_{2.5} de 24 horas por mês foi de 18,8 μ g/m³ (max 31,6, min 8,2). As CBA analisadas por ELISPOT (figuras 3 e 4) estão indicadas em barras cinzentas.

Efeitos do fardo de PM em MA na produção de citocinas inflamatórias induzidas por *M. tuberculosis*

De modo a avaliar se o fardo de PM adquirido por inalação em MA afeta de modo diferente a capacidade de resposta de CBA e CMSP, foram novamente examinadas as frequências de exposição a PM_{2.5} e/ou células produtoras de citocinas induzidas por infeção com *M. tuberculosis* (figura 3). Os participantes foram agrupados de acordo com os seus valores medianos de %MA com PM e de carga de PM por MA (figura 3). De seguida, foram comparadas as frequências de células produtoras de citocinas

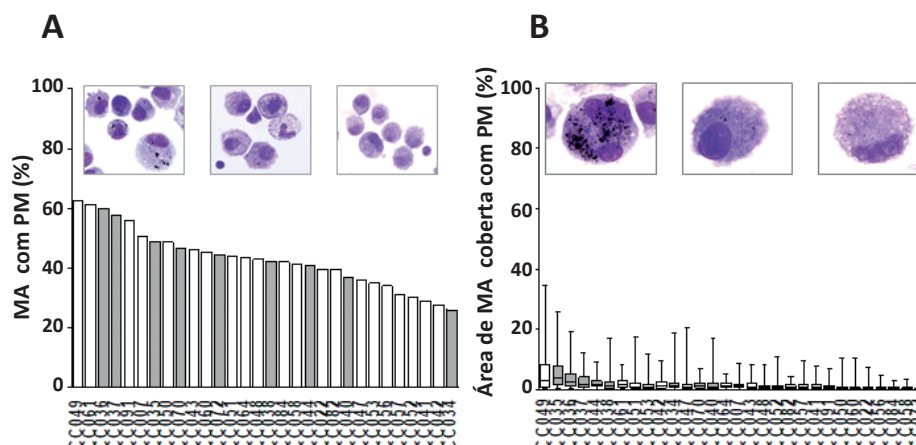


Figura 2 Avaliação do fardo de PM em MA. As preparações de citocentrifugação após coloração de Wright de células broncoalveolares (CBA) (120 mil CBA por citocentrifugação) de 30 participantes foram examinadas para avaliar as proporções de MA com PM (%MA com PM) (A) e as áreas média e mínima e máxima da área total de MA ocupada por PM (carga de PM por MA) (B) em cada participante do estudo. Foram obtidas imagens digitais a cores de 50 macrófagos alveolares por participante do estudo utilizando um microscópio de campo claro digital com ampliação de 1000x (microscópio Olympus BX51, Olympus, Waltham, MA). A carga de PM por MA (áreas de MA ocupadas por PM) foi determinada com recurso a ImageJ V.1.49. As áreas ocupadas por PM dentro de cada MA são expressas em percentagem do total (100%) da área do MA. As barras cinzentas representam os participantes do estudo cujas CBA foram avaliadas através de análise imunoenzimática com formação de mancha (ELISPOT) (ver figuras 3-5). MA, macrófago alveolar, PM, matéria particulada.

Torres M, et al., Figura 3

CBA símbolo aberto com %MA com PM inferior
CBA de símbolo vermelho com %MA com PM superior

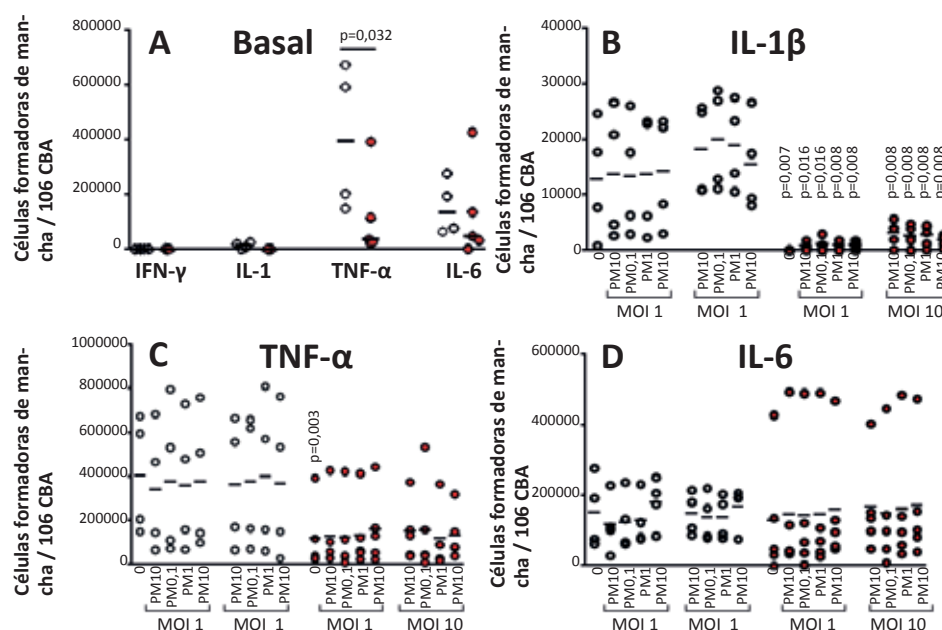


Figura 3 A produção de citocinas pró-inflamatórias em CBA e células mononucleares de sangue periférico (CMSP) agrupadas por fardo de PM em MA adquirido in vivo. As frequências de células CBA formadoras de mancha constitutivas (A) e as frequências de células formadoras de mancha de IL-1 β (B), TNF- α (C) e IL-6 (D) em PM expostas e/ou infectadas a *M. tuberculosis*, CBA (de n=9 participantes) foram avaliadas por análise imunoenzimática com formação de mancha (ELISPOT). Os símbolos vermelhos fechados representam os participantes com $\geq 44,3\%$ de MA com PM e os símbolos abertos representam os participantes com $<42,6\%$ de MA com PM (intervalo: proporção elevada 44,3%-60%, proporção reduzida 26%-42,6%). O teste de Mann-Whitney foi realizado utilizando o programa de software GraphPad Prism para Mac OS X V.6.0. Os valores p acima dos símbolos representam diferenças significativas nas frequências de células produtoras de citocinas entre grupos com %MA com PM superior e inferior para a condição experimental correspondente. Por exemplo, no painel B, as frequências de CBA produtoras de IL-1 β após infecção com *M. tuberculosis* (MOI1) e exposição a PM_{2,5} de participantes do estudo com %MA com PM superior (símbolos vermelhos) foram comparadas com CBA após infecção com *M. tuberculosis* (MOI1) e exposição a PM_{2,5} de participantes do estudo com %MA com PM inferior (símbolos abertos). MA, macrófago alveolar, CBA, célula broncoalveolar, IFN, interferon, IL, interleucina, PM, matéria particulada, TNF, fator de necrose tumoral.

para cada citocina em participantes com %MA com PM e carga de PM por MA inferiores e superiores. Os valores limite (*cut-off*) que distinguem a %MA com PM inferior e superior e a carga de PM por MA inferior e superior foram 42,6% (intervalo inferior de %MA com PM: 26%-42,6%, intervalo superior 44,3%-60%) e 2,24% (intervalo inferior de carga de PM por MA: 0,42%-1,90%, intervalo superior 2,24%-5,49%), respectivamente. Os valores limite foram definidos com base na mediana de todos os dados de %MA com PM (42,6%) (figuras 3, 4 e 5) e a mediana de todas as cargas de PM por MA (2,24%, figuras 4 e 5).

As frequências de CBA com produção constitutiva de IFN- γ , IL-1 β e IL-6 foram comparáveis em CBA de participantes do estudo com %MA com PM superior e inferior. Por outro lado, as frequências de CBA com produção constitutiva de TNF- α foram significativamente mais elevadas em CBA com uma %MA com PM superior do que com uma %MA com PM inferior (figura 3A). As frequências de CBA produtoras de IL-1 β após infecção com *M. tuberculosis* e exposição a PM_{2,5} *in vitro* foram significativamente mais reduzidas em CBA com uma %MA com PM superior do que com uma %MA com PM inferior (figura 3B). Esta observação sugere que a PM em MA adquirida por inalação suprime a produção de IL-1 β nas CBA após infecção com *M. tuberculosis* na ausência ou presença de exposição a PM_{2,5}. Assim, o fardo de PM em MA adquirido *in vivo* modula as respostas imunitárias no microambiente pulmonar.

As frequências de CBA produtoras de TNF- α (figura 3C) e IL-6 (figura 3D) após infecção com *M. tuberculosis* e exposição a PM_{2,5} *in vitro* não foram significativamente mais reduzidas em CBA de participantes com uma %MA com PM superior. Provavelmente, isto deve-se à variabilidade entre cada indivíduo. As frequências de CBA com produção constitutiva de IFN- γ , IL-1 β , TNF- α e IL-6 foram comparáveis em CBA com cargas de PM por MA superiores e inferiores (dados não apresentados). As frequências de CBA produtoras de IFN- γ em resposta a *M.*

tuberculosis (MOI1+PM_{2,5} 0, 1 e 10 μ g/ml) e DPP ($\pm$ PM_{2,5} 0,1, 1 e 10 μ g/ml) foram significativamente mais elevadas em CBA com carga de PM por MA superior do que em CBA com carga de PM em MA inferior (figura 4A). Curiosamente, as frequências de CMSP produtoras de IFN- γ induzidas por estimulação com DPP+PM_{2,5} 0, 0,1, 1 e 10 μ g/ml foram significativamente mais reduzidas no grupo com uma %MA com PM superior (figura 4B). Estes achados sugerem que o fardo de PM em MA modula a produção de IFN- γ , o que, por sua vez, potencialmente altera o meio da citocina nas CMSP autólogas. As frequências de CMSP produtoras de IL-1 β , TNF- α e IL-6 não foram significativamente diferentes entre amostras com %MA com PM superior ou inferior, tanto constitutiva como após infecção com *M. tuberculosis* ou exposição a PM_{2,5} *in vitro* (dados não apresentados).

Adicionalmente, foi analisada a existência de correlações entre o fardo de PM em MA adquirido por inalação e as frequências de citocina. As frequências de CBA com produção constitutiva de IL-1 β e TNF- α (sem exposição, controles) apresentaram uma correlação negativa com a %MA com PM (IL-1 β , $r=-0,79$, IC 95% -0,95 a 0,26, $p=0,008$; TNF- α , $r=-0,63$, IC 95% -0,91 a 0,05, $p=0,038$) (figura 5A,B). De modo similar, as frequências de CBA produtoras de IL-1 β apresentaram uma correlação negativa com a %MA com PM quando expostas a PM_{2,5} (10 μ g/ml, $r=-0,70$, IC 95% -0,93 a 0,07, $p=0,022$) ou infectadas com *M. tuberculosis* MOI1 na ausência ($r=-0,62$, IC 95% -0,91 a 0,08, $p=0,043$) ou presença de PM_{2,5} (10 μ g/ml) ($r=-0,63$, IC 95% -0,91 a 0,05, $p=0,038$) ou com *M. tuberculosis* MOI10 na ausência ($r=-0,70$, IC 95% -0,93 a 0,07, $p=0,022$) ou presença de PM (10 μ g/ml) ($r=-0,62$, IC 95% -0,91 a 0,08, $p=0,043$) (figura 5A). As frequências de CBA produtoras de TNF- α apresentaram uma correlação negativa com a %MA com PM quando as células foram expostas a PM_{2,5} (10 μ g/ml) ($r=-0,67$, IC 95% -0,92 a 0,00, $p=0,029$) ou infectadas com *M. tuberculosis* MOI1 ($r=-0,68$, IC 95% -0,93 a 0,04, $p=0,025$) na presença de PM (10 μ g/ml)

Torres M, et al., Figura 4

CBA de símbolo aberto com carga de PM por MA inferior
 CBA de símbolo azul com carga de PM por MA superior
 CMSP de símbolo vermelho com %MA com PM superior

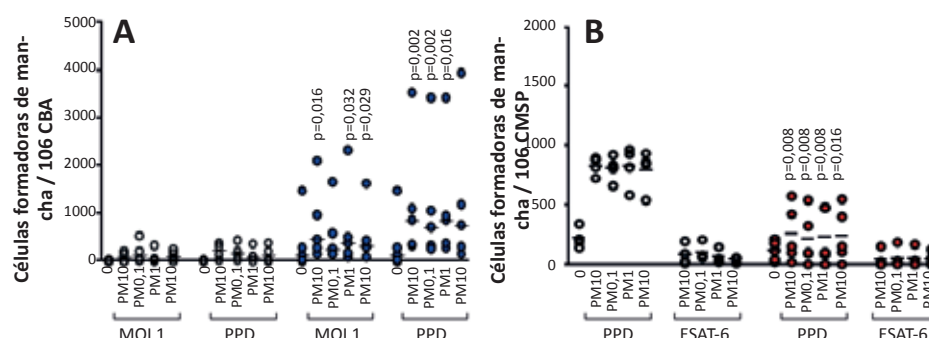
IFN- γ 

Figura 4 Produção de citocinas proinflamatórias em CBA e CMSP agrupadas por fardo de PM em MA adquirida *in vivo*. (A) Frequências de células formadoras de mancha de IFN- γ em PM expostas e/ou infectadas com *Mycobacterium tuberculosis*, DPP e CBA estimuladas por alvo antigênico secretor precoce 6 kDa (ESAT-6) (de nove participantes). (B) Frequências de células formadoras de manchas IFN- γ em PM expostas e/ou infectadas por *M. tuberculosis*, DPP e CMSP estimuladas por ESAT-6 avaliadas por análise imunoenzimática com formação de mancha (ELISPOT). Símbolos azuis fechados (A) representam a carga de PM (carga de PM por MA) adquirida por inalação elevada ($\geq 2,24\%$) e os símbolos abertos representam os participantes com uma carga de PM por MA reduzida ($< 2,24\%$). Os símbolos vermelhos fechados (B) representam os participantes com $\geq 44,3\%$ de MA com PM e os símbolos abertos representam os participantes com $< 42,6\%$ de MA com PM (intervalo: proporção elevada 44,3%-60%, proporção reduzida 26%-42,6%). O teste de Mann-Whitney foi realizado utilizando o programa de software GraphPad Prism para Mac OS X V.6.0. Os valores p acima dos símbolos representam diferenças significativas nas frequências de células produtoras de citocinas entre grupos com carga de PM em MA superior e inferior (símbolos azuis) (a) ou %MA com PM superior e inferior (símbolos vermelhos) (B) para a condição experimental correspondente. Por exemplo, no painel A, as frequências de CBA produtoras de IFN- γ após infecção com *M. tuberculosis* (MOI1) e exposição a PM_{2.5} de indivíduos com carga de PM por MA adquirida por inalação *in vivo* superior (símbolos azuis) foram comparadas com CBA de indivíduos com carga de PM em MA adquirida por inalação *in vivo* inferior (símbolos abertos). MA, macrófagos alveolares, CBA, células broncoalveolares, IFN, interferão, CMSP, células mononucleares de sangue periférico, PM, matéria particulada, DPP, derivado de proteína purificada.

(figura 5B). Contrariamente ao que sucede com as frequências de IL-1 β e TNF- α , que estão negativamente correlacionadas com a %MA com PM, as frequências de CBA com produção constitutiva de IFN- γ na ausência de PM ($r=0,59$, IC 95% -0,11 a 0,90, $p=0,049$) expostas a PM_{2.5} (10 $\mu\text{g/ml}$) ($r=0,69$, IC 95% 0,05 a 0,93, $p=0,022$), infectadas com *M. tuberculosis* (MOI1) ($r=0,74$, IC 95% 0,14 a 0,94, $p=0,014$), estimuladas com DPP ($r=0,63$, IC 95% -0,05 a 0,91, $p=0,038$) e estimuladas com DPP e expostas a PM_{2.5} (0,1 $\mu\text{g/ml}$) ($r=0,60$, IC 95% -0,11 a 0,90, $p=0,048$) apresentaram uma correlação positiva com a carga de PM por MA (figura 5C). Curiosamente, as frequências de CMSP produtoras de IFN- γ após estimulação com DPP ($r=-0,72$, IC 95% -0,94 a 0,10, $p=0,018$) e DPP exposto a PM_{2.5} (0,1 $\mu\text{g/ml}$) ($r=-0,67$, IC 95% -0,92 a 0,00, $p=0,029$) apresentaram uma correlação negativa com a %MA com PM (figura 5D). Estes achados indicam que o aumento da carga de PM em MA (presumivelmente devido ao aumento da exposição a PM devido a exposição por inalação de poluição atmosférica em mundo real) limita a produção periférica de IFN- γ em resposta ao DPP. No entanto, tanto a %MA com PM como a carga de PM em MA não apresentaram uma correlação com as frequências de CMSP produtoras de IL-1 β e TNF- α .

Em síntese, estes achados (figuras 3–5) indicam que o fardo de PM inalado em MA altera as respostas imunitárias protetoras do hospedeiro humano à infecção com *M. tuberculosis* através de uma modulação dependente da carga de PM da produção constitutiva, induzida por *M. tuberculosis* ou por DPP de IL-1 β , TNF- α e IFN- γ em CBA e CMSP.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a explorar os efeitos da exposição a poluição atmosférica urbana e da carga de PM em MA nas respostas imunitárias à *M. tuberculosis* de células imunitárias humanas primárias pulmonares e sanguíneas. Em estudos anteriores, a carga de carbono nos MA humanos foi utilizada como biomarcador da exposição pessoal a PM derivado de combustão^{28–30} e PM₁₀,³¹ e para avaliar as respostas imunitárias inatas à *M. tuberculosis* em indivíduos expostos a poluição atmosférica interior.³² O presente estudo examinou o modo como a PM urbana inalada de uma localidade poluída na Cidade do México, onde a TB ainda

é endêmica, afeta as respostas imunitárias dos hospedeiros à *M. tuberculosis* em CBA e CMSP autólogas humanas. A produção constitutiva de IL-1 β , TNF- α e IL-6 pró-inflamatórias foi observada em CBA sem aumento adicional das frequências de CBA produtoras destas citocinas após exposição a PM_{2.5} *in vitro* e/ou infecção com *M. tuberculosis* (MOI1). Consistente com a expressão constitutiva de citocinas pró-inflamatórias, foi observada a fosforilação constitutiva de I κ B- α , o que indica a ativação do fator de transcrição NF- κ B em CBA (figura suplementar 4 disponível online). Esta elevada expressão constitutiva de citocinas nas primeiras 24 horas pode explicar a ausência observada de resposta celular à *M. tuberculosis* após infecção com *M. tuberculosis* em MOI1, o que, contudo, não foi observado com a *M. tuberculosis* em MOI10. Esta ausência de resposta celular relativa pode assemelhar-se a um estado de tolerância celular que também foi observado durante exposições a endotoxina de longo prazo^{33,34} e que foi recentemente descrita como 'anergia' em MA expostos a PM de poluição atmosférica interior.³² Curiosamente, a ativação mínima de NF- κ B identificada em MA quiescentes recentemente isolados de indivíduos saudáveis e não fumadores nos EUA³⁵ implica que a ativação mais elevada de NF- κ B observada em CBA dos participantes no presente estudo se deve à maior exposição à poluição atmosférica na Cidade do México. De notar que a correlação negativa entre o fardo de PM e a frequência de CBA produtoras de IL-1 β (figura 5A) observada pouco após a remoção de CBA do ambiente pulmonar humano, desapareceu em culturas de CBA de 48 horas, o que é consistente com a ausência de fosforilação de I κ B- α em CBA após 48 horas em cultura celular (dados não apresentados). De modo a determinar os níveis de exposição individuais dos participantes, foi examinado o fardo de PM adquirido *in vivo* das respetivas CBA ao examinar por meio de microscópio a percentagem de MA com PM e a carga de PM em MA (figura 2A,B). Em CBA, a expressão constitutiva de IL-1 β e TNF- α e a expressão de IL-1 β induzida por PM e *M. tuberculosis* foram fortemente suprimidas nos participantes do estudo com fardo de PM mais elevado (figura 3A,B). Curiosamente, o fardo de PM em MA modificou as respostas de IFN- γ de CBA à *M. tuberculosis* e ao DPP e esteve correlacionado com as respostas das CMSP autólogas. É razoável especular que

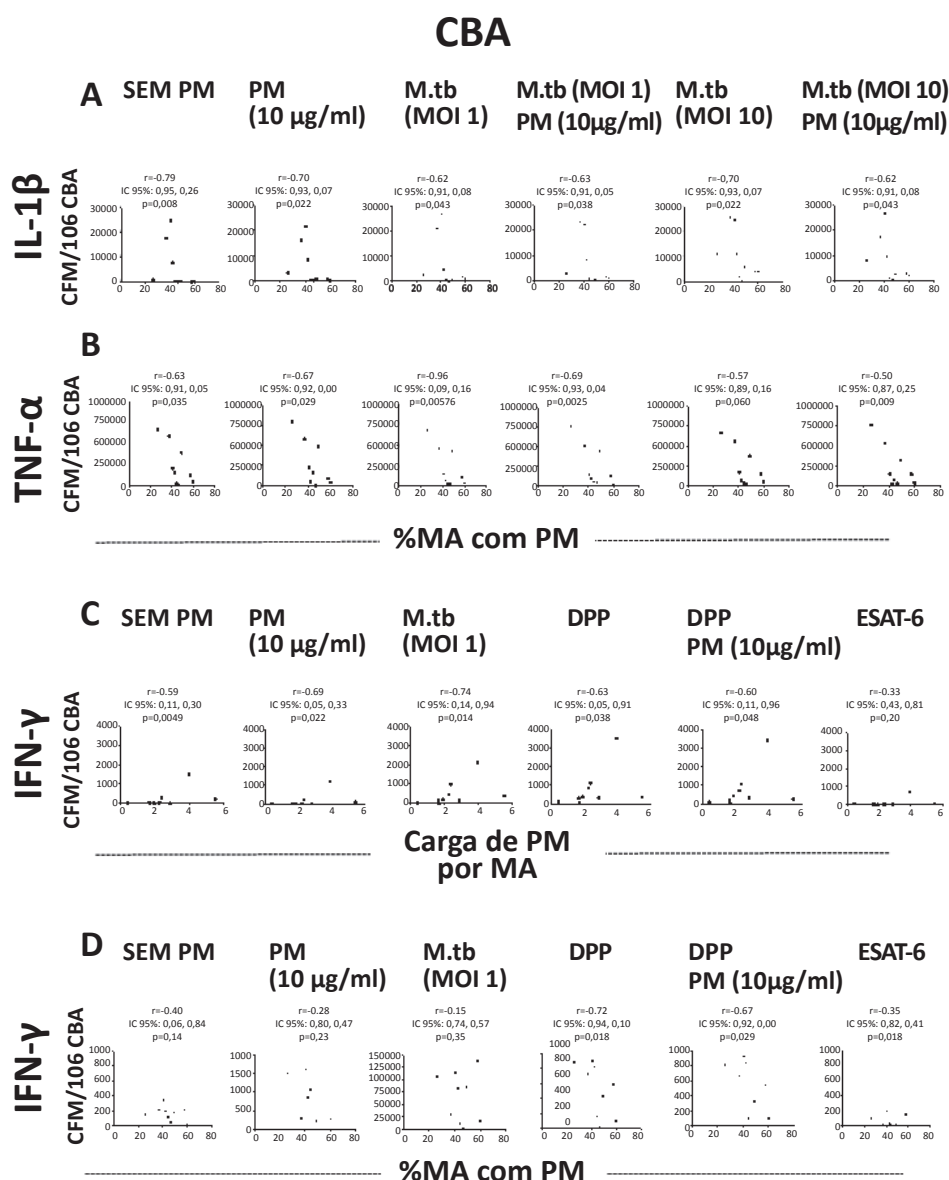


Figura 5 Correlações entre fardo de PM em MA adquirido *in vivo* (%MA com PM ou carga de PM por MA) e as frequências de CBA e CMSP produtoras de citocinas. As frequências de células formadoras de mancha (CFM) de IL-1 β (A), TNF- α (B) e IFN- γ (C) em CBA (n=9) e as frequências de CFM de IFN- γ em CMSP (n=9) (D) são apresentadas como uma função do fardo de PM em MA após exposição a PM_{2.5} e/ou infecção com *M. tuberculosis*, ou DPP e estimulação por ESAT-6. Os pontos de dados representam os participantes e as correlações de inclinações positivas ou negativas. O teste de coeficiente de correlação de r de Spearman foi realizado com recurso ao programa de *software* GraphPad Prism para Mac OS X V.6.0. Foi utilizado um IC de 95% para todos os testes estatísticos ($\alpha=0,05$). Os valores p, os valores r e os IC estão indicados em todas as condições experimentais. MA, macrófagos alveolares; CBA, células broncoalveolares; IFN, interferão; IL, interleucina; *M. tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis*; CMSP, células mononucleares de sangue periférico; PM, matéria particulada; DPP, derivado de proteína purificada; TNF, fator de necrose tumoral; ESAT-6, alvo antigénico secretor 6kDa.

o efeito sistémico da exposição a PM por inalação sublinhado no presente estudo pode estar relacionado com os mesmos processos que precedem o desenvolvimento de efeitos cardiovasculares adversos^{36,37} ou permitir a deteção de PM na urina de crianças expostas à poluição atmosférica.⁵ Os mecanismos que podem estar subjacentes à aparente interação entre os compartimentos pulmonares e sanguíneos durante a exposição a PM por inalação não puderam ser explorados no presente estudo mas podem estar relacionados com a translocação transepitelial de PM³⁸ ou com efeitos indiretos de exossomas³⁹ ou citocinas. O presente estudo apresenta limitações que são intrínsecas à natureza do trabalho experimental *in vitro* (i.e., a modelação de processos que, na realidade, são bastante mais complexos) e um número limitado de participantes do estudo capazes de fornecer amostras de células pulmonares e sanguíneas. Dada a poluição atmosférica urbana generalizada⁴⁰ e a resultante ausência de populações não expostas na localização atual do estudo, o presente estudo baseou-se na comparação de participantes do estudo com níveis de exposição estratificados definidos por fardo de PM em MA mais elevado e mais reduzido. Encontra-se em curso uma análise separada de

exposições de participantes do estudo tendo em consideração os seus comportamentos e movimentos de exposição, por exemplo, entre a residência e o local de trabalho. O âmbito da presente análise não incluiu a avaliação de quais os fatores comportamentais ou ambientais subjacentes às diferenças observadas na carga de PM em MA. A inclusão de controlos humanos de localizações com PM_{2.5} reduzida não foi exequível e foi considerado que levantava questões sobre diferenças no contexto genético dos participantes do estudo, nas suas dietas (que podem afetar o stresse oxidativo) e nas exposições a PM_{2.5} de poluição atmosférica com diferentes composições químicas. Devido ao número limitado de células disponíveis (CBA e CMSP) dos participantes do estudo, as experiências com PM₁₀ em paralelo não foram exequíveis. Considerando que a maioria da TB ocorre em países de rendimentos reduzidos, frequentemente afetados por fontes de PM superiores (i.e., PM₁₀), a futura avaliação desta fração de PM poderá ser útil. Dada a ausência de dados sobre concentrações de PM na circulação humana após exposições a poluição atmosférica urbana em mundo real, foram selecionadas concentrações de PM_{2.5} (0,1–10 µg/ml) que refletem o intervalo de níveis

de exposição a PM por inalação em mundo real na Cidade do México¹⁶ e que são frequentemente selecionadas em estudos *in vitro* comparáveis. Como justificação adicional da seleção dos intervalos de concentração de PM, foi notado na exposição *in vitro* de macrófagos derivados de monócitos a PM_{2.5} com 1, 5 e 10 µg/ml que 10%–30% (intervalo mediano) destes macrófagos (n=5 experiências, dados não apresentados) apresentam quantidades comparáveis de inclusões de PM como as encontradas nos MA de muitos participantes expostos a poluição atmosférica (figura 5) no presente estudo.

Com a crescente urbanização e industrialização em termos globais e nas áreas de TB endêmica, os nossos achados e o crescente corpo de evidência de que a poluição atmosférica aumenta o risco de TB indicam que o sucesso dos esforços de controlo da TB a nível global irá depender das melhorias das condições ambientais nas áreas de TB endêmica em todo o mundo. As abordagens holísticas para a melhoria do controlo da TB em termos globais deverão ser interdisciplinares e integrar, por exemplo, legisladores e planeadores urbanos de modo a poderem focar-se no alívio da pobreza, na melhoria da habitação, na geração e distribuição de tecnologia de energia limpa, no transporte público acessível e na regulação da poluição atmosférica de origem industrial, doméstica e veicular.

Em síntese, dados os papéis críticos desempenhados pela IL-1β e pelo TNF-α na imunidade antimicrobiana do hospedeiro humana,^{41,42} estes novos achados sugerem que o aumento dos níveis de poluição atmosférica nos ambientes urbanos das áreas de TB endêmica podem conduzir a um aumento da suscetibilidade à *M. tuberculosis* resultante de alterações induzidas por PM das respostas imunitárias protetoras do hospedeiro. De facto, as limitações de outros mecanismos imunitários inatos, tal como a redução da produção de peptídeos antimicrobianos observada anteriormente pelo nosso grupo em células epiteliais respiratórias infetadas por *M. tuberculosis* após exposição a PM,¹⁶ pode contribuir paralelamente para uma maior suscetibilidade à infeção com *M. tuberculosis* ou a diferentes infeções respiratórias. Adicionalmente, uma vez que a carga de PM em MA adquirida *in vivo* apresentou uma correlação negativa com a expressão de IFN-γ no sangue periférico em resposta ao DPP, é possível especular que a exposição à poluição atmosférica pode reduzir a sensibilidade de testes imunodiagnósticos de libertação de IFN-γ que quantificam a libertação de IFN-γ de células sanguíneas T em exposições de antígeno de *M. tuberculosis* (figura 5D).

Em conjunto, é proposto que os efeitos da PM nas respostas locais pulmonares e sistémica de citocinas à *M. tuberculosis*, observadas no presente estudo, podem representar correlações funcionais dos efeitos da poluição atmosférica, que em estudos epidemiológicos anteriores demonstraram estar correlacionados com o aumento das taxas de incidência de TB e infeção com *M. tuberculosis*¹⁴ assim como com resultados adversos de tratamento de TB.¹⁵

Afiliações dos autores

¹Department of Microbiology, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico City, Mexico

²Environmental and Occupational Health, Rutgers School of Public Health New Brunswick Campus, Piscataway, New Jersey, USA

³Paediatrics, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁴Environmental and Occupational Health Sciences Institute, Rutgers, The State University of New Jersey, New Brunswick, New Jersey, USA

⁵Investigación básica, Instituto Nacional de Cancerología, Mexico City, Mexico

⁶Contaminación y salud ambiental, Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático, Coyoacán, Mexico

⁷Department of Thoracic Surgery, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico City, Mexico

⁸Departamento de ciencias de la salud, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, Iztapalapa, Mexico

⁹Duke Global Health Institute and Nicholas School of the Environment, Duke University, Durham, North Carolina, USA

¹⁰Ernest Mario School of Pharmacy, Rutgers University, Piscataway, New Jersey, USA ¹¹Biostatistics, Rutgers School of Public Health New Brunswick Campus, Piscataway, New Jersey, USA

¹²Urban-Global Public Health and Environmental and Occupational Health, Rutgers School of Public Health New Brunswick Campus, Piscataway, New Jersey, USA

Agradecimentos Agradecemos a todos os participantes pela participação neste estudo, Janet Nuñez e Laura Fonseca pelas suas diligências no recrutamento de participantes do estudo e entrada de dados clínicos, e Michelle Ruidiaz Santiago, da Rutgers University School of Public

Health School, pela sua diligência, confiável e apoio na gestão deste projeto. Agradecemos aos Drs. Rogelio Perez Padilla e Debra Laskin pela facilitação deste trabalho. Agradecemos o apoio dos Drs. Mauricio Castañón Arreola e Eduardo Carrillo Tapia e o acesso a serviços de microscópio e fotográficos na Universidade Autónoma da Cidade do México (UAC M). Também agradecemos à equipe do INER e UAM pela ajuda neste projeto.

Contribuições STS concebeu o desenho do trabalho, obteve financiamento, adquiriu, analisou e interpretou os dados e redigiu o manuscrito. RQB, SrS, CC e YG adquiriram, analisaram e interpretaram os dados. MT e SrS analisaram e interpretaram os dados e avaliaram o manuscrito. Outros autores contribuíram para o desenho do estudo (AOV, JZ), recolha de amostras (RQB, MH, JFAG), análise da amostra, análise dos dados e / ou discussão dos resultados do estudo. Todos os autores aprovaram este manuscrito e são responsáveis pela precisão e integridade de todas as partes do trabalho.

Financiamento NIEHS RO1 Grant R01ES020382 (S. Schwander) e NIH-NIEHS P30 ES005022.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente Não requerido.

Aprovação ética Este protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comité Científico e de Bioética do Instituto Nacional de Doenças Respiratórias Ismael Cosío Villegas na Cidade do México, México (INER, protocolo B22-12) e pelo Conselho de Revisão Institucional da Universidade Rutgers (protocolo 2012001383) em New Brunswick, NJ.

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

REFERÊNCIAS

- Nations U. World urbanization prospects: the 2018 revision, 2018.
- Organization WH. Who fact sheet No. 292, household air pollution and health 2016. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs292/en/>
- Bourdrel T, Bind M-A, Béjot Y, et al. Cardiovascular effects of air pollution. Arch Cardiovasc Dis 2017;110:634–42.
- Bowe B, Xie Y, Li T, et al. Global and national burden of diabetes mellitus attributable to PM_{2.5} air pollution. Lancet Planet Health 2016;2018:e301–12.
- Saenen ND, Bove H, Steuwe C, et al. Children's urinary environmental carbon load. A novel marker reflecting residential ambient air pollution exposure? Am J Respir Crit Care Med 2017;196:873–81.
- Organization WH. Global tuberculosis report 2016, 2016.
- Ries D, Murray J, Silica MJ. Silica, silicosis and tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:474–84.
- van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. Eur Respir J 2010;35:27–33.
- Altet-Gómez MN, Alcáide J, Godoy P, et al. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:430–6.
- Bates MN, Khalakdina A, Pai M, et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2007;167:335–42.
- Davies PDO, Yew WW, Ganguly D, et al. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006;100:291–8.
- Kolappan C, Subramani R. Association between biomass fuel and pulmonary tuberculosis: a nested case-control study. Thorax 2009;64:705–8.
- Pérez-Padilla R, Pérez-Guzmán C, Báez-Saldaña R, et al. Cooking with biomass stoves and tuberculosis: a case control study. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:441–7.
- Lai T-C, Chiang C-Y, Wu C-F, et al. Ambient air pollution and risk of tuberculosis: a cohort study. Occup Environ Med 2016;73:56–61.
- Blount RJ, Pascopella L, Catanzaro DG, et al. Traffic-related air pollution and all-cause mortality during tuberculosis treatment in California. Environ Health Perspect 2017;125.
- Rivas-Santiago CE, Sarkar S, Cantarella P, et al. Air pollution particulate matter alters antimicrobial respiratory epithelium innate immunity. Infect Immun 2015;83:2507–17.
- Sarkar S, Song Y, Sarkar S, et al. Suppression of the NF-κB pathway by diesel exhaust particles impairs human antimicrobial immunity. J Immunol 2012;188:2778–93.
- Ma Q-Y, Huang D-Y, Zhang H-J, et al. Exposure to particulate matter 2.5 (PM_{2.5}) induced macrophage-dependent inflammation, characterized by increased Th1/Th17 cytokine secretion and cytotoxicity. Int Immunopharmacol 2017;50:139–45.
- Carranza C, Juárez E, Torres M, et al. Mycobacterium tuberculosis growth control by lung macrophages and CD8 cells from patient contacts. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:238–45.
- Sarkar S, Zhang L, Subramaniam P, et al. Variability in bioreactivity linked to changes in size and zeta potential of diesel exhaust particles in human immune cells. PLoS One 2014;9:e97304.
- Sarkar S, Leo BF, Carranza C, et al. Modulation of human macrophage responses to Mycobacterium tuberculosis by silver nanoparticles of different size and surface modification. PLoS One 2015;10:e0143077.
- Nakamura T, Schwander SK, Donnelly R, et al. Cytokines across the night in chronic fatigue syndrome with and without fibromyalgia. Clin Vaccine Immunol 2010;17:582–7.
- Manzano-León N, Serrano-Lomelin J, Sánchez BN, et al. TNFα and IL-6 responses to particulate matter in vitro: variation according to PM size, season, and polycyclic aromatic hydrocarbon and soil content. Environ Health Perspect 2016;124:406–12.
- Mayer-Barber KD, Barber DL, Shenderov K, et al. Cutting Edge: Caspase-1 Independent IL-1 Production Is Critical for Host Resistance to Mycobacterium tuberculosis and Does Not Require TLR Signaling In Vivo. J Immunol 2010;184:3326–30.
- Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor-α is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. Immunity 1995;2:561–72.
- Barraza-Villarreal A, Escamilla-Núñez MC, Schillmann A, et al. Lung function, airway inflammation, and polycyclic aromatic hydrocarbons exposure in Mexican schoolchildren: a pilot study. J Occup Environ Med 2014;56:415–9.
- SdMAdiCd M. Calidad del Aire en La Ciudad de México, informe 2015. México: Dirección General de Gestión de la Calidad del Aire. Dirección de Monitoreo Atmosférico, 2016.
- Bai Y, Brugha RE, Jacobs L, et al. Carbon loading in airway macrophages as a biomarker for individual exposure to particulate matter air pollution - A critical review. Environ Int 2015;74:32–41.
- Kulkarni N, Pierce N, Rushton L, et al. Carbon in airway macrophages and lung function in children. N Engl J Med 2006;355:21–30.
- Kulkarni NS, Prudon B, Panditi SL, et al. Carbon loading of alveolar macrophages in adults and children exposed to biomass smoke particles. Sci Total Environ 2005;345:23–30.
- Brauer M, Avila-Casado C, Fortoul TI, et al. Air pollution and retained particles in the lung. Environ Health Perspect 2001;109:1039–43.
- Rylance J, Fullerton DG, Scriven J, et al. Household air pollution causes dose-dependent inflammation and altered phagocytosis in human macrophages. Am J Respir Cell Mol Biol 2015;52:584–93.
- Medvedev AE, Piao W, Shoenfelt J, et al. Role of TLR4 tyrosine phosphorylation in signal transduction and endotoxin tolerance. J Biol Chem 2007;282:16042–53.
- Medvedev AE, Sabroe I, Hasday JD, et al. Tolerance to microbial TLR ligands: molecular mechanisms and relevance to disease. J Endotoxin Res 2006;12:133–50.
- Farver CF, Raychaudhuri B, Buhrow LT, et al. Constitutive NF-κappaB levels in human alveolar macrophages from normal volunteers. Cytokine 1998;10:868–71.
- Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2009;6:36–44.
- Rich DQ, Kippen HM, Huang W, et al. Association between changes in air pollution levels during the Beijing Olympics and biomarkers of inflammation and thrombosis in healthy young adults. JAMA 2012;307:2068–78.
- Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health Perspect 2005;113:823–39.
- Fujita Y, Kadota T, Araya J, et al. Extracellular vesicles: new players in lung immunity. Am J Respir Cell Mol Biol 2017. 10.3390/jms17111801.
- Rivera-González LO, Zhang Z, Sánchez BN, et al. An assessment of air pollutant exposure methods in Mexico City, Mexico. J Air Waste Manag Assoc 2015;65:581–91.
- Mayer-Barber KD, Barber DL, Shenderov K, et al. Caspase-1 independent IL-1βeta production is critical for host resistance to Mycobacterium tuberculosis and does not require TLR signaling in vivo. J Immunol 2010;184:3326–30.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345:1098–104.

Curva sigmoide: tendências de modelização na prevalência, início e abandono de tabagismo na Grã-Bretanha entre 1973 e 2016

Emma Victoria Beard,¹ Robert West,¹ Martin Jarvis,¹ Susan Michie,² Jamie Brown¹

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o *journal online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212740>).

¹Department of Behavioural Science and Health, University College London, London, UK

²Research Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, Sheffield, UK

Correspondência para

Emma Victoria Beard,
Epidemiology and Public Health,
UCL, London WC1E 6BT, UK;
e. beard@ucl.ac.uk

Recebido a 19 de outubro de 2018

Revisto a 27 de fevereiro de 2019

Aceite a 18 de março de 2019

Publicado inicialmente *online* a 6 de agosto de 2019



► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213265>



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2019. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

RESUMO

Contexto Pensa-se que as reduções da prevalência de tabagismo abrandam naturalmente ao longo do tempo à medida que se cinge à população fumadora mais inveterada e que a progressão resulte sobretudo da redução do início de tabagismo e não do aumento do abandono. Para abordar estes temas, efetuámos a primeira tentativa formar de modelizar a trajetória da prevalência de tabagismo e os indícios de início e abandono na Grã-Bretanha entre 1973 e 2016.

Métodos Recorrendo a dados do *General Lifestyle Survey* entre 1973 e 2008, do *Integrated Household Survey* entre 2009 e 2014 e do *Annual Population Survey* entre 2015 e 2016, o presente estudo modelou alterações homólogas da prevalência de tabagismo e fumar alguma vez na vida em jovens entre 18 e 24 anos enquanto índice de início e dos rácios de abandono enquanto índice de abandono. Resultados Em todos os três *outcomes*, as alterações temporais foram mais ajustadas pelo que pode ser amplamente caracterizado como curvas sigmoide: funções segmentadas caracterizadas por um progresso inicial rápido, um abrandamento ou inversão e uma recuperação da progressão. A prevalência de tabagismo na Grã-Bretanha apresentou uma redução desacelerada ao longo do tempo entre 1973 e 2000, mas, de seguida, após a introdução do plano nacional de controlo de tabagismo “Fumar Mata” (“*Smoking Kills*”), a redução acelerou novamente e manteve-se praticamente linear nos -0,67 pontos percentuais por ano. Fumar alguma vez na vida demonstrou uma queda em desaceleração que, eventualmente, terminou e começou a subir por volta de 1994, tendo voltado a descer após 2000. Os rácios de abandono cresceram rapidamente e, de seguida, aceleraram por volta de 2000 e, depois, mais recentemente, em 2013.

Conclusão As tendências de longo prazo da prevalência, início e abandono de tabagismo seguiram largamente uma tendência sigmoide, o que sugere que são responsivas a iniciativas importantes de controlo de tabagismo. A queda da prevalência resultou tanto na redução do início como no aumento do abandono.

INTRODUÇÃO

O consumo de cigarros é uma das maiores causas preveníveis de morte e invalidez precoces em todo o mundo.¹ A prevalência de consumo de cigarros na Grã-Bretanha desceu consideravelmente desde o seu pico no início dos anos 1970² mas a descida não tem sido linear e há alguma discussão sobre em que medida esta terá resultado de reduções de início de tabagismo ou de aumentos de abandono. O presente documento reporta a primeira análise formal da forma da curva de prevalência de tabagismo ao longo do tempo na Grã-Bretanha e as alterações correspondentes em termos de início de tabagismo e

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Quais as funções que melhor caracterizam as tendências de prevalência, início (indexadas a alguma vez na vida ter fumado em jovens adultos) e abandono de tabagismo (indexadas a rácios de abandono) entre 1973 e 2016 na Grã-Bretanha?

Que conclusão foi alcançada?

► As tendências de longo prazo da prevalência, início e abandono de tabagismo na Grã-Bretanha seguiram largamente uma tendência sigmoide, o que sugere que possam ser responsivas a iniciativas importantes de controlo de tabagismo.

Porque vale a pena ler este artigo?

► A implementação de planos de controlo de tabagismo abrangentes parece colher frutos na Grã-Bretanha, mesmo quando a prevalência de tabagismo atinge mínimos históricos, ao prevenir, simultaneamente, que os jovens iniciem o hábito de fumar e que aumentem o abandono.

abandono. A presente modelização é importante para a informação de futuras políticas de controlo de tabagismo em todo o mundo.

Um tema que está sempre em debate é saber se, em países em fases mais avançadas de epidemia tabágica, como o Reino Unido e os EUA, a redução da prevalência de tabagismo abrandará naturalmente à medida que apenas se mantém a população fumadora inveterada³, em que as reduções de prevalência resultam numa maior proporção de fumadores remanescentes com menor motivação para abandonar e/ou com maior dependência. Esta hipótese de “fumadores inveterados” é relevante para o debate sobre a quantidade de inovação no controlo do tabagismo é necessária para atingir o objetivo,⁴ em que apenas uma pequena minoria de pessoas fuma. No caso de se tornar cada vez mais difícil reduzir a prevalência de tabagismo, isso pode motivar políticas mais restritivas de prevenção do tabagismo ou, possivelmente, um movimento de “redução de malefícios”, em que os fumadores que não consigam parar tenham acesso a produtos de malefícios reduzidos substitutos dos cigarros.^{5,6}

Embora a evidência aos dias de hoje forneça pouco suporte a esta hipótese a nível individual, este documento estará entre os primeiros a avaliar a hipótese de fumadores inveterados a um nível populacional na Grã-Bretanha.³ Um segundo

Para citar: Beard EV, West R, Jarvis M, et al. Thorax 2019;74:875–881.

tema de debate prende-se com saber se as reduções de prevalência de tabagismo foram primariamente impulsionadas pelo início mais reduzido de início de tabagismo (que pode ser indexado à prevalência de tabagismo alguma vez na vida em jovens adultos) e não pelo aumento do abandono (que pode ser indexado ao rácio de abandono, a proporção de fumadores alguma vez na vida que já não fumam).^{7,8} Se, como algumas autoridades afirmam, os únicos sucessos até hoje têm ocorrido na prevenção do início, é de questionar o investimento considerável que tem sido realizado na promoção e apoio ao abandono.^{5,7,8}

Outro tema controverso que tem surgido mais recentemente é se o aumento da prevalência do consumo de cigarros eletrónicos em países como o Reino Unido e os EUA estará a normalizar novamente o tabagismo e a evitar as reduções da prevalência de tabagismo que poderiam estar a ocorrer.⁹⁻¹² Por outro lado, o consumo de cigarros eletrónicos pode estar a acelerar a queda da prevalência de tabagismo pelo facto de os fumadores estarem a substituir o tabaco por estes produtos.^{8,13-15} No caso de os cigarros eletrónicos estarem a promover o abandono do tabagismo, este facto é significativo em termos das políticas nacionais e internacionais relativas à regulamentação dos cigarros eletrónicos.

Estes temas podem ser tratados ao modelizar formalmente a forma dos três parâmetros populacionais ao longo do tempo: prevalência de tabagismo, prevalência de alguma vez na vida em jovens adultos e o rácio de abandono. A Grã-Bretanha (Inglaterra, País de Gales e Escócia) tem recolhido dados de questionários de alta qualidade relativos a estas variáveis desde o início dos anos 1970 e, anualmente, são publicados gráficos de tendências ao longo do tempo. O que ainda não foi efetuado foi modelizar a forma das funções relativas a estas variáveis ao tempo. A forma destas funções também pode revelar a influência de grandes alterações da política de controlo do tabagismo. O primeiro plano abrangente de controlo do tabagismo para a Grã-Bretanha foi publicado em 1998 e representou uma mudança radical em termos de abordagens governamentais de controlo do tabagismo. Estabeleceu o contexto para um leque de políticas que têm sido promulgadas em anos subsequentes, incluindo proibições de publicidade a tabaco, campanhas de meios de comunicação de massa, proibição de fumar em zonas públicas fechadas, introdução de avisos de saúde explícitos nos maços de tabaco, aumento da idade legal para aquisição, aumentos de impostos e a prestação gratuita alargada de apoio ao abandono do tabagismo.¹⁶ Se houve uma alteração da tendência antes e depois do fim dos anos 1990, esta seria sugestiva de um impacto populacional desta alteração de política.¹⁷ Assim, modelizámos tendências da prevalência de tabagismo (cigarros), tabagismo alguma vez na vida em jovens e rácios de abandono utilizando dados anuais recolhidos entre 1973 e 2016 a partir dos questionários *General Household Survey (GHS)*/*General Lifestyle Survey (GLF)*, *Annual Population Survey (APS)* e *Integrated Household Survey (IHS)*.¹⁸⁻²¹ Estes questionários abrangem a população da Grã-Bretanha (Inglaterra, País de Gales e Escócia). Se tiverem ocorrido alterações substanciais na trajetória destes indicadores ao longo do tempo, um modelo de regressão não linear ou segmentado deve ser mais ajustado aos dados do que um modelo de regressão linear.²² Aqui, o foco está no tabagismo (cigarros) e não nas restantes formas de tabagismo. Embora algumas pessoas que não fumam cigarros consumam tabaco de outra forma, esta realidade é rara na Grã-Bretanha.²³ Este estudo tentou responder à seguinte questão: Quais as funções que melhor caracterizam as tendências de prevalência, início (indexadas a alguma vez na vida em jovens adultos) e abandono de tabagismo (indexadas a rácios de abandono) entre 1973 e 2016 na Grã-Bretanha?

MÉTODOS

Desenho

Os dados a nível individual foram agregados de modo a produzir estimativas anuais a nível populacional a partir de três fontes:

GLF, anteriormente designado GHS 1973–2008 (n anual ~18000)

O GHS/GLF foi um questionário nacional contínuo com múltiplos objetivos para pessoas a viver em agregado familiar na Grã-Bretanha conduzido pelo *Office for National Statistics (ONS)*. O questionário teve início em 1971 e foi efetuado anualmente, com a exceção das interrupções em 1997/1998 e 1999/2000. Desde 1973, as questões sobre comportamento tabágico dirigiram-se a respondedores de GHS com idade superior a 16 anos. Entre 1974 e 2000, as questões sobre fumar foram efetuadas em anos alternados. A ponderação para compensar a não resposta foi introduzida em 2000.²⁰

IHS 2009–2014 (n anual ~300 000)

O IHS, que abrangeu o período entre 2009 e 2014, foi um questionário composto com adultos com idade superior a 18 que combinou questões de vários questionários sociais do ONS de modo a produzir um conjunto de dados de variáveis “essenciais”. A maior componente foi o APS. O IHS utilizou um procedimento de ponderação de população de cenários múltiplos que tinha em consideração a probabilidade de seleção e ajustava para a não resposta.¹⁸

APS 2015–2016 (n anual ~260 000)

O APS, iniciado em 2004, combina os resultados de cinco questionários de agregado familiar diferentes na Grã-Bretanha: o *Labour Force Survey* (ondas 1 e 5), o *English Local Labour Force Survey*, o *Welsh Labour Force Survey* e o *Scottish Labour Force Survey*. A ponderação é utilizada para tornar as amostras combinadas representativas da população de adultos com mais de 16 anos. As questões sobre fumar apenas foram dirigidas a maiores de 18 anos.¹⁹ De modo a assegurar que os dados eram comparáveis em todos os questionários, as estimativas do GHS foram restringidas a maiores de 18 anos. Estes questionários são considerados como o melhor padrão de estatísticas de prevalência em Inglaterra. Produzem estatísticas a nível populacional em linha com outros questionários e utilizam metodologias de amostragem para assegurar a representatividade.²⁴

Medidas

Os *outcomes* de fumar foram derivados de três questões com resposta de sim/não: 1. “Alguma vez na vida fumou um cigarro, um charuto ou um cachimbo?”; 2. “Fuma cigarros atualmente?” e 3. “Alguma vez na vida fumou cigarros regularmente?” *Prevalência de tabagismo*: a proporção de respondedores que respondeu “sim” às questões 1 e 2. *Prevalência de tabagismo alguma vez na vida em jovens adultos*: a proporção de respondedores entre os 18 e 24 anos que respondeu “sim” à questão 1 e “sim” à questão 2 ou à questão 3. Após 2010, não estavam disponíveis respostas à questão 3 e a prevalência alguma vez na vida foi imputada com a seguinte base: a proporção de respondedores que respondeu “sim” à questão 1 menos uma estimativa de correção. A correção foi a diferença média entre a prevalência alguma vez na vida do GHS e a proporção de respostas “sim” à questão 1 do IHS durante os 2 anos em que ambos os questionários foram realizados (2009 e 2010). O início de tabagismo após os 24 anos é extremamente raro no Reino Unido, sendo que o fator alguma vez na vida até essa idade deve captar quase todo o início. Embora a taxa de alguma vez na vida em jovens adultos num determinado ano não forneça uma medida direta do início nesse ano, as alterações a este número todos os anos proporcionam uma indicação a nível populacional de alterações no início.

Rácio de abandono: o rácio de prevalência de ex-tabagismo regular (a proporção de respostas “não” à questão 2 e de “sim” às questões 1 e 3) relativamente à prevalência alguma vez na vida. A prevalência de ex-tabagismo regular também foi imputada após 2010 de modo a considerar a ausência de respostas à questão 3 através da proporção de respostas “não” à questão 2 e “sim” à questão 1 menos uma estimativa de correção. A correção foi a diferença média entre a prevalência de ex-tabagismo regular do

GHS e a proporção de respostas “não” à questão 2 e “sim” do IHS durante os 2 anos em que ambos os questionários foram realizados (2009 e 2010). Os rácios de abandono não fornecem uma estimativa direta das taxas de abandono num determinado ano, mas as alterações nos rácios de abandono fornecem um índice a nível populacional de alterações anuais das taxas de abandono.

Análise

O plano de análise foi pré-registado em *Open Science Framework* (<https://osf.io/8gsk7/>). Os dados foram analisados em R V.3.4.0. As linhas orientadoras Reforçar o Relatório de Estudos Observacionais de Epidemiologia (STROBE, do inglês *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) foram seguidas em todos os momentos.²⁵

Regressão não segmentada

Em primeiro lugar, o tempo foi regredido em prevalência de consumo de cigarros, prevalência alguma vez na vida e rácios de abandono num modelo de regressão linear simples. De seguida, foram avaliados vários modelos adicionais:

(1) regressão polinomial com termos até uma ordem de 3 (i.e., modelo de tendência quadrática e cúbica); (2) potência da regressão (modelo *log-log* ou de tendência de potência); (3) regressão exponencial (modelo de nível de *log* ou de tendência exponencial) e (4) regressão logarítmica (modelo de nível de *log* ou de tendência logarítmica). Outras funções foram excluídas a priori, por exemplo, regressões polinomiais de quarto grau e quânticas, uma vez que não se crê que refletissem tendências subjacentes plausíveis nos indicadores de prevalência e que podiam conduzir a sobreajuste.

A presença de autocorrelação autorregressiva-1 [AR(1)] foi avaliada por teste Durbin-Watson e AR(2) e autocorrelação de média móvel -1 e -2 [MA(1) e MA(2)] com a função de autocorrelação (ACF) e ACF parcial. Os termos AR e MA de ordem mais elevada foram excluídos a priori uma vez que se crê que não eram plausíveis. AR(1) é o tipo mais comum de autocorrelação. A estatística Durbin-Watson indicou que a autocorrelação AR(1) estava presente em quase todos os modelos, ou seja, os valores observados no tempo *t* influenciaram os valores observados no período de tempo subsequente (*t*+1) e os valores observados durante esse período afetaram o período seguinte (*t*+2) e assim por diante (ver tabela suplementar 1 online). Quando a autocorrelação esteve presente, a análise foi repetida utilizando quadrados mínimos generalizados.

Regressão segmentada

As análises acima mencionadas foram repetidas com modelos de regressão segmentada. Estes permitem relações lineares segmentadas, nomeadamente representadas por pelo menos duas linhas ligadas em pontos de rutura. Os pontos de rutura foram determinados com recurso a um procedimento iterativo, em que modelos com diferentes números de ruturas e posições de pontos de rutura (até um máximo de dois para prevenir sobreajuste e ser sinónimo de modelos polinomiais) foram comparados utilizando o critério de informação Akaike (AIC). O R^2 ajustado e o critério de informação de Bayes (BIC) foram usados como índices secundários. Em geral, quanto mais reduzido o AIC e o BIC e maior o R^2 ajustado, mais ajustado é o modelo.

Seleção do modelo

De modo a identificar os melhores modelos globais, todos os modelos de regressão resultantes foram comparados utilizando o AIC como medida primária de ajuste e o R^2 ajustado e o BIC como medidas secundárias de ajuste (ver tabela suplementar 2 online). Um pré-requisito para utilizar AIC e BIC para comparar modelos é de que a variável dependente esteja na mesma escala. Assim, para assegurar a equivalência da tendência exponencial e modelos de tendência de potência, foi aplicada uma correção ao AIC e ao BIC. Esta incluiu adicionar o Jacobian da transformação de log, ou seja, $2\sum \log(y_i)$ em que y é a variável

de interesse de *outcome*. Os critérios de seleção do modelo mais ajustado foi o modelo com o AIC mais reduzido ou o modelo mais simples, no caso de estar a duas unidades do modelo com o AIC mais reduzido.

A interpretação primária dos resultados é baseada no modelo mais ajustado (ver quadro 1). Para cada *outcome*, os parâmetros relacionados com o modelo linear e com ambos os modelos segmentado e não segmentado mais ajustados estão reportados e adicionalmente comparados com rácios de evidência (ER, ver tabela suplementar 4 online). Os ER foram calculados como $1/(\exp(-(1/2)\Delta))$ sendo Δ a diferença em AIC. Os ER também foram fornecidos para comparar os modelos linear simples e mais ajustado. Os índices de ajuste de modelo para todos os modelos estão presentes na tabela suplementar 2 online (página 2 dos materiais suplementares) e em gráfico nas figuras suplementares 1-4 online (páginas 6-9 dos materiais suplementares). A tabela suplementar 3 online (página 3 dos materiais suplementares) fornece uma visão geral da interpretação dos coeficientes dos modelos avaliados. Foram utilizados polinómios ortogonais na seleção do modelo uma vez que não estavam correlacionados, mas os polinómios não tratados foram reportados para os modelos finais.

Emendas ao plano de análise pré-registado

Na análise pré-registada, planeámos estratificar as análises por género, idade e estado socioeconómico. No entanto, tornou-se claro, durante a análise, que a dimensão reduzida das amostras em alguns subgrupos criou demasiado ruído para se obter uma função precisa. Em segundo lugar, ficaram disponíveis os dados de 2016 antes de se terminar a análise. Como tal, estes foram incluídos de modo a aumentar a relevância. Em terceiro lugar, a prevalência de alguma vez na vida foi originalmente estimada para todos os adultos mas, após recomendações de um colega especialista, restringimo-la a idades entre os 18 e 24 anos de modo a refletir melhor o início de tabagismo, que se estabelece habitualmente com 20 e poucos anos na Grã-Bretanha.²⁶ Em quarto lugar, a prevalência de ex-tabagismo mistura-se com fumar alguma vez na vida e o abandono e apenas está reportada nas tabelas suplementares. Por fim, planeámos efetuar uma simples correlação entre ano e alteração da prevalência de tabagismo do ano anterior. Esta daria uma indicação alargada relativamente à redução da alteração em anos consecutivos. Esta análise foi efetuada, mas, dada a natureza não linear da prevalência de alteração (ver abaixo), os resultados não estão apresentados no documento principal (ver tabela suplementar 5 online).

Quadro 1 Parâmetros para os modelos de regressão segmentada mais ajustada de prevalência de tabagismo, prevalência de tabagismo alguma vez na vida em jovens adultos e rácios de abandono na Grã-Bretanha entre 1973 e 2016

	Prevalência de tabagismo				Prevalência de tabagismo alguma vez na vida em jovens adultos				Rácios de abandono			
	B	IC 95%	Valor p		B	IC 95%	Valor p		B	IC 95%	Valor p	
Interceção	47,548	45,951	49,144	<0,001	57,667	56,466	58,867	<0,001	25,573	22,698	28,448	<0,001
Tempo	-1,456	-1,719	-1,193	<0,001	-1,608	-1,840	-1,376	<0,001	1,868	1,399	2,336	<0,001
Tempo ² 0 a BP1	0,026	0,017	0,0395	<0,001	0,050	0,041	0,059	<0,001	-0,039	-0,055	-0,023	<0,001
Tempo ² BP1 a BP2	-0,191	-0,345	-0,037	0,017	-0,168	-0,196	-0,139	<0,001	0,059	0,023	0,095	0,002
Tempo ² BP2 a BP3	0,167	0,009	0,342	0,062	0,140	0,103	0,177	<0,001	0,527	0,080	0,975	0,023

Prevalência de tabagismo, modelo quadrático com dois pontos de rutura em 2000 (ano 27) e 2001 (ano 28); prevalência de tabagismo alguma vez na vida em jovens adultos, modelo quadrático com dois pontos de rutura em 1994 (ano 21) e 2002 (ano 29); rácios a abandono, modelo quadrático com dois pontos de rutura em 1996 (ano 22) e 2013 (ano 40).

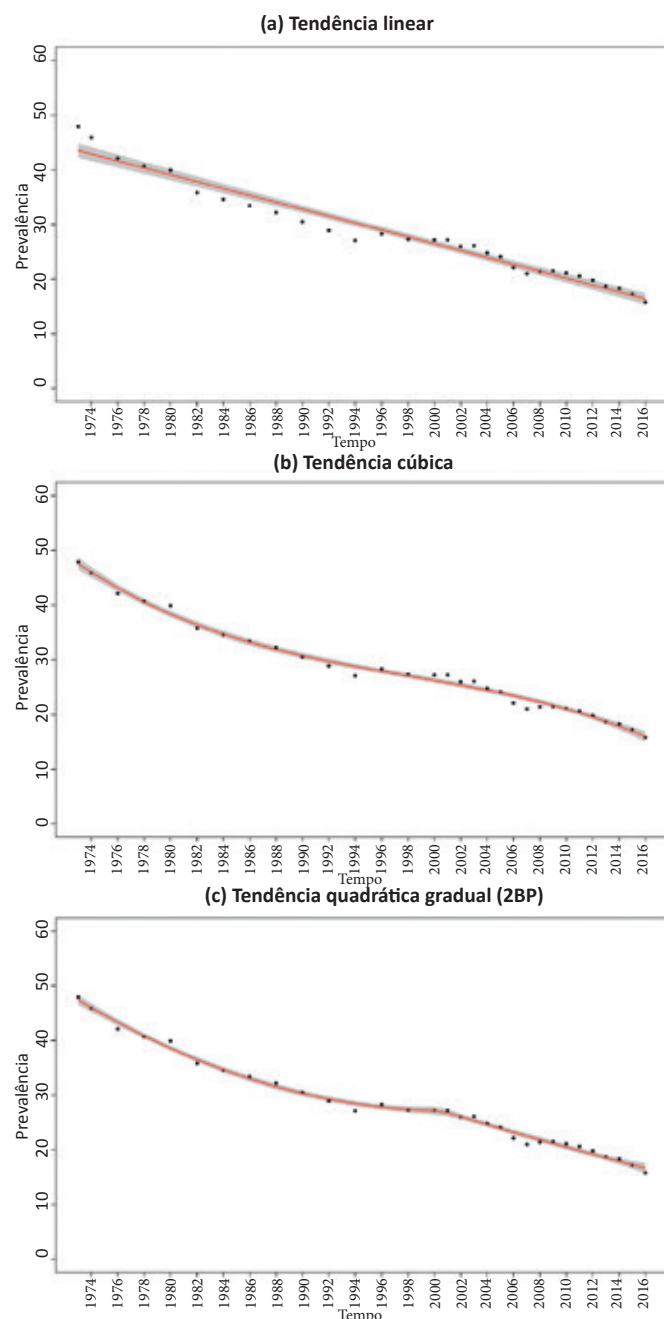


Figura 1 Prevalência não tratada e ajustada de modelos de regressão (a) linear e de melhor ajuste, (b) não segmentado e (c) segmentado para a amostra. Linha vermelha, linha da regressão; pontos pretos, dados observados; áreas cinzentas sombreadas, IC de linhas de regressão; 2BP, dois pontos de rutura.

Confusão pela utilização de diferentes questionários

Estiveram disponíveis dois anos de dados recolhidos que se sobreponham nos casos do IHS e do GLF em 2009 e 2010. Estes sugeriram que os questionários produziram estatísticas de prevalência similares (por exemplo, a prevalência de tabagismo de IHS 2009 de 21.5% e 2010 de 21.1% vs. GLF 2009 de 21.7% e 2010 de 21.0%). Foi efetuada uma análise de sensibilidade com uma variável falsa codificada como 1 de cada vez que eram utilizados dados de um novo questionário e como 0 para os outros momentos. Este procedimento não revelou uma associação significativa entre utilização de questionário e prevalência de tabagismo ($B=-0,283$, 95% IC, -21812 a 3246 , $p=0,141$), prevalência de alguma vez na vida em jovens adultos ($B=-11439$, 95% IC, -23645 a $0,767$, $p=0,065$) ou rácios de abandono ($B=9359$, 95% IC, -3535 a 22252 , $p=0,148$). Se as alterações de questionário na utilização de questionários tivessem um impacto na medição das variáveis de interesse, também seria expectável que os pontos de rutura fossem identificados durante os anos em que as alterações ocorreram.

Partilha de dados

Os dados estão disponíveis em *Open Science Framework* (<https://osf.io/qpxg3/>).

Envolvimento dos pacientes

Nenhum paciente foi envolvido no enquadramento da questão de investigação ou nas medidas de *outcomes*. O mesmo se passou no desenvolvimento de planos de recrutamento, desenho ou implementação do estudo. Não foi pedido a qualquer paciente conselhos sobre interpretação ou registo de resultados. Não existem planos para disseminar os resultados da investigação diretamente aos participantes do estudo ou a qualquer comunidade específica.

RESULTADOS

Os pontos de dados das figuras 1–3 são os dados de séries temporais não tratados entre 1973 e 2016. A prevalência reduziu de 47,9% (95% IC, 47,3% a 48,5%) em 1973 para 15,8% (95% IC, 15,6% a 16,0%) em 2016. A prevalência de tabagismo alguma vez na vida em jovens adultos reduziu de 58,5% (95% IC, 57,9% a 59,1%) para 26,3% (95% IC, 26,1% a 26,5%) e o rácio de abandono aumentou de 25,7% (95% IC, 25,1% a 26,3%) para 62,3% (95% IC, 62,1% a 62,5%).

Abaixo, encontra-se um resumo dos resultados de modo a identificar a forma que melhor caracteriza as tendências de prevalência, início (indexado a alguma vez na vida) e cessação (indexado a rácios de abandono) de tabagismo.

Prevalência de tabagismo

O modelo de regressão não segmentado mais ajustado foi o modelo de tendência cúbica (figura 1 e tabela suplementar 4 *online*), enquanto o modelo global mais ajustado foi um modelo de tendência quadrática segmentado com dois pontos de rutura (figura 1 e quadro 1). Este modelo segmentado indicou que, entre 1973 e 2000, se deu uma redução em desaceleração da prevalência de tabagismo na Grã-Bretanha, com uma média de $-0,75$ pontos percentuais por ano ao longo deste período e com pouca ou nenhuma redução no final. Nos dois anos seguintes, verificou-se uma aceleração da redução da prevalência. Após este facto, a prevalência reduziu de modo quase linear, com uma média de $-0,67$ pontos percentuais por ano entre 2001 e 2016.

Prevalência de tabagismo alguma vez na vida em jovens adultos

O modelo de regressão não segmentado mais ajustado foi o modelo de tendência cúbica (figura 2 e tabela suplementar 4 *online*), enquanto o modelo global mais ajustado foi um modelo de tendência quadrática segmentado com dois pontos de rutura (figura 2 e quadro 1). Este modelo segmentado apresentou uma tendência quadrática em redução no tabagismo alguma vez na vida em jovens adultos entre 1973 e 1994, sendo que, no final do período, começou a aumentar. Este aumento manteve-se, mas reverteu cerca do ano 2000, resultando numa tendência quadrática em redução acelerada até 2002. A partir desse momento, a redução foi praticamente linear, com uma média de $-1,09$ pontos percentuais por ano.

Rácios de abandono

O modelo de regressão padrão mais ajustado foi o modelo de tendência cúbica (figura 3 e tabela suplementar 4 *online*) e o modelo global mais ajustado foi um modelo de tendência quadrática segmentado com dois pontos de rutura (figura 3 e quadro 1). Este modelo segmentado apresentou um aumento em desaceleração dos rácios de abandono como parte de uma tendência quadrática entre 1973 e 1996, com uma média de $0,93$ pontos percentuais por ano ao longo do período. Seguiu-se um aumento mais lento, mas em aceleração entre 1996 e 2013, com uma média de $0,42$ pontos percentuais ao longo do período. Depois, desde 2013, verificou-se um aumento intenso do rácio de abandono, com uma média de $2,40$ pontos percentuais por ano.

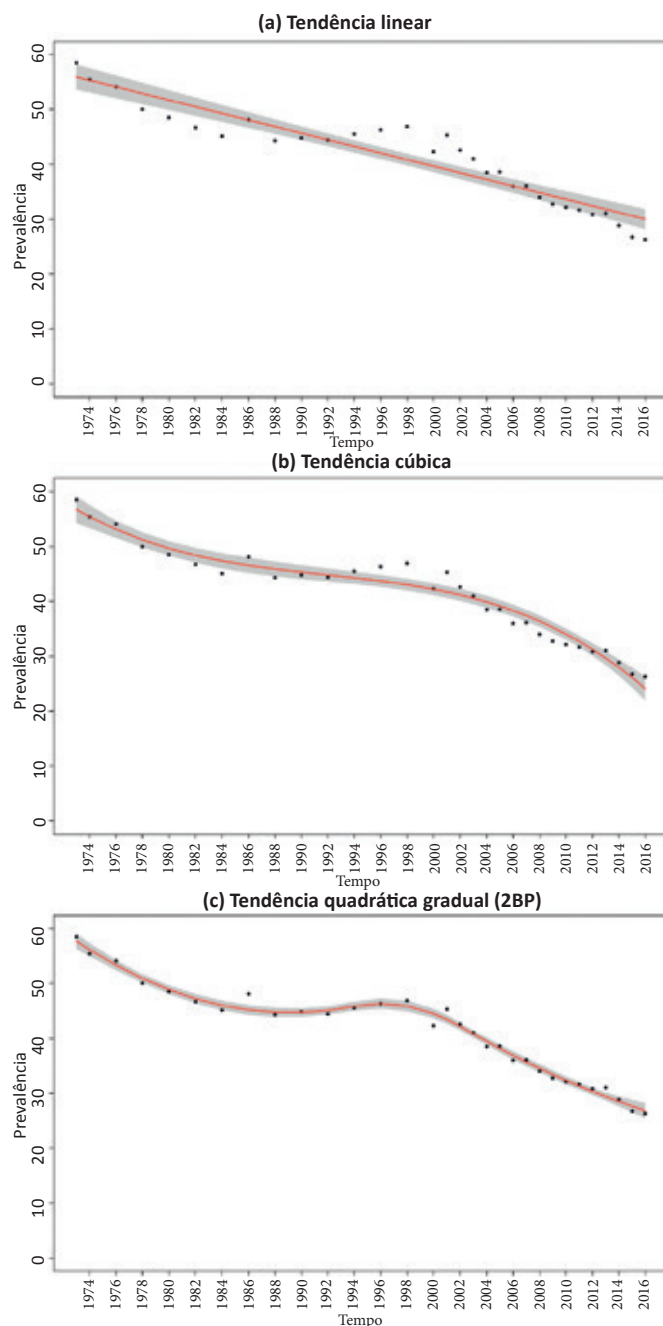


Figura 2 Prevalência de tabagismo alguma vez na vida em jovens adultos não tratada e ajustada de modelos de regressão (a) linear e de melhor ajuste, (b) não segmentado e (c) segmentado. Linha vermelha, linha da regressão; pontos pretos, dados observados; áreas cinzentas sombreadas, IC de linhas de regressão; 2BP, dois pontos de rutura.

DISCUSSÃO

Principais achados

As tendências de prevalência, início e cessação de tabagismo na Grã-Bretanha entre 1973 e 2016 seguiram aproximadamente curvas sigmóides. A redução da prevalência de tabagismo na Grã-Bretanha seguiu uma redução quadrática em desaceleração ao longo do tempo, entre 1973 e 2000. No período dos dois anos seguintes, verificou-se uma aceleração da redução da prevalência. Após este momento, a prevalência reduziu a uma taxa praticamente linear. O tabagismo alguma vez na vida em jovens adultos apresentou um padrão similar de abrandamento da redução com evidência homogênea de um aumento na segunda metade dos anos 1990, antes de apresentar uma redução praticamente linear durante a primeira parte do século 21. Os rácios de abandono apresentaram um aumento em desaceleração e, de seguida, um período de aceleração do aumento, seguido, em 2013, por uma aceleração rápida.

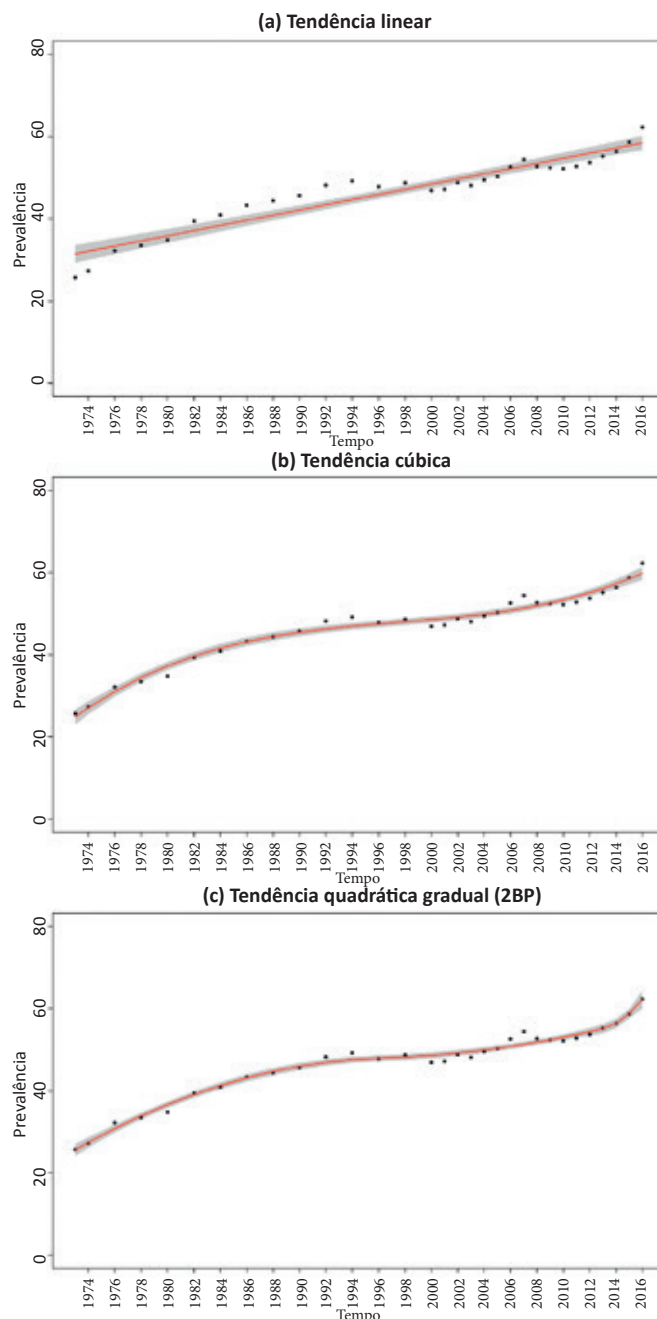


Figura 3 Rácios de abandono não tratados e ajustados de modelos de regressão (a) linear e de melhor ajuste, (b) não segmentado e (c) segmentado. Linha vermelha, linha da regressão; pontos pretos, dados observados; áreas cinzentas sombreadas, IC de linhas de regressão; 2BP, dois pontos de rutura.

Limitações

A presente análise apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, os dados apenas estão disponíveis em termos anuais ou a cada 2 anos, sendo que se podem ter perdido outras tendências com maiores cambiantes. Após 2010, a questão "Alguma vez na vida fumou cigarros regularmente?" ficou indisponível, o que significou que a prevalência de tabagismo alguma vez na vida e os rácios de abandono não podiam ser derivados através do mesmo método ao longo de toda a série temporal. No entanto, antes da renovação, dois questionários nacionais eram efetuados em paralelo - um com e outro sem a questão adicional - o que permitiu efetuar uma estimativa da diferença produzida pelos dois métodos e para inferência das figuras após 2010. Em segundo lugar, embora o achado de uma alteração da tendência pré-2000 e pós-2000 seja indicativo de um impacto da alteração das políticas de controlo do tabagismo, existe uma necessidade de avaliar esta situação diretamente através de uma análise de

série temporal de modo a poder retirar uma conclusão mais sustentada.²⁷ Em terceiro lugar, a ponderação apenas foi introduzida na metodologia em 2000, com dados não ponderados disponíveis para o GHS anteriores a este momento. No entanto, o efeito da ponderação destes dados de tabagismo tem revelado ser reduzido, uma vez que a ponderação reduz a contribuição para o número global das pessoas com mais de 60 anos, entre as quais a prevalência é relativamente reduzida.²⁸ Em quarto lugar, modelizámos tendências em alterações absolutas de prevalência de tabagismo atual e alguma vez na vida. As reduções lineares dos números de prevalência absoluta correspondem a reduções relativas crescentes nestas medidas, o que pode ser ocultado pelas análises presentes. Por fim, a identificação de pontos de rutura em modelos segmentados está sujeita a um grau de incerteza. No entanto, o ajuste de todos os modelos foi elevado e os modelos segmentados ajustam-se melhor do que os modelos não segmentados, mesmo tendo em conta os números crescentes de parâmetros.

Conclusão e implicações da política

Os dados estão claramente em conflito com a visão de que países numa fase posterior da epidemia tabágica sentem necessariamente reduções mais lentas da prevalência, uma vez que a população fumadora fica inveterada.³ Pelo contrário, a prevalência parece responder a grandes iniciativas de controlo tabágico. Os anos 1990 sentiram um período de estagnação da redução da prevalência de tabagismo e o início de tabagismo começou a aumentar. Mas, a partir de 2000, quando se deu a mudança radical na atividade de controlo do tabagismo na Grã-Bretanha, o progresso da redução da prevalência de tabagismo recomeçou.^{16 29 30} A aceleração dos rácios de abandono e as reduções em fumadores alguma vez na vida durante este período amplamente espelhava as tendências de redução da prevalência.³¹ A persistência de uma redução quase linear da prevalência de tabagismo não suporta as preocupações de que o aumento da prevalência da utilização de cigarros eletrónicos - como tem sido observado na Grã-Bretanha desde 2011 - iria normalizar novamente o tabagismo e evitar as reduções que poderiam ter ocorrido em caso contrário.⁹⁻¹² De facto, a tendência observada é consistente com uma análise de série temporal conduzida em 2016 durante um período de 10 anos, que sugeria que os cigarros eletrónicos contribuíam para a redução da prevalência de tabagismo ao ajudar os fumadores a abandonar com sucesso.¹³ Esse estudo apresentou um aumento da taxa de sucesso das tentativas de abandono associado ao aumento da prevalência da utilização de cigarros eletrónicos, após ajustar para um âmbito alargado de fatores potencialmente confusos, incluindo iniciativas políticas.¹³

Os resultados atuais mostram que uma redução do início e um aumento da cessação contribuem para a redução da prevalência de tabagismo na Grã-Bretanha e contraria a visão de que as reduções se devem têm sido amplamente impulsionadas por reduções do início de tabagismo e menos aos aumentos de abandono.^{7 8} A este respeito, a Grã-Bretanha parece ser similar aos EUA, que também atingiu reduções substanciais da prevalência entre 1990 e 2014 através de melhorias do abandono.³² As análises que indicam que existe pouco ou nenhum progresso do abandono na Grã-Bretanha têm-se focado nas taxas de abandono enquanto proporção da *população adulta* e menos enquanto proporção dos *fumadores alguma vez na vida*.⁷ O problema é que estas não consideram o facto de que alguém que nunca fumou não se pode tornar um ex-fumador. Em conclusão, as tendências de longo prazo da prevalência de tabagismo na Grã-Bretanha seguem aproximadamente uma curva sigmoide. Estas não suportam a visão de que a redução abrandaria necessariamente ou de que os fumadores se tornam necessariamente resistentes ao abandono. Pelo contrário, estas sugerem que é responsiva a grandes iniciativas de controlo do tabagismo. A

redução da prevalência resultou de uma redução do início e de um aumento da cessação.

Contribuições Todos os autores elaboraram o estudo. MJ recolheu os dados e o EVB escreveu o primeiro rascunho e conduziu as análises. Todos os autores comentaram este rascunho e contribuíram para a versão final. Todos os autores tiveram acesso total a todos os dados (incluindo relatórios estatísticos e tabelas) no estudo e podem assumir a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados.

Financiamento Os salários do EVB e JB são financiados por uma bolsa do programa Cancer Research UK (CRUK; C1417 / A22962). A EVB também recebe apoio da NIHR School for Public Health Research.

Conflitos de interesse HLP e ABC conduziram um estudo controlado randomizado em crianças sobre este tema. Os outros autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Aviso legal Nenhum financiador teve qualquer envolvimento no desenho do estudo, na análise ou interpretação dos dados, na redação do relatório ou na decisão de enviar o artigo para publicação.

Conflito de interesses JB e EVB receberam financiamento irrestrito da Pfizer, que fabrica medicamentos para parar de fumar. A RW realiza consultoria e pesquisa e recebe fundos de viagem e hospitalidade de fabricantes de medicamentos para parar de fumar.

Consentimento do doente para publicação Não foi requerido.

Aprovação ética Esta foi uma análise de dados secundários de pesquisas populacionais que receberam originalmente aprovação ética. Recebemos todos os dados não identificados.

Proveniência e revisão por pares Não comissionados; revisto externamente por pares. © Autor(es) do artigo (ou do(s) empregador(es), salvo indicação em contrário no texto do artigo) 2018. Todos os direitos reservados. Não é permitida nenhuma utilização comercial a menos que expressamente concedida.

Acesso aberto Este é um artigo de acesso aberto distribuído de acordo com a licença Creative Commons Attribution Non Comercial (CC BY-NC 4.0), que permite que outros o distribuam, misturem, adaptem, construam com base neste trabalho de forma não comercial e licenciem os trabalhos daí resultantes em diferentes termos, desde que o trabalho original seja devidamente citado, e lhe seja dado o devido crédito, que sejam indicadas quaisquer alterações feitas e o uso não tenha fins comerciais. Consultar: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERÊNCIAS

1. Peacock A, Leung J, Larney S, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction* 2018;113:1905-26.
2. Brown J, West R. Smoking prevalence in England is below 20% for the first time in 80 years. *BMJ* 2014;348.
3. Hughes JR. The hardening hypothesis: is the ability to quit decreasing due to increasing nicotine dependence? A review and commentary. *Drug Alcohol Depend* 2011;117:111-7.
4. Chapman S, Wakefield MA. Large-scale unassisted smoking cessation over 50 years: lessons from history for endgame planning in tobacco control. *Tobacco Control* 2013;22(suppl 1):133-5.
5. Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Hiding in plain sight treating tobacco dependency in the NHS, 2018.
6. Department of Health and Social Care. Towards a smoke-free generation: tobacco control plan for England, 2017. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/towards-a-smoke-free-generation-tobacco-control-plan-for-england>
7. Nicotine without smoke-tobacco harm reduction. Royal College of physicians, 2016.
8. Britton J, Arnott D, McNeill A, et al. Nicotine without smoke-putting electronic cigarettes in context. *BMJ* 2016;353.
9. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:116-28.
10. Chapman S. E-cigarettes: the best and the worst case scenarios for public health--an essay by Simon Chapman. *BMJ* 2014;349.
11. Cataldo JK, Petersen AB, Hunter M, et al. E-cigarette marketing and older smokers: road to renormalization. *Am J Health Behav* 2015;39:361-71.
12. Kalkhoran S, Glantz SA. Modeling the health effects of expanding e-cigarette sales in the United States and United Kingdom: a Monte Carlo analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1671-80.
13. Kuipers MAG, Beard E, Hitchman SC, et al. Impact on smoking of England's 2012 partial tobacco point of sale display ban: a repeated cross-sectional national study. *Tob Control* 2017;26.
14. Levy DT, Borland R, Villanti AC, et al. The application of a Decision-Theoretic model to estimate the public health impact of Vaporized nicotine product initiation in the United States. *NICTOB* 2017;19:149-59.
15. Cheng ST, Tam J, Christine PJ, et al. Modeling the effects of e-cigarettes on smoking behavior: implications for future adult smoking prevalence. *Epidemiology* 2016;27:819-26.
16. A ction on smoking and health. Smoking still kills, 2015. Available: <http://www.ncscot.co.uk/usr/pub/Smoking%20Still%20Kills.pdf>
17. Beard E, Brown J, McNeill A, et al. Has growth in electronic cigarette use by smokers been responsible for the decline in use of licensed nicotine products? Findings from repeated cross-sectional surveys. *Thorax* 2015;70:974-8.
18. Office for National Statistics. The National archives: integrated Household Survey, 2016. Available: <http://www.ons.gov.uk/ons/guide-method/method-quality/specific/social-and-welfare-methodology/integrated-household-survey/index.html>
19. Office for national statistics. Annual population survey, 2012. Available: <https://www.ons.gov.uk/empl/ymntan/dlab/ourmket/peopleinwork/empl/ymntan/demp/loyetypet/qmis/annu/alpo/pula/tion/surv/eyapsqmi>
20. Office for national statistics. opinions and lifestyle survey. Secondary Opinions and Lifestyle Survey 2016 <https://www.ons.gov.uk/surveys/info/nat/inf/orho/ushold/and/ndividu/als/houschol/dand/individu/als/rveys/opinions/and/lifestyle/survey/eyopn>
21. Office for National Statistics. The National Archives: general lifestyle survey. General Lifestyle Survey: Secondary The National Archives, 2016.
22. Muggeo VM. Segmented: an R package to fit regression models with broken-line relationships. *R news* 2008;8:20-5.
23. Office for National Statistics. Smoking and drinking among adults, 2009. Secondary smoking and drinking among adults, 2009 2009. Available: <https://www.ons.gov.uk/ons/2009/smoking-and-drinking-among-adults-2009.pdf>
24. Fidler JA, Shahab L, West O, et al. 'The smoking toolkit study': a national study of smoking and smoking cessation in England. *BMC Public Health* 2011;11.
25. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12:1495-9.
26. Hopkinson NS, Lester-George A, Ormiston-Smith N, et al. Child uptake of smoking by area across the UK. *Thorax* 2014;69:873-5.
27. Lingley T, Szatkowski L, Lewis S, et al. The freeze on mass media campaigns in England: a natural experiment of the impact of tobacco control campaigns on quitting behaviour. *Addiction* 2014;109:995-1002.
28. Office for National Statistics. Smoking and drinking among adults, 2007, 2017. Available: <https://www.ons.gov.uk/users/dsgp1/COURSES/THIRDMET/EXERCISES/SmokeDATA.pdf>
29. West R, May S, West M, et al. Performance of English stop smoking services in first 10 years: analysis of service monitoring data. *BMJ* 2013;347.
30. Thomas S, Fayer D, Miso K, et al. Population tobacco control interventions and their effects on social inequalities in smoking: systematic review. *Tobacco Control* 2008;17:230-7.
31. A SH. Key dates in the history of anti-tobacco campaigning, 2017. Available: <http://ash.org.uk/information-and-resources/briefings/key-dates-in-the-history-of-anti-tobacco-campaigning/>
32. Mendez D, Tam J, Giovino GA, et al. Has Smoking Cessation Increased? An Examination of the US Adult Smoking Cessation Rate 1990 - 2014. *Nicotine Tob Res* 2016.

Desenvolvimento e primeira validação de uma medida de experiência reportada por doente para a doença pulmonar obstrutiva crónica (PREM-C9)

Matthew Hodson,¹ C Michael Roberts,² Sharon Andrew,³ Laura Graham,¹ Paul W Jones,⁴ Janelle Yorke⁵

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211216>).

¹ACERS, Homerton University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

²Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK

³Department of Nursing & Midwifery, Victoria University, Melbourne, Victoria, Australia

⁴Institute for Infection and Immunity, St Georges, University of London, London, UK

⁵School of Nursing, Midwifery & Social Work, University of Manchester, Manchester, UK

Correspondência para

Dr. Matthew Hodson, ACERS, Homerton University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; homertoncopd@nhs.net

Recebido a 25 de fevereiro de 2018

Revisto a 18 de janeiro de 2019

Aceite a 21 de janeiro de 2019

Publicado inicialmente *online* a 26 de abril de 2019



© Autor(es) do artigo (ou seu(s) empregador(es)) 2019. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

Para citar: Hodson M, Roberts CM, Andrew S, et al. Thorax 2019;74:600–603.

RESUMO

Desenvolvemos a medida de experiência reportada pelo doente (PREM-C9) para a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). 174 doentes com DPOC (86 [49%] com um diagnóstico confirmado e 88 [51%] com um diagnóstico auto-reportado de DPOC) preencheram uma lista de 38 itens, um Teste de Avaliação de DPOC (CAT, do inglês *COPD Assessment Test*) e uma Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS, do inglês *Hospital Anxiety and Depression Scale*). A análise hierárquica e de Rasch produziram uma lista de 9 itens (PREM-C9). Este demonstrou adequar-se ao modelo de Rasch (χ^2 $p=0,33$) e apresentou uma correlação moderada com o CAT ($r=0,42$), HAD-ansiedade ($r=0,30$) e HAD-depressão ($r=0,41$) ($p<0,05$). Um subestudo confirmou a sua capacidade de detetar alterações em pré- e pós-reabilitação pulmonar. A PREM-C9 é uma medida simples e válida da experiência de doentes que vivem com DPOC, validada nesta população de estudo com doença leve a muito grave, e pode ser uma medida útil em investigação e auditorias clínicas.

INTRODUÇÃO

A vontade de melhorar a qualidade do cuidado de doentes requer instrumentos robustos que captem as perceções dos doentes quanto aos cuidados de saúde que recebem. A experiência de doentes que vivem com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e as suas visões sobre a qualidade dos cuidados de saúde que recebem não são captadas nas Medidas de Outcomes Reportadas pelo Doente (PROM, do inglês *Patient-Reported Outcome Measures*) atualmente disponível¹. Atualmente, está a surgir uma nova era de medidas, as Medidas de Experiência Reportadas pelo Doente (PREM, do inglês *Patient-Reported Experience Measures*). Os PREM avaliam as experiências dos doentes em detrimento dos *outcomes* (tal como sintomas e qualidade de vida) *per se*.² Frequentemente, os PREM são utilizados como referência para a experiência de cuidado e a experiência de viver com uma doença, que complementa a informação obtida através dos PROM. Aqui, apresentamos o desenvolvimento e validação de um PREM específico da DPOC.

MÉTODOS

Estudo 1

Uma lista de 30 itens, extraída do nosso trabalho qualitativo anterior,³ o Teste de Avaliação de DPOC (CAT, do inglês *COPD Assessment Test*)⁴ e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS, do inglês *Hospital Anxiety and Depression Scale*)⁵ foram administrados a

doentes com DPOC.⁶ A redução de itens hierárquica e a análise de Rasch foram aplicadas aos nossos 38 itens para identificar aqueles que apresentavam as melhores propriedades de medida e potencial de inclusão.⁷ Este processo iterativo foi mantido até obter um conjunto de itens final que cumprisse com os requisitos de modelo de medida unidimensional de Rasch.⁸

A fiabilidade de teste-reteste foi avaliada em doentes que repetiram a lista de itens 1 semana depois e que reportaram que o seu estado de saúde geral estava “o mesmo”. A validade concomitante foi avaliada através de correlações entre a lista de itens final (PREM-C9), CAT e HADS (ver ficheiro suplementar 1 *online*).

Estudo 2

Num subestudo, foram testados uma validação concomitante adicional de PREM-C9 com o CAT e a HAD e as respetivas classificações de alteração pré- e pós-reabilitação pulmonar (RP) num grupo diferente de doentes com DPOC (ver ficheiro suplementar 1 *online*).

Análise de dados

Foram assinalados itens para remoção devido a efeitos mais/menos significativos (>40%), viés etário (correlação de Pearson), viés de género (teste-t independente) correlação item-item (>0,7) e respostas em falta (>15%). A adequação ao modelo de Rasch foi determinada por uma estatística χ^2 não significativa ($p>0,05$) e pelo Índice de Separação de Pessoas (PSI do inglês *Person Separation Index*) (>0,7). A fiabilidade teste-reteste foi avaliada com recurso ao coeficiente de correlação intraclass (valores >0,7). A validade de construto foi avaliada em ambos os estudos através de correlações (r de Pearson) entre PREM-C9, CAT e HAD. A significância estatística foi definida como $p<0,05$. No estudo 2, as classificações PREM pré-RP e pós-RP foram comparadas com recurso a teste-t emparelhado de Student.

RESULTADOS

Estudo 1: Desenvolvimento de PREM e validação preliminar

No total, 174 doentes preencheram o pacote de questionários (idade média 71 anos, DP 9; género feminino 52%; FEV₁ médio 59%, DP 21,9) (quadro suplementar 2 *online*). Os participantes foram recrutados através dos Grupos *British Lung Foundation Breathe Easy* ($n=88$, 51%) e de serviços pulmonares hospitalares e comunitários ($n=86$, 49%).

Redução de itens

Vinte e dois dos 38 itens foram removidos na redução hierárquica: viés etário ($n=5$), viés de

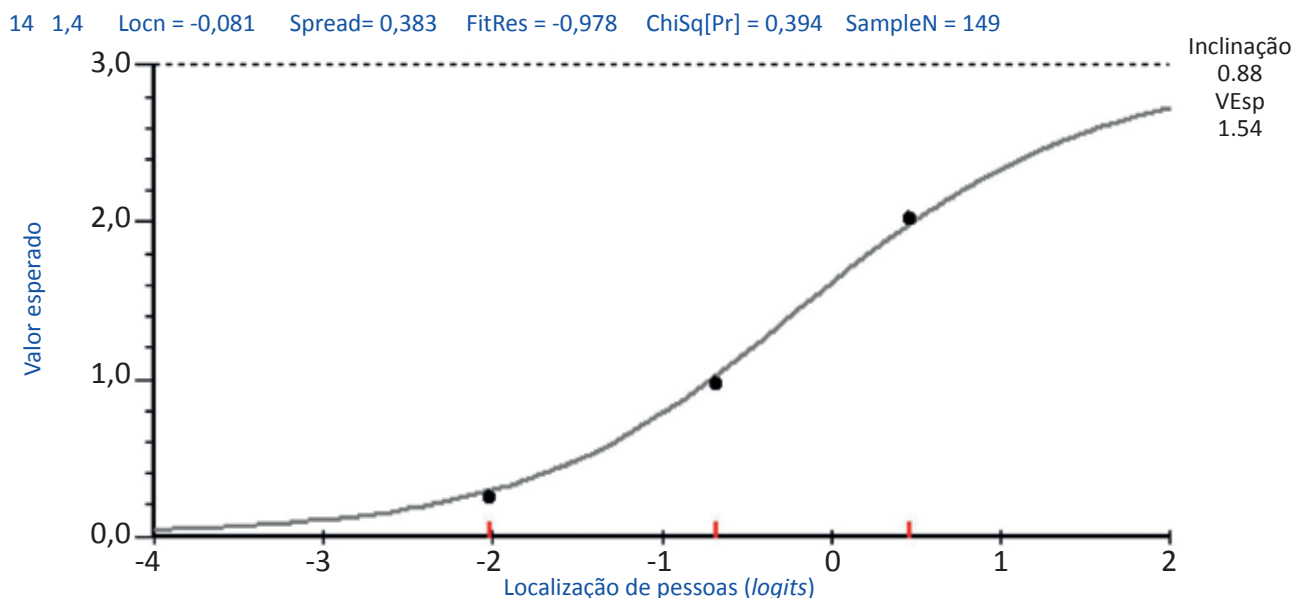


Figura 1 Modelo de Rasch demonstrando um item de boa adequação “Tenho informação suficiente sobre a minha condição (bom)”.

género (n=1), dados em falta (n=6), efeito menos significativo (n=9), correlação item a item (n=1) e três itens devido a opinião de especialista (quadro suplementar 1 online). Os restantes 13 itens foram submetidos a análise de Rasch. Quatro itens foram removidos devido a fraca adequação ao modelo unidimensional de Rasch. A solução final de 9 itens (PREM-C9) demonstrou uma boa adequação ao Rasch ($\chi^2=0,33$; $\text{PSI}=0,75$) e uma boa distribuição das classificações de item (intervalo *logit*: -0,1 a +0,2) (figuras 1 e 2). Cada item PREM-C9 está classificado de 0 (boa experiência) a 5 (má experiência); a classificação total encontra-se entre 0 e 45 (figura 3). As classificações PREM-C9 correlacionaram moderadamente com o CAT ($r=0,42$), HAD-ansiedade ($r=0,30$) e HAD-depressão ($r=0,41$) ($p<0,05$). A fiabilidade teste-reteste foi avaliada em 88 (51%) participantes e foi aceitável (Coeficientes de Correlação Intraclass (ICC do inglês *Intraclass Correlation Coefficients*)=0,7).

Estudo 2: Validação de PREM e classificações de alteração

Trinta e seis doentes com DPOC confirmada (idade média de 65 anos, DP 10,97, género masculino 61%; FEV₁ médio 53,4%, DP:19,4) preencheram questionários pré-RP e pós-RP. A PREM-C9 demonstrou correlações muito similares às obser-

vadas no Estudo 1. CAT ($r=0,48$) HAD-ansiedade ($r=0,44$) e HAD-depressão ($r=0,46$). Foi observada uma diferença significativa das classificações de PREM-C9 pré-RP e pós-RP ($20,08\pm8,43$ e $14,72\pm10,59$, respetivamente; alteração média $5,36\pm9,70$, IC 95% 2,08 a 8,64, $p=0,002$), indicando uma experiência melhorada.

DISCUSSÃO

Reportamos o desenvolvimento e validação da primeira PREM para a DPOC. A PREM-C9 proporciona uma nova abordagem ao captar a experiência do doente e as suas interações com os sistemas de cuidados de saúde e clínicos em três áreas centrais da DPOC. “o meu dia-a-dia com DPOC” (itens 1-4), “cuidado habitual na DPOC” (itens 5-7) e autogestão e agudizações (itens 8-9). Estas secções abordam aspetos importantes da DPOC centrados nos doentes. A PREM-C9 demonstrou estar bem adequada ao modelo de Rasch, confirmando que os seus itens se relacionam com a mesma estrutura subjacentes - experiência do doente, permitir a soma simples de itens para obter uma classificação de experiência global, de boa para má. A PREM-C9 apresentou uma correlação moderada com as PROM, o que sugere que a PREM capta uma perspetiva relacionada com o doente, mas algo diferente. O foco na garantia de que os doentes

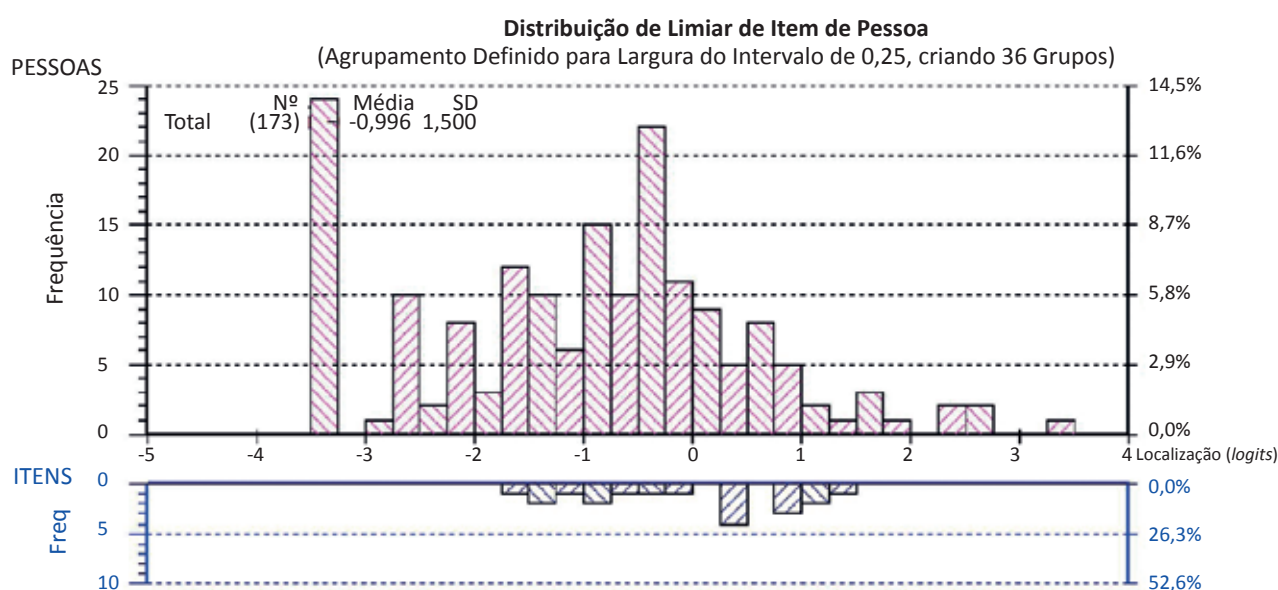


Figura 2 Distribuição de limiares de itens com base numa escala de *logit* de Rasch.

Questionário de Experiência de Cuidados de Saúde de Doente com DPOC



Este questionário está desenhado para nos ajudar a saber mais sobre a sua experiência de vida com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) e o cuidado que recebe relativamente a esta condição. Agradecemos que leia as perguntas com atenção e nos pergunte no caso de não compreender algo. Em cada questão, faça uma cruz na caixa que melhor se adequar à sua experiência.

Nome:	Data:
-------	-------

EXEMPLO:

NOTA BAIXA		NOTA ALTA
Estou muito contente	0 1 2 3 4 5	Estou muito triste

A minha vida diária com DPOC – Estas questões estão relacionadas com a sua vida diária com DPOC

NOTA BAIXA		NOTA ALTA	RESULTADO:
1. Aceitei as limitações ao meu estilo de vida causadas pela DPOC	0 1 2 3 4 5	Estou frustrado/a e infeliz devido às limitações ao meu estilo de vida causadas pela DPOC	
2. Sinto que tenho um bom suporte de terceiros, como a minha família/ amigos/cuidadores	0 1 2 3 4 5	Sinto que não tenho qualquer suporte de terceiros, como a minha família/ amigos/cuidadores	
3. Sinto que estou em controlo da minha condição	0 1 2 3 4 5	Sinto que não tenho qualquer controlo sobre a minha situação	
4. Fico contente ao falar sobre o futuro	0 1 2 3 4 5	Falar sobre o futuro deprime-me	

O cuidado habitual na DPOC – Estas questões estão relacionadas com cuidado diário habitual dado à sua DPOC

NOTA BAIXA		NOTA ALTA	
5. Estou confiante de que o meu médico irá escutar o meu ponto de vista	0 1 2 3 4 5	Estou preocupado/a que o meu médico não escute o meu ponto de vista	
6. Tenho informação suficiente sobre a minha condição	0 1 2 3 4 5	Sinto-me frustrado/a pela minha falta de informação sobre a minha condição	
7. Compreendo como os meus tratamentos da DPOC funcionam	0 1 2 3 4 5	Estou confuso/a sobre como os meus tratamentos da DPOC funcionam	

Agudização da DPOC (surto) – Estas questões estão relacionadas com um surto de DPOC

NOTA BAIXA		NOTA ALTA	
8. Estou confiante de que, em caso de surto, tenho acesso rápido a tratamento, como um pack de resgate ou acesso ao meu médico/enfermeiro	0 1 2 3 4 5	Estou preocupado/a de que, em caso de surto, não tenha rápido acesso a tratamento, como um pack de resgate ou acesso ao meu médico/enfermeiro	
9. Não estou preocupado/a com o cuidado que irei receber dos profissionais de saúde em caso de surto	0 1 2 3 4 5	Estou preocupado/a com o cuidado que irei receber dos profissionais de saúde em caso de surto	

© Homerton University Hospital NHS Foundation Trust / UCL Partners 2014
O autor respetivo deve ser contactado para efeitos de utilização.

RESULTADO TOTAL:

Figura 3 O instrumento de medida de experiência reportada pelo doente (PREM-C9).

permaneçam no centro do cuidado de saúde e o relatório de experiências de doentes estão a tornar-se uma parte essencial da melhoria da qualidade. A avaliação da experiência de cuidado de saúde está continuamente a evoluir, sendo que a perspetiva do doente é cada vez mais procurada.⁹ Esta abordagem difere da medida de sintomas e da qualidade de vida. As atuais sondagens de satisfação também são limitadas pois, normalmente, são genéricas e concebidas de modo desarticulado.¹ A avaliação através de PROMS é importante, mas estas não captam a visão da experiência dos doentes.¹

Este pequeno instrumento deve complementar o leque de instrumentos atualmente utilizados na população com DPOC no caso de ser utilizado em conjunto com estratégias de melho-

ria da qualidade e da auditoria clínica.¹⁰ Medir e referenciar a experiência de doentes de modo sistemático pré- e pós-intervenção de saúde pode ser um modo poderoso de demonstrar a melhoria da qualidade e os *outcomes* aos profissionais de saúde e aos doentes. O nosso estudo apresenta limitações. Os doentes recrutados indicaram que recorreram à *Breathe Easy* especificamente devido à sua condição DPOC, seguindo o conselho do seu médico/enfermeiro, e realizaram uma espirometria no momento do recrutamento, mas nós não confirmámos este facto através de acesso aos registos médicos. Conduzimos questionários apenas em língua inglesa e os resultados podem não ser aplicáveis em termos linguísticos num grupo de doentes diverso. Doentes que não apresentavam um bom conhecimento

da língua inglesa recusaram participar no estudo de onde derivou a PREM.

CONCLUSÃO

Resumimos o desenvolvimento e validação preliminar da primeira PREM em DPOC publicada (PREM-C9) (figura 3). O instrumento foi desenhado para apresentar o que os doentes consideram ser importante para eles e que esteja relacionado com o seu cuidado. Sugerimos que este instrumento seja utilizado em prática de rotina de modo a apoiar os clínicos a compreender a perspetiva dos doentes e a formar objetivos priorizados do doente em programas de gestão desenhados em parceria.

Agradecimentos Gostaríamos de agradecer à Dra. Susan Walker pela sua contribuição no estágio 1 do desenvolvimento do PREM. Também gostaríamos de agradecer aos pacientes e suas famílias por participarem deste estudo.

Contribuições Todos os autores (MH, CMR, SA, LG, PWJ e JY) contribuíram para o desenho do estudo, interpretação dos dados e contribuíram para o manuscrito. MH e JY foram envolvidos na recolha de dados, análise estatística e redação do manuscrito inicial.

Financiamento Este trabalho foi encomendado como parte do North East London, North Central London e Essex, Health Innovation and Education Cluster (NECLES HIEC) e UCL Partners, em parceria com Anglia Ruskin e as universidades de Manchester.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente Não requerido.

Aprovação ética A aprovação ética do estudo foi fornecida pelo Comité Nacional de Ética em Pesquisa da Bloomsbury (ref: 12 / LO / 2022).

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

REFERÊNCIAS

- Hodson M, Andrew S, Roberts CM. Towards an understanding of PREMS and PROMs in COPD. *Breathe* 2013;9:358–64.
- Coulter A. After Bristol: putting patients at the centre commentary: patient centred care: timely, but is it practical? *BMJ* 2002;324:648–51.
- Walker S, Andrew S, Hodson M, et al. Stage 1 development of a patient-reported experience measure (PREM) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27.
- Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J* 2009;34:648–54.
- Zigmond AS, Snaith RP the hospital anxiety and depression scale (HADS). *Acta Psychiatr Scand*;67:361–70.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: gold executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–65.
- Tennant A, Conaghan PG. The Rasch measurement model in rheumatology: what is it and why use it? When should it be applied, and what should one look for in a Rasch paper? *Arthritis Rheum* 2007;57:1358–62.
- Yorke J, Horton M, Jones PW. A critique of Rasch analysis using the Dyspnoea-12 as an illustrative example. *J Adv Nurs* 2012;68:191–8.
- National Clinical Guideline Centre. Patient experience in adult NHS services. National Institute for Health and Care Excellence, 2012. Available: <http://guidance.nice.org.uk/CG138> [Accessed Oct 2018].
- Disler RT, Green A, Luckett T, et al. Experience of advanced chronic obstructive pulmonary disease: metasynthesis of qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2014;48:1199.

Pulmiben® Lisina

Carbocisteína, lisinato mono-hidratado

MESTRE EM EFICÁCIA



EFICÁCIA PROVADA NA REDUÇÃO DAS EXACERBAÇÕES DOS DOENTES COM DPOC E BRONquite CRÔNICA COM UMA **TOMA ÚNICA** DIÁRIA (1.500 MG CARBOCISTEÍNA)^(1,2)

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS:

Nome: Pulmiben Lisina. **Composição:** Cada saqueta contém 2700 mg de carbocisteína, lisinato mono-hidratado (equivalente a 1500 mg de carbocisteína). Contém aspartamo. Excipientes: ver RCM completo. **Forma farmacêutica:** Pó para solução oral em saqueta.

Indicações terapêuticas: Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias, em presença de hipersecreção brônquica. **Posologia e modo de administração:** Vía oral. 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. População idosa: Utilizar a mesma dose considerada para os adultos. **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 (pode 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, consultar o médico. Pulmiben Lisina contém uma fonte de fenilalanina (aspartamo), o que pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria. O medicamento não está contraindicado em doentes com diabetes.

Interações medicamentosas e outras formas de interação: Não se recomenda a administração de carbocisteína com fármacos antitussícos, como a codeína, dextrometorfano ou folcodina. O efeito da carbocisteína não é afetado pela sua administração concomitante com fármacos com ação anticolinérgica, como o brometo de ipatrópio, brometo de tiatrópio, agonistas adrenérgicos β₂ (salbutamol, terbutamina, bambuterol, formoterol, salmeterol) ou antihistamínicos de primeira geração (clorfeniramina, dexclorfeniramina). **Efeitos indesejáveis:** Pouco frequentes: diarreia, náuseas, vômitos. Raros: erupções cutâneas alérgicas, reações anafiláticas, asma, broncospasmo, dispneia. Muito raros: hemorragia digestiva. Erupções relacionadas com a dose do medicamento: casos isolados de dermatite bolhosa tais como Síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme. Especial atenção nos doentes asmáticos pelo risco de provocar broncospasmo. Nestes casos deve-se interromper o tratamento. Medicamento não sujeito a receita médica. RCM entregue em separado. Texto elaborado em abril 2018. Para mais informações contactar o titular da AIM: ITF Healthvita, Produtos Farmacêuticos, Lda., Rua Dom António Ribeiro nº9, 1495-049 Algés.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Zheng JP, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo controlled study. *Lancet* 2008; 371:2013-8. 2. L. Allegra et al., Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Bronchitis with Carbocysteine Lysine Salt Monohydrate: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Respiration* 1996;63:174-180.



GRUPO ITALFARMACO

Rua Dom António Ribeiro, 9 - 1495-049 Algés
www.italfarmaco.pt

Avaliação da associação entre bronquiolite na infância e sibilos recorrentes: um estudo de caso-controle de toda a coorte de nascimentos inglesa

Robin Marlow, Adam Finn, John Henderson

Ciências da Saúde da População,
Universidade de Bristol, Bristol,
Reino Unido

Correspondência para

Dr Robin Marlow, Ciências
da Saúde da População,
Universidade de Bristol, Bristol
BS2 8AE, Reino Unido;
robin.marlow@bristol.ac.uk

Recebido a 14 de junho de 2018
Revisto a 8 de novembro de 2018
Aceite a 26 de novembro de
2018
Publicado inicialmente online a 4
de abril de 2019



► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212814>



© Autor(es) do artigo (ou seu(s)
empregador(es)) 2019. Não é
permitida a utilização com fins
comerciais. Consultar direitos
e permissões. Publicado pela BMJ.

RESUMO

A associação precisa entre a bronquiolite e a predisposição para sibilância na infância não é clara. Avaliamos a etiologia da bronquiolite e, posteriormente, os fenótipos da sibilância em toda a coorte de nascimentos inglesa de 2007.

Todos os bebés internados no hospital em Inglaterra durante o primeiro ano de vida com bronquiolite ou infecção do trato urinário (ITU) foram acompanhados através da Estatísticas de Episódios Hospitalares para determinar o risco e as características da admissão por sibilos nos 8 anos subsequentes. Na nossa coorte de 21.272 crianças comparativamente com a ITU, o risco de internamento por sibilos foi maior quando havia histórico de bronquiolite anterior (risco relativo (RR) 2,4), ainda maior do que os que apresentavam bronquiolite devido a vírus sincicial não respiratório (RR 3,1) e persistiu até aos sibilos de aparecimento tardio (RR 1,7).

INTRODUÇÃO

A bronquiolite é a causa mais comum de internamento hospitalar na infância. Atualmente, no Reino Unido, 4% das crianças nascidas por ano são hospitalizadas devido a bronquiolite (40,4 /1000).¹ Os sibilos são uma das causas mais comuns de internamento na infância tardia - 3,1 internamentos /1000 crianças em 2016.² Estes dois diagnósticos respiratórios combinados representam uma carga significativa para as crianças, para as suas famílias e para os serviços de saúde.³ A ligação entre a bronquiolite do vírus sincicial respiratório (VSR) e os sibilos precoces (pós-bronquiolite) é reconhecida; entretanto, a associação com os fenótipos tardios de sibilância e outros vírus é menos clara.⁴ Com potenciais vacinas e agentes terapêuticos em desenvolvimento contra o VSR, poderia ser útil quantificar com precisão qualquer potencialmente relação causal para a sua avaliação económica em saúde. Neste estudo, procuramos caracterizar a associação entre diferentes causas virais de bronquiolite e os fenótipos de sibilância infantil.

MÉTODOS

Foram utilizados os códigos de alta das Estatísticas de Episódios Hospitalares para criar duas coortes; todas as crianças (<12 meses de idade) internadas em hospitais na Inglaterra durante o ano de 2007 com diagnóstico de bronquiolite ou, como comparador, com infecção do trato urinário (ITU - escolhida como a causa não respiratória mais comum para internamento pediátrico).² A nossa definição de caso de bronquiolite foram crianças com idade <12 meses internadas no hospital com um diagnóstico clínico de bronquiolite (quadro 1). A coorte de bronquiolite por todas as causas foi subdividida por organismo causador codificado (VSR, não-VSR (nVSR) ou bronquiolite inespecífica (BRin)). Os doentes com ambos os diagnósticos durante o primeiro ano de vida foram excluídos, assim como todos os que foram internados em cuidados intensivos neonatais no nascimento (devido a um risco aumentado de doença pulmonar crónica). Desde o primeiro aniversário, comparamos o número e o padrão de internamentos com sibilos entre as duas coortes nos oito anos subsequentes. Os momentos dos episódios recorrentes de sibilos foram

utilizados para categorizar os doentes nos fenótipos de sibilância descritos anteriormente.⁵ Para testar a confusão entre as nossas coortes, comparamos as taxas de traumatismo crânio-encefálico (um razão não infecciosa comum para internamento pediátrico) como controlo negativo, com a hipótese de que, se não houver viés, não deve diferir entre as coortes.⁶ R V.3.4.1 foi usada para limpar os dados e para realizar regressão log-binomial ajustada para sexo, para calcular os riscos relativos.

RESULTADOS

A partir da coorte de nascimentos de 642.000 crianças em 2007, identificamos 17.946 casos de bronquiolite e 3.326 de ITU (quadro 1), com um risco de internamento futuro com qualquer sibilância de 19% e 7%, respetivamente; risco relativo (RR) de internamento 2,4 (IC 95% 2,2 a 2,8). Como houve uma diferença significativa de género entre as coortes, 60% do sexo masculino com bronquiolite *versus* 48% do sexo masculino com ITU, ajustamos os nossos modelos para o género. O nosso controlo negativo não sugeriu nenhum viés, não se verificando diferença no risco de internamento por traumatismo crânio-encefálico (RR 0,96, IC 95% 0,7 a 1,3) entre as coortes.

Comparativamente com os internamentos por sibilância por todas as causas, a bronquiolite por nVSR teve uma associação significativamente mais forte, RR 3,1 (2,4–3,9), do que para o VSR, RR 2,3 (2,0–2,6) $p = 0,01$, mas não para a indiferenciada BRin, RR 2,5 (2,2–2,8) $p = 0,06$. Utilizando o tempo de internamento por bronquiolite como um *proxy* para a gravidade da doença, houve um aparente efeito da dose, com risco de sibilância tardia a aumentar para os internamentos <24 horas e a aumentar progressivamente para internamentos mais longos (quadro 2). A bronquiolite por todas as causas aumentou o risco de todos os fenótipos de sibilos, particularmente transitórios, persistentes precoces e persistentes (quadro 3).

DISCUSSÃO

Mostramos que ocorrem significativamente mais casos de todos os fenótipos de sibilos em crianças que tiveram bronquiolite na infância, em comparação com as que tiveram uma ITU, com os maiores efeitos observados nos internamentos longos com bronquiolite não-VSR. Este efeito é mais acentuado para os fenótipos precoces da sibilância, mas persiste até mesmo para os sibilos de início tardio.

Quadro 1 Tamanho das coortes e definição de códigos CID-10

Grupos	N	Códigos CID-10
Bronquiolite VSR	4399	J12.1, J21.0
(60% do sexo masculino)	243	J12.0, J12.2, J12.3, J12.8, J21.1, J21.8
Inespecífico	13 304	J12.9, J21.9
ITU (controlo) (52% do sexo masculino)	3326	N39.0
Outcomes Sibilos	4472	J45. *, J46 *, R06.2
Lesão na cabeça	325	S09 *
Excluídos Internamentos neonatais	4654	NA
Ambos os diagnósticos	191	NA

CID-10, Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão; VSR, vírus sincicial respiratório; NA, não aplicável; ITU, infecção do trato urinário.

Para citar: Marlow R, Finn A, Henderson J. Thorax 2019;74:503–505.



Quadro 2 Risco relativo (RR) de internamento futuro com sibilância, por etiologia e tempo de internamento por bronquiolite

Duração do internamento (dias)	0	1-3	4-6	7 a 13	> 14	Combinado
Todas as bronquiolites RR (IC 95%)	2,16 (1,9 a 2,5)	2,37 (2,1 a 2,7)	2,57 (2,3 a 2,9)	3,37 (2,9 a 3,9)	3,24 (2,4 a 4,3)	2,4 (2,2 a 2,8)
VSR RR (IC 95%)	1,6 (1,2 a 2,2)	2,0 (1,7 a 2,4)	2,3 (1,7 a 2,4)	3,1 (2,6 a 3,7)	2,9 (1,8 a 4,2)	2,3 (2,0 a 2,6)
nVSR RR (IC 95%)	2,5 (0,8 a 5,2)	1,5 (0,7 a 2,6)	3,5 (2,3 a 4,9)	5 (3,3 a 7,0)	3,6 (1,4 a 6,6)	3,1 (2,4 a 4,0)
BRin RR (IC 95%)	2,2 (1,9 a 2,5)	2,52 (2,2 a 2,8)	2,7 (2,4 a 3,1)	3,5 (2,9 a 4,3)	3,7 (2,3 a 5,5)	2,5 (2,2 a 2,8)

nVSR, vírus sincicial não respiratório; BRin, bronquiolite inespecificada.

Embora a ligação entre a bronquiolite por VSR e a patologia respiratória posterior tenha sido consistentemente demonstrada, a força e os detalhes da associação variam entre populações e não foram previamente descritos numa coorte do Reino Unido.⁷ Os estudos também associaram o rinovírus, o metapneumovírus humano e o parainfluenzae a sibilos posteriores, com alguns sugerindo um efeito mais forte para a bronquiolite não-VSR.⁸ A forma mais forte de evidência para avaliar a associação entre bronquiolite e sibilância é a partir de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de anticorpos monoclonais contra o VSR. O ECR holandês MAKI de palvizumab em prematuros descobriu que, aos 6 anos, houve uma redução significativa na sibilância relatada pelos pais (11,6% vs 19,9%), mas não no diagnóstico médico (10,3% vs 9,9%), concluindo que não havia efeito clinicamente significativo. O ECR de fase III do motavizumab realizado em 2.170 neonatos de termo Navajo encontrou uma redução relativa de 87% nos internamentos relacionados com o VSR, mas não encontrou nenhum efeito nas taxas de sibilância medicamente assistida (14,9% vs 14,0%) durante 1 a 3 anos de seguimento.¹⁰ Nas nossas coortes, as taxas de sibilância tardia associada à bronquiolite foram baixas (5% vs 3%), levantando a possibilidade de que com <1000 doentes por braço e apenas um subconjunto destas bronquiolites em desenvolvimento, estes ensaios não foram adequadamente alimentados para detetar esta diferença. Apesar de se registar uma pequena alteração percentual, poderíamos argumentar que, à escala populacional uma vacina que impedisse qualquer caso de uma condição crónica de saúde, como a asma, seria significativa como um ganho secundário.

Os pontos fortes deste artigo são, que segue uma coorte de nascimentos de toda a população inglesa de 642.000 crianças durante um período de 8 anos. Utiliza um *outcome* difícil, o internamento em vez de sibilos relatados pelos pais ou diagnosticados pelo médico, caracteriza a carga de internamentos devido a diferentes fenótipos de sibilância. A nossa análise preliminar, utilizando todos os campos de diagnóstico, encontrou frequências semelhantes de sibilância durante o internamento como no relatado pelos pais nos inquéritos comunitários,¹¹ restringindo a análise ao código de diagnóstico preliminar encontra-se uma redução da incidência de sibilos (7,8% após bronquiolite vs 3,1% após ITU), mas com um RR entre os grupos semelhante 2,4 (2,0-3,0). As suas limitações são, que é dependente da qualidade da codificação de diagnóstico, taxas dos testes virológicos de rotina e não pode avaliar os efeitos de apresentações de sibilos ligeiros sem internamento. Sendo uma análise retrospectiva dos dados de saúde de rotina, não fomos capazes de distinguir entre os diferentes fenótipos sindrómicos de bronquiolite, pois o nosso conjunto de dados limitou-nos a identificar os doentes por codificação clínica de diagnóstico. As taxas de testes virológicos de rotina realizados no Reino Unido em 2007 significam que poderíamos apenas comparar significativamente o VSR com subgrupos não-VSR. A nossa coorte de crianças hospitalizadas representa um subgrupo grave e, portanto, os nossos achados provavelmente sobrestimam o verdadeiro efeito populacional. A nossa análise foi controlada por género; numa análise de sensibilidade, incluímos também o índice de múltiplas privações, mas não alterou as estimativas de RR. Pode haver outros vieses que não conseguimos identificar. Fundamentalmente, como um estudo observacional, não podemos esperar provar a cau-

salidade e devemos ser cautelosos de que as nossas descobertas não são o resultado da categorização do fenótipo.¹²

Enquanto a narrativa de que a bronquiolite conduz a um estado inflamatório, ao início da marcha alérgica e a predisposição para a sibilância futura é atraente; que todas as causas de bronquiolite estão associadas a todos os fenótipos de sibilância sugerem que esta interpretação é, na verdade, precipitada. Talvez a bronquiolite seja simplesmente um marcador em crianças que provavelmente terão sibilos mais tarde e represente a manifestação sentinela em pessoas geneticamente ou ambientalmente predispostas a sibilos. O facto da associação dos sibilos precoces ser mais forte, implica que é mais complicado do que a revelação de um estado inato. Pode ser que diferentes fenótipos clínicos de bronquiolite¹³ sejam úteis neste prognóstico, mas não podemos avalia-lo utilizando este conjunto de dados. Fundamentalmente, estes dados destacam a nossa incapacidade de prospectivamente distinguir clinicamente entre fenótipos de sibilos. É garantido que 80% das crianças mesmo com bronquiolite grave, não vão sofrer de sibilos. Interesse académico à parte, a razão para este estudo é sermos capazes de responder às perguntas dos pais sobre “isto vai acontecer de novo?” Embora estes dados não possam elucidar a causa, são úteis para descrever percursos respiratórios prováveis para as crianças. Agora, planeamos expandir esta investigação examinando também os atendimentos por sibilos no serviço de urgência e nos cuidados primários para ver se a associação também se aplica aos casos de bronquiolite menos graves.

Twitter @robindmarlow

Colaboradores RM contribuiu para o desenho do estudo, análise e autoria do primeiro rascunho. AF e JH avaliaram criticamente e desenvolveram o manuscrito.

Financiamento RM é financiado pelo NIHR como docente clínico académico e é membro da NIHR Health Protection Research Unit in Evaluation of Interventions na University of Bristol.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente para publicação Não requerido.

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

Declaração de partilha de dados A Escola de Medicina Social e Comunitária (SSCM) da Universidade de Bristol possui um Contrato de Partilha de Dados (DSA; NIC-1785-X7K1V) com o HSCIC para dados de Assistência ao Doente Internado (internamento/dia) dos anos 2005/2006 a 2014/2015. A compra desses dados foi financiada pelo NIHR CLAHRC West. Copyright © 2019, reutilizado com a permissão do Centro de Informações de Saúde e Assistência Social. Todos os direitos reservados. O nosso contrato de acesso aos dados com o HSCIC não permite a distribuição de dados originais, mas estão disponíveis mediante solicitação os rascunhos de extração e análise. Este trabalho utiliza dados fornecidos pelos doentes e recolhidos pelo NHS como parte dos seus cuidados e apoio e não teria sido possível sem acesso a estes dados. O NIHR reconhece e valoriza o papel dos dados do doente, acedidos e armazenados com segurança, sustentando e liderando na melhoria da investigação e dos cuidados.

REFERÊNCIAS

- Green CA, Yeates D, Goldacre A, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child* 2016;101:140-6.
- NHS Digit. Hospital admitted patient care activity, 2016-17. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/hospital-admitted-patient-care-activity/2016-17> (accessed 23 Aug 2018).
- Stevens CA, Turner D, Kuehni CE, et al. The economic impact of preschool asthma and wheeze. *Eur Respir J* 2003;21:1000-6.
- Régner SA, Huelz J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:820-6.
- Henderson J, Graneli R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
- Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Negative controls: a tool for detecting confounding and bias in observational studies. *Epidemiology* 2010;21:383-8.
- Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, et al. The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood. *Infect Dis Ther* 2017;6:173-97.
- Koponen P, Helminen M, Paasilta M, et al. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J* 2012;39:76-80.
- Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, et al. Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing, six-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:29-38.
- O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, et al. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1398-408.
- Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, et al. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-school children in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1738-46.
- Richiardi L, Barone-Adesi F, Pearce N. Cancer subtypes in aetiological research. *Eur J Epidemiol* 2017;32:353-61.
- Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax* 2016;71:712-8.

Quadro 3 Distribuição dos fenótipos de sibilos para diferentes coortes e riscos relativos (RRs) resultantes

Sibilos	Todos os sibilos	Fenótipo NUNCA	TRPR	PRPR	INTER	TARDE	PRST
Bronquiolite	18,7%	80,1%	4,4%	0,8%	7,6%	5,0%	1,0%
ITU	7,2%	90,4%	0,9%	0,2%	3,1%	3,1%	0,2%
RR	2,43	NA	5,4	4,8	2,6	1,7	5,2
IC 95%	2,2 a 2,8	NA	3,8 a 8,0	2,3 a 12,1	2,1 a 3,1	1,4 a 2,1	2,6 a 12,2

Fenótipos: NUNCA - sem sibilos; PRST - persistente, sibilos antes dos 18 meses até > 69 meses; TRPR - transitório precoce, sibilos antes dos 18 meses até os 42 meses; PRPR - prolongada precoce, sibilos antes dos 18 meses até os 69 meses; INTER - intermédio, sem sibilos até após os 42 meses; TARDE - início tardio, sem sibilos até aos 69 meses.

NA, não aplicável; ITU, infecção do trato urinário.

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/submissaoam>; E-mail: 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 Farmacêutica Lda.

*Breath Triggered Inhaler