



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA SIBILÂNCIA
EM QUATRO COMUNIDADES DA CIDADE DE SALVADOR,
BAHIA

Gildaci Guerra Reis

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2014

Ficha Catalográfica

R375 Reis, Gildaci Guerra

Prevalência e fatores de risco para sibilância em quatro comunidades da cidade de Salvador, BA / Gildaci Guerra Reis – Salvador, 2014.

92 f.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cristiana M. Nascimento Carvalho.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde, 2014.

1. Criança. 2. Fator de risco. 3. Sibilos. 4. Asma. I. Carvalho, Cristiana M. Nascimento. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.248-053.2



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**Prevalência e fatores de risco para sibilância em quatro
comunidades da cidade de Salvador, Bahia**

Gildaci Guerra Reis

Professora-Orientadora: Cristiana M. Nascimento-Carvalho

Dissertação apresentada ao Colegiado do
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal da Bahia,
como pré-requisito obrigatório para a obtenção
do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2014

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho (Presidente), Professor Associado da Faculdade de Medicina da Bahia, Doutor em Medicina e Saúde - UFBA.
- Maria de Lourdes Santana Bastos, Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Doutora em Ciências da Saúde - EBMSP.
- Paulo Augusto Moreira Camargos, Professor Pleno do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFSJ, Doutor em Infectologia e Medicina Tropical- UFMG.

Membro Suplente:

- Cristiana M. Nascimento-Carvalho, Professora Associada da Faculdade de Medicina da Bahia, Doutora em Medicina e Saúde e Livre-Docente em Infectologia Pediátrica – UFBA.

DEDICATÓRIA

A Deus por me dar força, sabedoria, discernimento e superação.

À Prof^a Maria José Pacheco, mãe de coração, pelo apoio, compreensão e contribuição durante toda a minha trajetória.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este projeto foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e bolsa de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Cristiana M. Nascimento Carvalho, pela confiança, oportunidade e ensinamentos.

Aos alunos de medicina da Universidade Federal da Bahia pela colaboração na pesquisa.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pela dedicação em ensinar e contribuição para o conhecimento.

ÍNDICE

Índice de tabelas	2
I. Resumo	3
II. Objetivos.....	5
II.1. Geral.....	5
II.2. Específicos	5
III. Introdução	6
IV. Revisão da literatura	9
IV.1. Sibilância e asma na infância	9
IV.2. Fatores de risco associados ao desenvolvimento da sibilância/ asma.....	11
IV.3. Fatores de proteção associados a sibilância	12
V. Metodologia do estudo	14
V.1. Casuística.....	14
V.2. Material e método.....	15
V.3. Análise estatística	16
V.4. Questões éticas	17
VI. Artigo.....	18
VII. Resultados	34
VIII. Discussão.....	40
VIII.1. Prevalência de sibilância ocasional, recorrente e recorrente grave.....	40
VIII.2. Fatores de risco para a sibilância	41
IX. Perspectivas de estudo	43
X. Conclusões	44
XI. Limitações do estudo.....	45
XII. Summary	486
XIII. Referências bibliográficas	48
XIV. Anexos.....	51
XIII.1. Anexo 1	52
XIII.2. Anexo 2	56
XIII.3. Anexo 3	58
XIII.4. Anexo 4	63
XIII.5. Anexo 5	84

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. Prevalência e número de episódios de sibilância estratificado por faixa etária	36
TABELA 2. Frequência dos potenciais fatores de risco para sibilância	37
TABELA 3. Comparação dos potenciais fatores de risco para a sibilância.....	38
TABELA 3a. Comparação dos potenciais fatores de risco para a sibilância.....	38
TABELA 3b. Comparação dos potenciais fatores de risco para a sibilância.....	39

I. RESUMO

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA SIBILÂNCIA EM QUATRO COMUNIDADES DA CIDADE DE SALVADOR, BAHIA

INTRODUÇÃO: Sibilância é uma queixa muito comum nos primeiros anos de vida, e, quando recorrente, causa números significativos de visitas em pronto atendimento.

OBJETIVO: Estimar a prevalência de chiado (sibilância) em crianças menores que quatro anos e seus potenciais fatores de risco em quatro bairros da cidade de Salvador, Bahia.

MÉTODOS: O estudo é do tipo corte transversal de base populacional. A amostra foi constituída pelas crianças com idade inferior a quatro anos, residentes em quatro comunidades da cidade de Salvador, Bahia. Os dados foram coletados em visita domiciliar com entrevista dos pais/responsáveis, e foram registrados em formulários padronizados. As questões utilizadas foram “Quantas vezes a criança teve sibilo no peito nos últimos 12 meses?” e a “Criança foi diagnosticada com asma pelo médico?”

RESULTADOS: Das 1.534 crianças avaliadas, a média de idade foi 21 ± 14 meses, mediana 20 meses, respectivamente, (mínimo 3 dias; máximo 47 meses, 6,1% < 2 meses); 780 (50,5%) eram meninos e 501 (32,7%; 95% IC: 30%-35%) apresentaram sibilo nos últimos 12 meses. Entre os sibilantes, 321 (64,1%) apresentaram sibilância ocasional. No geral, 180 (12%; 95% IC: 10%-14%) relataram sibilância recorrente e 157(10,2%; 95% CI: 8.8%-11.9%) asma. Em crianças no primeiro, segundo, terceiro e quarto anos de vida, foi relatado sibilância, respectivamente, em 23%, 41%, 34%, e 37%. Foram encontradas história de doença atópica de mãe (17,5%), fumante em casa (21,8%) e baixo peso ao nascer (11%). A criança mais velha teve maior probabilidade de apresentar sibilância recorrente ou asma. Doença atópica de mãe foi independentemente associada com sibilância recorrente (RP ajustada [IC 95%]=1,54 [1,12-2,11]) e asma (RP ajustada [IC 95%]= 1,54 [1,10-2,16]). Fumante em casa (RP ajustada [IC 95%]= 1,34 [1,07-1,67]) e baixo peso ao nascer (RP ajustada [IC 95%]= 1,38 [1,05-1,81]) foram

independentemente associados com sibilância ocasional. **CONCLUSÃO:** Um terço dos menores que 4 anos tiveram sibilância relatada; a história de doença atópica na mãe foi fator independentemente associado com sibilância recorrente e asma, presença de fumante em casa e baixo peso ao nascer foi fator de risco independente para sibilância ocasional.

Palavras-chaves: 1. Inflamação da via aérea; 2. Hiperresponsividade da via aérea; 3. Asma; 4. Bronquite; 5. Criança; 6. Fator de risco; 7. Sibilos; 8. Sibilância recorrente.

II. OBJETIVOS

II.1. GERAL

Estimar a prevalência de chiado (sibilância) em crianças menores que quatro anos, em quatro bairros da cidade de Salvador, Bahia.

II.2. ESPECÍFICOS

II.2.1. Estimar a prevalência de chiado por faixa etária e por tipo de chiado entre as crianças;

II.2.2. Estimar a prevalência de relato de asma diagnosticada por médico na amostra estudada;

II.2.3. Avaliar associação independente entre o relato de chiado ou relato de asma diagnosticada pelo médico e potenciais fatores de risco da história pessoal, familiar e ambiente em que as crianças vivem.

III. INTRODUÇÃO

O chiado ou sibilância é um som agudo contínuo, de caráter musical estridente, local ou difuso de qualquer intensidade, produzido através do fluxo de ar anormal devido ao estreitamento ou compressão das vias aéreas (Brand et al., 2008; AC Dela Bianca, et al., 2009).

A sibilância é considerada uma das causas mais comuns de visitas em pronto atendimento ou unidades básicas de diferentes continentes (Bisgaard & Szeffler, 2007). Também, é uma causa freqüente de internação hospitalar, particularmente, durante os primeiros anos de vida (Mallol J et al., 2010), e, quando recorrente, tem um aumento importante dos recursos de saúde, além do custo econômico elevado (de Jong et al., 2007), o que determina impacto negativo significativo, na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares (Hafkamp-de et al 2013).

Sabe-se que a sibilância precoce predispõem à asma durante a adolescência e fase adulta (Matricardi et al., 2008), sendo principal doença crônica, com graves consequências para toda a vida (Akinkami et al, 2011).

Há reconhecida complexidade no diagnóstico de asma em crianças menores, sendo sua abordagem, geralmente, realizada por intermédio de sintomas de sibilância, pois a asma vem associada com hiper-responsividade brônquica (Bacharier et al., 2008). Observa-se ainda que os sintomas de sibilos possam ser confundidos com outras doenças sibilantes, o que é muito frequente na faixa etária de menores que 04 anos (Saldanha & Botelho, 2010).

Dados do Ministério da Saúde mostraram que na Bahia, durante o ano de 2009, as doenças respiratórias foram responsáveis por 45, 49% das internações em crianças de 1 a 4 anos (Datusus, 2013), sendo que a sibilância foi um dos sintomas presente (Cunha

et al., 2010).

O Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL) e o International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), através de um questionário validado e padronizado, têm demonstrado a prevalência, frequência, gravidade e outras características de sibilâncias em lactentes na América Latina e Europa mais precisamente em menores de 1 ano de vida (Mallol J, 2010; García-Marcos, 2006).

A prevalência de sibilância na infância e fatores de risco associados foram estudados em vários países (García-Marcos et al, 2010). No entanto, os pais/responsáveis foram entrevistados, durante as visitas nas unidades básicas de saúde ou em clínicas pediátricas, especialmente, para a imunização de rotina ou durante campanhas de vacinação. Portanto, estes dados, de alguma forma dependem do comportamento da família, em busca da assistência à saúde, apesar desta ser considerada como medida preventiva.

Estudos demonstram uma alta prevalência e incidência de episódios de sibilância, nos primeiros anos de vida, existindo variados subgrupos, que expressam diferentes respostas inflamatórias a uma variedade de agentes desencadeadores, tais como influência alérgica, antecedentes obstétricos, exposição precoce a determinados alérgenos e exposição ambiental (Pellegrini-Belinchón et al., 2012).

Alguns autores sugerem que o aumento na sensibilização a alérgenos seja responsável pela epidemia de doenças sibilantes. Embora a sensibilização possa ocorrer em qualquer idade, consideram-se os primeiros anos de vida, como o período crítico para a ocorrência de sensibilização primária (Matricardi et al.; 2008).

No Brasil, relato de chiado, durante os últimos 12 meses, foi apresentado por 24,6% dos adolescentes com idade entre 13 e 14 anos. (Jardim & Nascimento, 2007) Já

nos menores de 12 meses, a prevalência de chiado foi de 45%, sendo que 23% apresentaram três ou mais episódios (Chong Neto et al., 2007). Salvador está entre as cidades brasileiras com prevalência mais alta de sintomas relacionados asma entre adolescentes (SOLÉ et al., 2006).

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1. Sibilância e asma na infância

Em crianças menores de 05 anos com sibilância, pode-se suspeitar de asma, mas existem outros sintomas, como dispneia, dor no peito, episódios de tosse durante o sono (Akinbami et al., 2011; Global Initiative for Asthma-GINA, 2009). No entanto, as manifestações da asma podem ser confundidas com outras infecções respiratórias virais, o que dificulta estabelecer o diagnóstico da asma na infância (Dijk et al., 2013). Também, sibilância e tosse são sintomas comuns em crianças que não têm asma, particularmente em menores de 03 anos (GINA, 2009).

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por obstrução reversível, hiper-responsividade brônquica à diversos estímulos, sendo comum na infância (Martinez & Vercelli, 2013). É considerado um problema de saúde pública, com morbidade e mortalidade ainda elevadas (Mallol J, et al. 2005; Akinbami et al., 2011; Sousa et al., 2012).

A prevalência de asma em crianças menores de 05 anos tem sido pouco estudada pela dificuldade em se estabelecer o diagnóstico da doença nesta faixa etária, que, normalmente, é realizado através de avaliação clínica (Chong Neto et al., 2007), histórico familiar, padrões de sintomas e achados físicos (GINA, 2012). Uma outra dificuldade é o relato da identificação dos sintomas da asma pelos pais ou responsáveis (GINA, 2009).

Embora o aumento da prevalência de asma possa ter-se iniciado na década de quarenta do século vinte, tornou-se mais intenso nas duas a três últimas, observando-se este aumento, principalmente, em países industrializados. Suas causas não são definidas, mas têm sido atribuídas às exposições a fatores ambientais e estilo de vida, tais como aqueles associados com os processos de urbanização (Cunha et al., 2010).

De acordo com estudos realizados em 20 regiões do mundo agrupadas

conforme a geografia, política, raça e epidemiologia da asma, usando-se diversas metodologias verificou-se que a prevalência de asma na América do Sul foi de 9,9% (Masoli et al., 2004). Em outro estudo, em 17 centros na América Latina e Europa demonstrou que o número de crianças asmáticas no primeiro ano de vida, diagnosticadas por médico foi 8,5% (Mallol J et al., 2010).

Estudos internacionais e nacionais padronizados, como o International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) e o European Community Respiratory Health Survey (ECHRS) sobre prevalência de asma em crianças e adultos têm utilizado questionários escritos de sintomas de asma, com base no sintoma de sibilos nos últimos 12 meses. Estes têm demonstrado boa sensibilidade e especificidade para a hiper-responsividade brônquica e o diagnóstico de asma em crianças e adultos (Masoli et al., 2004).

Em pesquisas realizadas nos Estados Unidos baseados em dados da National Health Interview Survey (NHIS) a prevalência de asma foi de 8,2% que afeta 24,6 milhões de pessoas naquele país, sendo 17,5 milhões de adultos e 7,1 milhões de crianças com idade entre 0-17 anos. Quando comparado ao sexo, os meninos têm uma maior prevalência (11,3%) do que as meninas (7,9%). A pesquisa também evidenciou que a utilização dos serviços de saúde é maior entre crianças de 0-4 anos em decorrência da asma (Akinbami et al., 2011).

Por outro lado, em São Paulo, um estudo transversal, de base populacional, fundamentado nos dados do Inquérito de Saúde no Município de 2008 a 2009, em crianças e adolescentes de 0 a 20 anos incompletos, a prevalência de asma foi de 9,1%. Nestes a alergia e a rinite apresentaram-se como importantes fatores associados à asma, além do número de cômodos do domicílio (Sousa et al., 2012). Entretanto, em Cuiabá, estudo transversal em lactentes entre 12 e 15 meses, pais ou responsáveis foram entrevistados nas unidades básicas de saúde ou em visitas domiciliares, utilizando questionário padronizado, identificou que entre os lactentes sibilantes, 54,1% apresentaram episódios de sibilância ocasional e 45,9% sibilância recorrente (Moraes et al.; 2013).

Observam-se diferenças nas taxas de sibilância em diferentes centros, pois em

crianças de países em desenvolvimento, foram identificadas taxas de sibilância recorrente superiores às das dos países desenvolvidos (Mallol J et al., 2010); assim como uma variação dos fatores associados à sibilância recorrente, mesmo com a aplicação de instrumento padronizado (Chong Neto & Rosário, 2009). Possivelmente fatores genéticos, socioeconômicos, demográficos, culturais, ambientais possam contribuir para as diferentes ocorrências (Mallol J et al., 2010; Garcia-Marcos et al., 2010; Venero-Fernández et al., 2013; Moraes et al.; 2013).

A prevalência de asma em Salvador, demonstrada em estudo de corte transversal em crianças de 4-11 anos, foi de 22,6% (Cunha et al., 2010), semelhante a outro estudo, ocorrendo um decréscimo nas taxas com o aumento da idade (Matricardi et al.; 2008). De acordo com a faixa etária, existem diferentes fenótipos para a sibilância (Moraes et al.; 2013), que pode ser sibilância transitória precoce, início durante os primeiros 3 anos de vida, sem sintomas aos 6 anos, sibilância persistente, durante os primeiros 3 anos de vida, que continua até 6 anos, e o sibilância de início tardio com desenvolvimento entre 3 e 6 anos (Dijk et al., 2013).

Os custos dos serviços de saúde para a assistência aos lactentes sibilantes, são considerados elevados, devido à utilização nas emergências e hospitalizações (Prietsch et al., 2006; Mallol J et al., 2010), além causarem muitas preocupações para seus pais e responsáveis, principalmente, quando a sibilância é recorrente (Garcia-Marcos et al., 2010; Pellegrini-Belinchón et al., 2012).

IV.2. Fatores de risco associados ao desenvolvimento da sibilância/ asma

A sibilância recorrente é considerada multicausal e pode estar associada a fatores demográficos, socioeconômicos, genéticos, gestacionais, nutricionais, ambientais e outros (Prietsch et al., 2006). Por outro lado, os fatores de risco para as infecções sibilantes diferem da asma e variam com a idade da criança (Wright, 2002).

Os fatores associados à asma são resultantes da interação gene-ambiente (Dijk et al., 2013), assim como na sibilância recorrente, pois quando os pais são asmáticos e os lactentes são expostos à fumaça do cigarro, aumentam o risco do desenvolvimento da

asma e o aparecimento precoce das doenças respiratórias (Chong Neto & Rosário, 2009; GINA, 2012).

Alguns autores sugerem que o aumento na sensibilização a alérgenos seja responsável pela epidemia de doenças sibilantes. Embora a sensibilização possa ocorrer em qualquer idade, consideram-se os primeiros anos de vida como o período crítico para a ocorrência de sensibilização primária. A probabilidade de que a exposição à alérgenos resulte em um processo de sensibilização depende do nível de susceptibilidade, da concentração, da exposição e do grau de exposição (Matricardi et al.; 2008). No entanto, as alterações na maturação do sistema imune, pode influenciar a susceptibilidade do paciente (Guerra et al., 2004).

História familiar de asma em mãe, nos irmãos, assim como a rinite nos irmãos, eczema, primeiro episódio de resfriado nos primeiros 3 meses de vida, umidade, mofo, sexo masculino, baixo peso ao nascer, presença de irmãos, fumantes em casa, amamentação exclusiva menor que três meses, presença de alguns animais domésticos são considerados fatores de risco para a sibilância recorrente (Prietsch et al., 2006; Garcia-Marcos et al., 2010; Pellegrini-Belinchón et al., 2012; Venero-Fernández et al., 2013). É ressaltada a atenção sobre a frequência em creche, devido ao contato com outras crianças, apresentando facilidade em adquirir infecções virais, que se manifestam com sibilância e outros sintomas respiratórios (Venero-Fernández et al., 2013).

Para muitas crianças, a sibilância precoce está predominantemente, ligada à infecção viral, especialmente, o rinovírus, vírus sincicial respiratório, bocavírus e metapneumovírus (GINA, 2009), assim como os vírus associados à asma (Papadopoulos et al., 2007).

IV.3. Fatores de proteção associados a sibilância

No entanto, estudos evidenciam que tanto a frequência em creche, como a exposição a outros lactentes, durante os primeiros meses de vida, funcionam como fatores de proteção para asma ou sibilância recorrente aos 6 anos (Martinez, 2002; Chong Neto & Rosário, 2009).

A presença de animais domésticos, durante a gestação e logo após o nascimento, pode ser considerada um fator de proteção para a sibilância precoce, pois crianças expostas a um ou mais cães dentro do domicílio após o nascimento apresentam menor frequência de sibilância (Chong Neto & Rosário, 2009).

V. METODOLOGIA DO ESTUDO

V.1. Casuística

V.1.1. População de referência

A amostra foi composta por crianças com idade inferior a 04 anos.

V.1.2. Características da população de estudo

As crianças moravam nos bairros de Alto das Pombas, Federação, Garcia e Nordeste de Amaralina.

Zona urbana, geograficamente delimitada, situada na cidade de Salvador, capital do estado da Bahia, localizada na região Nordeste do Brasil. A área selecionada faz parte de uma região administrativa da saúde, o Distrito Sanitário Barra / Rio Vermelho (HDBRV), subordinada à Secretária Municipal de Salvador.

V.1.3. Critérios de inclusão

Crianças com idade inferior a 4 anos, residentes nas zonas delimitadas para o estudo.

V.1.4. Critérios de exclusão

Crianças com diagnóstico de imundeficiência, fibrose cística, cardiopatia, doenças neuro-musculares ou doença pulmonar crônica a exceção de asma e crianças filhas de mulheres infectadas pelo HIV sem exames que afastassem a possibilidade de infecção vertical pelo HIV.

V.1.5. Período de inclusão

Entre Março/2006 e Agosto/2007.

V.1.6. Técnica de amostragem

Visitas domiciliares em sequência consecutiva nos endereços que integravam a área geograficamente delimitada para a realização do estudo.

V.2. MATERIAL E MÉTODO

V.2.1. Desenho do estudo

Estudo de base populacional, tipo corte transversal.

V.2.2. Classificação das variáveis

Variáveis dependentes: sibilância nos últimos 12 meses e asma diagnosticada pelo médico.

Variáveis independentes: idade, peso ao nascer, frequência à creche, outra criança < 5 anos na mesma casa, número de pessoas no quarto da criança \geq a 4, mofo em casa, fumo em casa ou durante a gravidez, rinite, asma, bronquite, eczema na mãe, no pai ou nos irmãos.

V.2.3. Variáveis de confusão

Peso ao nascer, frequência à creche, outra criança < 5 anos na mesma casa, número de pessoas no quarto da criança \geq a 4, mofo em casa, fumo em casa ou durante a gravidez, rinite, asma, bronquite, eczema na mãe, no pai ou nos irmãos.

V.2.4. Coleta de dados

Visitas domiciliares, quando pais ou responsáveis foram entrevistados, através de um questionário padronizado pelos estudantes do curso de graduação em medicina,

acompanhados pelos agentes comunitários de saúde integrantes do Programa de Saúde da Família em cada comunidade.

Os dados foram digitados no programa EPI INFO 7.0 e analisados no programa STATA versão 11.0.

As definições utilizadas para sibilância foram: ocasional ≤ 2 episódios por ano, recorrente ≥ 3 episódios por ano e recorrente grave > 6 episódios por ano. (García-Marcos et al, 2010)

Baixo peso ao nascer foi considerado $< 2,500\text{gr}$.

Número de pessoas no quarto da criança ≤ 3 ou ≥ 4 . (Cardoso et al., 2004)

V.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

V.3.1. Análise exploratória dos dados

Apresentação das frequências relativas e absolutas das variáveis dependentes e independentes.

V.3.2. Estatística Inferencial

Razão de prevalência, Análise bivariada e multivariada, Regressão de Pearson.

V.3.3. Cálculo do tamanho amostral

Em 2006 residiam no Distrito Barra / Rio Vermelho, 29.582 crianças menores de 5 anos de idade, o que correspondia a 8,5% do total de 346.756 moradores sendo 2.156 o número de crianças menores de 5 anos nas quatro comunidades integrantes desse estudo.

Foram visitadas 1.549 crianças, o que corresponde a cerca de 76% das crianças cadastradas.

V.3.5. Controle para variáveis de confusão

Análise multivariada.

V.4. QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia.

VI. ARTIGO

ARTIGO 1

“Prevalence and risk factors for wheezing in Salvador, Brazil: a population-based study” **European Respiratory Journal** [submetido, vide Normas de Publicação no ANEXO 4 e comprovante de envio no ANEXO 5].

Fator de impacto (2012): 6.355

Prevalence and risk factors for wheezing in Salvador, Brazil: a population-based study

G.G. Reis*, V.M. Miranda#, M.-R. A. Cardoso¶, D. Solé†, A. Barral‡ and C.M. Nascimento-Carvalho*,#

*Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil.

#Department of Paediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil.

¶Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, São Paulo University, São Paulo, Brazil.

†Division of Allergy, Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Paediatrics, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

‡Pathology Department, Federal University of Bahia School of Medicine and Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil.

Correspondence: C.M. Nascimento-Carvalho, Rua Prof. Aristides Novis, 105/1201B, Salvador, Bahia, Brazil, CEP 40210-630.

Tel + 55 71 32357869

Fax + 55 71 33320725

E-mail: nascimentocarvalho@hotmail.com

Take home message:

One third of under-4 years had ever wheezed; mother's atopic disease predisposes to recurrent wheezing and asthma.

ABSTRACT

We sought to estimate the prevalence of wheezing in children and to assess potential risk factors.

This was a cross-sectional analysis of a population-based cohort study. The sample comprised children aged <4years living in Salvador, Brazil. Data were collected via home visits when the parents/guardians were interviewed. Data were recorded on standardized forms.

Of 1,534 children, mean and median age were 21 ± 14 and 20months, respectively (minimum 3days; maximum 47months; 6.1% <2months); 780(50.5%) were males and 501(32.7%; 95% CI:30%-35%) reported wheezing in the last 12 months. Among wheezers, 321 (64.1%) had occasional wheezing. Overall, 180(12%;95%CI:10%-14%) had recurrent wheezing and 157(10.2%;95%CI:8.8%-11.9%) asthma. For children in the first, second, third, and fourth year of life wheezing was reported in 23%, 41%, 34%, and 37%, respectively. Mother atopic disease was independently associated with recurrent wheezing ($_{Adj}PR[95\% CI]:1.54[1.12-2.11]$) and asthma ($_{Adj}PR[95\% CI]:1.54[1.10-2.16]$). Smoker at home ($_{Adj}PR[95\% CI]:1.34[1.07-1.67]$) and low birth weight ($_{Adj}PR[95\% CI]:1.38[1.05-1.81]$) were independently associated with occasional wheezing.

One third of under-4 years reported wheezing; history of mother's atopic disease was an independent risk factor for recurrent wheezing and asthma; smoker at home and low birth weight were independent risk factors for occasional wheezing.

Wheezing is one of the commonest causes of visit to emergency rooms or primary healthcare settings among children in different continents [1]. It is also a frequent cause of hospital admission, particularly during the first years of life [2]. Recurrent wheezing imposes a high economical cost to the healthcare system [3] and negatively impacts upon the quality of life of patients and their families [4]. Wheezing early in life has been found to predispose to asthma in adolescence and adulthood [5], being asthma a leading chronic illness with severe consequences for the whole life [6].

The prevalence of childhood wheezing and associated risk factors has been investigated in several countries[7]. However, parents/guardians were mostly interviewed during visits to primary healthcare units or well baby clinics, especially for scheduled immunization or during vaccine campaigns. Therefore, those data somehow depend on the family's behaviour in seeking healthcare assistance despite being this search for preventive measure. Herein, we aimed to estimate the prevalence of wheezing in children aged less than four years in the community and to assess potential risk factors in the city of Salvador, Northeast Brazil.

METHODS

This was a cross-sectional analysis of a population-based cohort study. The sample comprised children younger than 4 years living in four neighbourhoods in the city of Salvador, Northeast Brazil, a tropical region. According to the Local Council's Department of Health in Salvador, there were 2,156 children in this age group living in the study area [8]. Those neighbourhoods are around the Federal University of Bahia campus and residents well represent the rest of the population living in the city of Salvador. Data collection was performed via home visits when the parents/guardians were interviewed by trained medical/pharmacy students. Data were recorded on

standardized forms which were entered into EPI INFO and analyzed by using STATA version 11.0.

Prevalence and the respective 95% Confidence Interval (95%CI) were estimated. The questions "Has your child had wheezing or whistling in the chest in the last 12 months?" and "Has your child ever been diagnosed with asthma by-a-doctor?" were employed. Definitions used were: occasional wheezing (≤ 2 episodes per year), recurrent wheezing (≥ 3 episodes per year), severe recurrent wheezing (> 6 episodes per year) [7]. Potential risk factors were assessed and the frequency was calculated. Low birth weight was considered $< 2,500$ gr. Number of people in the child's bedroom was dichotomized as ≤ 3 or ≥ 4 [9]. Bivariate and multivariate analyzes, using Poisson regression models, with robust variance, were performed to identify possible associations between wheezing and report of asthma diagnosed by physician with independent variables. Two criteria were used to select variables for the final model: first, p -value ≤ 0.05 in the bivariate analysis and, second, a clear change (10% or more) in the estimates of the effects of the exposures produced by the other variables not selected in the first step of the analysis. The study was approved by the Federal University of Bahia Ethics Committee.

RESULTS

Of 1,549 evaluated children, 15 (1%) were excluded (1 reported neurological illness, 2 refused to give informed consent, 12 did not inform about wheezing). Therefore, the study group comprised 1,534 children which lived in the following neighbourhoods: Alto das Pombas ($n=521$; 34.0%), Nordeste de Amaralina ($n=390$; 25.4%), Federação ($n=380$; 24.8%) and Garcia ($n=243$; 15.8%). Informant was the mother (76.9%), grandmother (9.3%), father (6.6%) or other family member (7.2%). There were 780 (50.5%) males, the mean age was 21 ± 14 months, median age was 20 months,

minimum 3 days and maximum 47 months, and 6.1% were younger than 2 months. Wheezing in the last 12 months was reported for 501 (32.7%; 95% CI: 30%-35%) children, mean number of episodes 3 ± 3 (median 2, variation 1-24). Among wheezers, 321 (64.1%) had occasional wheezing, 126 (25.1%) had recurrent wheezing and 54 (10.8%) had severe recurrent wheezing. Overall, 180 (12%; 95% CI: 10%-14%) reported recurrent wheezing. Table 1 shows the prevalence of wheezing by age strata. Overall, children with report of wheezing in the last 12 months were older on recruitment than those without it (23.5 ± 13.1 versus 20.2 ± 14.6 months, $p < 0.001$). Report of asthma diagnosed by physician was informed for 157 (10.2%; 95%CI: 8.8%-11.9%) children, who were older than non-asthmatic individuals (26 ± 13 months versus 21 ± 14 months; $p < 0.001$). Table 2 depicts the overall frequency of potential risk factors. Altogether, rhinitis or asthma or bronchitis or eczema was reported for mothers (17.5%), fathers (13.1%) and other siblings (13.8%). Smoker at home, irrespective of who smoked, was reported for 21.8% (331/1515) households. The comparison of potential risk factor is presented in Tables 3a and 3b.

DISCUSSION

This study, undertaken in a tropical region of South America, shows that one third of children under-4 years among those living in the area have wheezed at least once in the last 12 months. The prevalence of wheezing ever was quite similar to the results reported in Tucson (USA) for those aged under-3 years (34%) [10] as well as to the results reported from the cities of Zwolle, in the Netherlands (28.5%) [11] and Salamanca in Spain (32.3%) [12], both estimated among infants during the first year of life. On the contrary, such prevalence was lower than those reported in other studies from other cities in Brazil and from Havana in Cuba, which ranged from 43% to 45.4%

for children attending polyclinics or primary health care centre from 12 to 15 months of age [13-15]. Likewise, the reported prevalence of wheezing ever was 45.2% in a international study performed in 17 centres in Latin America and Europe when infants aged 12-15 months had their caregivers interviewed at primary care health clinics [2]. Interestingly, by observing the prevalence of wheezing in the last 12 months stratified by age on recruitment, we can notice that the prevalence peaked up to 41% for those during the second year of life (Table 1). That is, by employing the question about ever wheezing during the past 12 months for children aged between 12 and 15 months, there is an overestimation for wheezing during the past 12 months.

Overall, 12% had recurrent wheezing in the last 12 months and 10.2% had asthma diagnosed by a doctor. By stratifying the prevalence of recurrent wheezing by age on recruitment, it is possible to observe that the prevalence is stable for those over the second, third and fourth year of life (Table 1). This result is also similar to the result found in The Netherlands (14.5%) when parents or caregivers of 13-month-old infants brought their babies for measles-mumps-rubella-vaccine and were interviewed [11]. Again, this finding was much lower (about half) than those reported in other studies when caregivers of children aged between 12 and 15 months were interviewed (range: 20.0%-24.8%) [2;13-15]. Therefore, methodological differences may explain those different findings. On the other hand, the estimated prevalence of physician-diagnosed asthma herein was close to data reported from European and Latin American centres (8.5%) [2], as well as to data from studies in other cities (Curitiba [10.9%] [13] and São Paulo [9.1%] [16]) in Brazil.

Wheezers and asthmatic children were older than non-wheezers or non-asthmatic ones, respectively. This finding may be attributable to the limitation of under-4 years of age in the inclusion criteria of this investigation. Indeed, the incidence of wheezing declines

with age during childhood [5]. However, different patterns of wheezing (transient, nonatopic, and atopy-associated asthma) can occur early in childhood [17], leading to an increasing prevalence of wheezing during early life.

Different independent risk factors were identified for occasional wheezing (smoker at home and low birth weight) and for recurrent wheezing (mother's atopic disease) (Table 3b). Curiously, the risk factor found for recurrent wheezing was also identified for asthma (Table 3a). These findings are in agreement with the understanding that wheezing disorders comprise a heterogeneous group of conditions that begin in childhood in most cases [18]. Moreover, asthma has a strong genetic component [18]. History of maternal asthma has been previously identified as an independent predisposing factor towards recurrent wheezing [12, 20]. Although most asthma starts early in life, no valid test is able to identify asthma in that age period [19]. Based on the aforementioned findings, it is possible to infer that recurrent wheezing (3 or more wheezing episodes) along with mother's atopic disease may be a surrogate clinical clue for the early distinction of asthmatic children among early wheezers.

CONCLUSIONS

One third of under-4 years reported wheezing; history of mother atopic disease was an independent risk factor for recurrent wheezing and for asthma; presence of smoker at home and low birth weight were independent risk factors for occasional wheezing.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the medical and pharmacy students from PNEUMOPAC-Incidence study group for their cooperation in interviewing the parents/guardians, all from Federal University of Bahia: D.A. Silva, D.M. Costa, D.D. Bispo, F.B. Silveira, F.D. Leite, F.R. Medeiros, G.S. Lobo, H.F. Souza, I.M. Blanco, J.C. Jesus, J.C. Leal,

K.T. Bispo, L.F. Silva, L.B. Costa Jr, M.C. Campello, M.R. Carvalho, M.F. Lima, S.A. Brito, T.P. Barreto, U.S. Dias Jr.

SUPPORT STATEMENT

This study was supported by the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq), grant number 303398/2005-1. MRA Cardoso, D Solé, A Barral and CM Nascimento-Carvalho are investigators from the CNPq.

REFERENCES

1. Bisgaard H, Szefler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 723-728.
2. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, the EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010; 65: 1004-1009.
3. de Jong BM, van der Ent CK, van Putte Katier N, van der Zalm MM, Verheij TJ, Kimpen JL, Numans ME, Uiterwaal CS, WHISTLER Study Group. Determinants of health care utilization for respiratory symptoms in the first year of life. *Med Care* 2007; 45: 746-752.
4. Hafkamp-de Groen E, Mohangoo AD, Landgraf JM, de Jongste JC, Duijts L, Moll HA, Jaddoe VW, Hofman A, Raat H. The impact of preschool wheezing patterns on health-related quality of life at age 4 years. *Eur Respir J* 2013; 41: 952-959. Doi: 10.1183/09031936.00015712.
5. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, Lau S. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008; 32: 585-592.

6. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, Liu X. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief* 2012 May;(94): 1-8.
7. García-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PLP, and the EISL group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 878-888.
8. Local Council's Department of Health in Salvador. Health information, 2006. www.tabnet.saude.salvador.ba.gov.br/tabcgi.exe?tabpop/populacao.def. Date last accessed: February 9 2006.
9. Cardoso M-R A, Cousens SN, Siqueira LF, Alves FM, D'Angelo LA. Crowding: risk factor or protective factor for lower respiratory disease in young children? *BMC Public Health* 2004; 4: 19.
10. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 193-197.
11. Visser CA, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 149-156. Doi: 10.1002/ppul.21161.
12. Pellegrini-Belinchón J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martín B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Study of wheezing and its risk factor in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain, The EISL Study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 164-171. Doi: 10.1016/j.aller.2011.03.014.
13. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 357-362.

14. Medeiros D, Silva AR, Rizzo JÂ, Sarinho E, Mallol J, Solé D. Prevalence of wheezing and associated risk factors among infants in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2011; 27: 1551-1559.
15. Venero-Fernández SJ, Suárez-Medina R, Mora-Faife EC, García-García G, Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, Abreu-Suárez G, González-Valdez J, Fabró-Ortiz DD, Fundora-Hernández H, Venn A, Britton J, Fogarty AW; Historia Natural de la Sibilancia en Cuba/National History of Wheezing in Cuba Study Group. Risk factors for wheezing in infants born in Cuba. *QJM* 2013; 106: 1023-1029. Doi: 10.1093/qjmed/hct143.
16. Sousa CA, César CL, Barros MB, Carandina L, Goldbaum M, Pereira JC. Prevalence of asthma and risk factors associated: population based study in São Paulo, Southeastern Brazil, 2008-2009. *Rev Saude Publica* 2012; 46: 825-833.
17. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109 (2 Suppl): 362-367.
18. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013; 382: 1360-1372. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)61536-6.
19. Dijk FN, de Jongste JC, Postma DS, Koppelman GH. Genetics of onset of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 193-202. Doi: 10.1097/ACI.0b013e32835eb707.
20. Prietsch SO, Fischer GB, César JA, Cervo PV, Sangaletti LL, Wietzycoski CR, Zacca D, dos Santos FM. Risk factors for recurrent wheezing in children under 13 years old in the South of Brazil. *Rev Panam Salud Pub* 2006; 20: 331-337.

TABLE 1 Prevalence and number of episodes of wheezing by age strata.

Year of life	N	Wheezing in the last 12 months	Number of episodes			recruitment on
			Mean \pm SD	Median	(p _{25th} - p _{75th})	
Wheezing						
Severe	Recurrent	Occasional	recurrent			
First	513 (34%)	119 (23%)	2 \pm 3	1 (1 - 2)	94 (18%)	17 (3%)
Second	386 (25%)	159 (41%)	3 \pm 3	2 (1 - 3)	101 (26%)	42 (11%)
Third	340 (22%)	115 (34%)	4 \pm 4	2 (1 - 4)	64 (19%)	35 (10%)
Fourth	295 (19%)	108 (37%)	3 \pm 3	2 (1 - 1)	62 (21%)	32 (11%)
Total number of children: 1,534						

TABLE 2 Overall frequency of potential risk factor for wheezing

Potential risk factors	Frequency
Mother's disease (n=1506)	
Rhinitis	159 (10.6%)
Asthma	77 (5.1%)
Bronchitis	21 (1.4%)
Eczema	6 (0.4%)
Father's disease (n=1421)	
Rhinitis	109 (7.7%)
Asthma	55 (3.9%)
Bronchitis	20 (1.4%)
Eczema	2 (0.1%)
Siblings' disease (n=1224)	
Rhinitis	70 (5.7%)
Asthma	67 (5.5%)
Bronchitis	30 (2.5%)
Eczema	2 (0.2%)
Low birth weight* (n=1468)	161 (11%)
Day care centre attendance	283 (18.4%)
Other child <5-years-old at home	474 (30.9%)
Number of people in the child's bedroom \geq 4	360 (23.5%)
Mold at home (n=1531)	628 (41%)
Smoking	
Mother (n=1525)	121 (7.9%)
Other person at home (n=1518)	272 (17.9%)
Mother during pregnancy (n=1524)	103 (6.8%)

*Low birth weight < 2,500gr

TABLE 3 Comparison of potential risk factors for wheezing; occasional wheezing; recurrent wheezing; and asthma
 TABLE 3a Potential risk factors for wheezing in the last 12 months and for asthma

Characteristics*	Wheezing in the last 12 months		Analysis		Asthma		Analysis	
	Yes (n=501)	No (n=1033)	Adj PR (95% CI)	Yes (n=157)	No (n=1377)	Adj PR (95% CI)	Yes (n=157)	No (n=1377)
Age at recruitment	119 (24)	394 (38)	1	29 (19)	484 (35)	1	29 (19)	484 (35)
1 st year of life	159 (32)	227 (22)	1.94 (1.58-2.37)	43 (27)	343 (25)	2.05 (1.30-3.24)	43 (27)	343 (25)
2 nd year of life	115 (23)	225 (22)	1.50 (1.20-1.89)	43 (27)	297 (22)	2.24 (1.42-3.54)	43 (27)	297 (22)
3 rd year of life	108 (21)	187 (18)	1.58 (1.26-1.99)	42 (27)	253 (18)	2.40 (1.51-3.82)	42 (27)	253 (18)
4 th year of life	95/487 (20)	168/1019 (17)	1.18 (0.98-1.41)	38/156 (24)	225/1350 (17)	1.54 (1.10-2.16)	38/156 (24)	225/1350 (17)
Mother's atopic disease*	135/492 (27)	196/1023 (19)	1.29 (1.10-1.52)	46/157 (29)	285/1358 (21)	1.31 (0.93-1.84)	46/157 (29)	285/1358 (21)
Smoker at home*	63/479 (13)	98/989 (10)	1.26 (1.02-1.56)	21/151 (14)	140/1317 (11)	1.31 (0.86-2.02)	21/151 (14)	140/1317 (11)
Low birth weight*	137/499 (27)	223/1033 (22)	1.17 (0.99-1.38)	51/157 (32)	309/1375 (22)	1.53 (1.10-2.11)	51/157 (32)	309/1375 (22)
≥ 4 people in the child's bedroom*	Results in n (%)	Results in n (%)	Adj PR: Adjusted Prevalence Ratio	Results in n (%)	Results in n (%)	Adj PR: Adjusted Prevalence Ratio	Results in n (%)	Results in n (%)
	95% CI: 95% Confidence Interval	95% CI: 95% Confidence Interval		95% CI: 95% Confidence Interval	95% CI: 95% Confidence Interval		95% CI: 95% Confidence Interval	95% CI: 95% Confidence Interval
	*Different denominators due to missing data							

Wheezing in the last 12 months		Recurrent wheezing in the last 12 months		Analysis	
No (n=1033)	AdjPR (95% CI)	Yes (n=180)	No (n=1033)	AdjPR (95% CI)	
394 (38)	1	25 (14)	394 (38)	1	
227 (22)	1.73 (1.35-2.23)	58 (32)	227 (22)	3.89 (2.44-6.20)	
225 (22)	1.21 (0.90-1.63)	51 (28)	225 (22)	3.17 (1.95-5.13)	
187 (18)	1.34 (1.00-1.79)	46 (26)	187 (18)	3.14 (1.91-5.15)	
168/1019 (16)	1.05 (0.81-1.36)	44/174 (25)	168/1019 (17)	1.54 (1.12-2.11)	
196/1023 (19)	1.34 (1.07-1.67)	50/178 (28)	196/1023 (19)	1.35 (0.98-1.85)	
98/989 (10)	1.38 (1.05-1.81)	19/169 (11)	98/989 (10)	1.13 (0.73-1.74)	
223/1033 (22)	1.15 (0.92-1.44)	54/180 (30)	223/1033 (22)	1.29 (0.95-1.75)	

Additional or recurrent wheezing in the last 12 months

VII. RESULTADOS

Das 1.549 crianças avaliadas, 15 (1%) foram excluídas (1 presença de doença neurológica, 2 em função de recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e 12 não responderam a pergunta sobre a ocorrência de sibilos nos últimos 12 meses. Portanto, o grupo de estudo compreendeu 1.534 crianças, moradoras dos bairros Alto das Pombas (n=521; 34,0%), Nordeste de Amaralina (n= 390; 25,4%), Federação (n= 380; 24,8%) e Garcia (n=243; 15,8%). Foram informantes a mãe (76,9%), avó (9,3%), o pai (6,6%) ou outro membro da família (7,3%). Havia 780 (50,5%) meninos, a média de idade foi 21 ± 14 meses, mediana 20 meses, mínimo 3 dias e máximo 47 meses, sendo que 6,1% eram menores de 2 meses.

Sibilância nos últimos 12 meses foi relatado para 501(32,7%; IC95%: 30%-35%) das crianças, número médio de episódios no mesmo período foi 3 ± 3 (mediana 2, variação 1 a 24). Entre os sibilantes, 321 (64,1%) apresentaram sibilância ocasional, 126 (25,1%) sibilância recorrente e 54 (10,8%) sibilância recorrente grave. No geral, 180 (12%; IC 95%: 10%-14%) relataram chiado recorrente. A Tabela 1 apresenta a prevalência e os números das crianças que sibilaram por faixa etária.

Em geral, as crianças com relato de sibilância nos últimos 12 meses, eram mais velhas no recrutamento do que quando apresentaram o episódio de sibilância ($23,5 \pm 13,1$; $20,2 \pm 14,6$ meses, $p < 0.001$). O relato de asma diagnosticada pelo médico foi informado para 157 (10,2%) das crianças, que foi maior do que os indivíduos não-asmáticos (26 ± 13 meses; 21 ± 14 meses; $p < 0.001$). A Tabela 2 demonstra a frequência e os potenciais fatores de risco para sibilância.

No total, rinite, asma, bronquite e eczema foram relatados para mãe (17,5%), pai (13,1%) e irmãos (13,8%). Os fumantes em casa, independentemente, de quem

fumava, foram relatados para 21,8% (331/1515) das famílias. A comparação dos potenciais fatores de risco para a sibilância é apresentada na Tabela 3a e 3b.

Tabela 1. Prevalência e número de episódios de sibilância por faixa etária

Ano de vida	N	Sibilância nos últimos 12 meses	Número de episódios			Sibilância	
			Média ± DP	Mediana (p25 - p75)	Ocasional		Recorrente
Primeiro	513 (34%)	119 (23%)	2 ± 3	1 (1 - 2)	94 (18%)	17 (3%)	8 (2%)
Segundo	386 (25%)	159 (41%)	3 ± 3	2 (1 - 3)	101 (26%)	42 (11%)	16 (4%)
Tercero	340 (22%)	115 (34%)	4 ± 4	2 (1 - 4)	64 (19%)	35 (10%)	16 (5%)
Quarto	295 (19%)	108 (37%)	3 ± 3	2 (1 - 1)	62 (21%)	32 (11%)	14 (5%)

Total do número de crianças: 1.534

Tabela 2. Frequência dos potenciais fatores de risco para sibilância

Potencial fator de risco	Frequência
História pregressa na mãe (n=1506)	
Rinite	159 (10.6%)
Asma	77 (5.1%)
Bronquite	21 (1.4%)
Eczema	6 (0.4%)
Doença no pai (n=1421)	
Rinite	109 (7.7%)
Asma	55 (3.9%)
Bronquite	20 (1.4%)
Eczema	2 (0.1%)
Doença no irmão (n=1224)	
Rinite	70 (5.7%)
Asma	67 (5.5%)
Bronquite	30 (2.5%)
Eczema	2 (0.2%)
Baixo peso ao nascer* (n=1468)	161 (11%)
Frequência em creche	283 (18.4%)
Outra criança <5 anos de idade em casa	474 (30.9%)
Número de pessoa no quarto da criança ≥ 4	360 (23.5%)
Mofa em casa (n=1531)	628 (41%)
Fumo	
Mãe (n=1525)	121 (7.9%)
Outra pessoa em casa (n=1518)	272 (17.9%)
Mãe durante gravidez (n=1524)	103 (6.8%)

*Baixo peso ao nascer < 2.500gr

Tabela 3. Comparação dos potenciais fatores de risco para sibilância, sibilância ocasional, sibilância recorrente, e asma
Tabela 3a. Potencial fator de risco para sibilância nos últimos 12 meses e asma

Características*	Sibilância nos últimos 12 meses			Asma		
	Sim (n=501)	Não (n=1033)	AjRP (95% IC)	Sim (n=157)	Não (n=1377)	AjRP(95% IC)
Idade recrutamento	119 (24)	394 (38)	1	29 (19)	484 (35)	1
1º ano de vida	159 (32)	227 (22)	1.94 (1.58-2.37)	43 (27)	343 (25)	2.05 (1.30-3.24)
2º ano de vida	115 (23)	225 (22)	1.50 (1.20-1.89)	43 (27)	297 (22)	2.24 (1.42-3.54)
3º ano de vida	108 (21)	187 (18)	1.58 (1.26-1.99)	42 (27)	253 (18)	2.40 (1.51-3.82)
4º ano de vida	95/487 (20)	168/1019 (17)	1.18 (0.98-1.41)	38/156 (24)	225/1350 (17)	1.54 (1.10-2.16)
História pregressa na mãe*	135/492 (27)	196/1023 (19)	1.29 (1.10-1.52)	46/157 (29)	285/1358 (21)	1.31 (0.93-1.84)
Fumo em casa*	63/479 (13)	98/989 (10)	1.26 (1.02-1.56)	21/151 (14)	140/1317 (11)	1.31 (0.86-2.02)
Baixo peso ao nascer*	137/499 (27)	223/1033 (22)	1.17 (0.99-1.38)	51/157 (32)	309/1375 (22)	1.53 (1.10-2.11)
≥ 4 pessoas no quarto da criança*						

Resultados em n (%)

Aj RP: Razão de Prevalência Ajustada

95% IC= 95% Intervalo de Confiança

*Denominadores diferentes para as perdas

Tabela 3b. Potencial fator de risco para sibilância ocasional, sibilância recorrente nos últimos 12 meses

Tabela 3b. Potencial fator de risco para sibilância ocasional, sibilância recorrente nos últimos 12 meses

Características*	Sibilância ocasional nos últimos 12 meses		Sibilância recorrente nos últimos 12 meses		Análise	Análise
	Sim (n=321)	Não (n=1033)	Sim (n=180)	Não (n=1033)		
Idade recrutamento	94 (29)	394 (38)	25 (14)	394 (38)	1	1
1º ano de vida	101 (32)	227 (22)	58 (32)	227 (22)	3.89 (2.44-6.20)	3.89 (2.44-6.20)
2º ano de vida	64 (20)	225 (22)	51 (28)	225 (22)	3.17 (1.95-5.13)	3.17 (1.95-5.13)
3º ano de vida	62 (19)	187 (18)	46 (26)	187 (18)	3.14 (1.91-5.15)	3.14 (1.91-5.15)
4º ano de vida	51/313 (16)	168/1019 (16)	44/174 (25)	168/1019 (17)	1.54 (1.12-2.11)	1.54 (1.12-2.11)
Doença atópica de mãe*	85/314 (27)	196/1023 (19)	50/178 (28)	196/1023 (19)	1.35 (0.98-1.85)	1.35 (0.98-1.85)
Fumo em casa*	44/310 (14)	98/989 (10)	19/169 (11)	98/989 (10)	1.13 (0.73-1.74)	1.13 (0.73-1.74)
Baixo peso ao nascer*	83/319 (26)	223/1033 (22)	54/180 (30)	223/1033 (22)	1.29 (0.95-1.75)	1.29 (0.95-1.75)
≥ 4 pessoas no quarto da criança*						

Resultados em n (%)

Ajustado: Razão de Prevalência Ajustada
95% IC= 95% Intervalo de Confiança
*Denominadores diferentes para as perdas

VIII. DISCUSSÃO

VIII.1. Prevalência de sibilância ocasional, recorrente e recorrente grave

Este estudo foi realizado em uma região tropical da América do Sul, demonstrando que um terço das crianças menores que quatro anos, entre aquelas que moravam na área, apresentaram, pelo menos, um episódio de sibilância nos últimos 12 meses. A prevalência foi similar aos resultados encontrados em Tucson (USA), em menores que 3 anos (34%) (Martinez et al, 2002), assim como os resultados encontrados na cidade de Zwolle, na Holanda (28,5%) e em Salamanca na Espanha [32,3%] (Pellegrini-Belinchón et al, 2012), ambos estimados entre lactentes durante o primeiro ano de vida. Ao contrário, esta prevalência foi menor que os resultados apresentados, em outros estudos das cidades do Brasil e de Havana, em Cuba, que variaram de 43% a 45,4% para as crianças entre 12 e 15 meses, que procuraram as policlínicas ou unidades básicas de saúde (Chong Neto et al, 2007; Medeiros et al 2011; Venero-Fernández et al 2013).

Da mesma forma, um estudo internacional realizado em 17 centros na América Latina e Europa, quando cuidadores de crianças entre 12 e 15 meses, foram entrevistados, nas unidades básicas de saúde, demonstrou que 45,2% das crianças, tiveram pelo menos um episódio de sibilância (Mallol et al., 2010). Interessante, que se observando a prevalência de sibilos, nos últimos 12 meses no recrutamento, estratificados por faixa etária, pode-se notar que atingiu o pico de 41%, durante o segundo ano de vida (Tabela 1). Isto é, ao questionar-se sobre pelo menos um episódio de sibilo na vida ou durante os últimos 12 meses, em crianças entre 12 e 15 meses, existe uma superestimativa para sibilância durante os últimos 12 meses.

No geral, 12% tiveram sibilância recorrente, nos últimos 12 meses, e 10,2% tinham asma diagnosticada pelo médico. No recrutamento, ao estratificar a prevalência de sibilância recorrente por faixa etária, observa-se que foi estável durante o segundo, terceiro e quarto anos de vida (Tabela 1). Este resultado é semelhante ao encontrado na Holanda (14,5%), quando os pais ou cuidadores das crianças de 13 meses foram entrevistados ao levarem seus filhos para a vacina de sarampo, caxumba e rubéola (Visser et al, 2010). Porém, este resultado foi menor (cerca da metade) que os de outros estudos (variação: 20,0% -24,8%), quando os cuidadores das crianças, entre 12 e 15 meses, foram entrevistados (Mallol et al., 2010; Chong Neto et al., 2007; Medeiros et al., 2011; Venero-Fernández et al., 2013). Portanto, diferenças metodológicas podem explicar estes resultados diferentes. Por outro lado, a prevalência de asma estimada diagnosticada pelo médico foi próxima aos dados encontrados, nos centros europeus e latino-americanos [8,5%] (Mallol et al, 2010), assim como os de Curitiba [10,9%] (Chong Neto et al., 2007) e São Paulo (9,1%) no Brasil (Sousa et al., 2012).

As crianças sibilantes e asmáticas, respectivamente, eram mais velhas que os não sibilantes ou os não asmáticos. Este achado pode ser atribuído à limitação de menores de 4 anos de idade nos critérios de inclusão desta investigação. De fato, a incidência de sibilância diminui com a idade durante a infância. (Matricardi et al., 2008) No entanto, diferentes padrões de sibilância (transitória, não atópica e asma associada à atopia) podem ocorrer na infância (Martinez, 2002), levando a um aumento da prevalência de sibilância durante a infância.

VIII.2. Fatores de risco para a sibilância

Foram identificados diferentes fatores de risco independentes para sibilância ocasional (presença de fumo em casa e baixo peso ao nascer) e para sibilância

recorrente (doença atópica da mãe) (Tabela 3b). Interessante, que o fator de risco encontrado para sibilância recorrente, também, foi identificado para a asma (Tabela 3a). Estes resultados estão de acordo com o conhecimento de que as doenças sibilantes formam um grupo de causas heterogêneas, que começam na maioria dos casos na infância (Martinez & Vercelli, 2013).

Além disso, a asma tem um forte componente genético (Martinez & Vercelli, 2013). História materna de asma foi identificada, previamente, como um fator predisponente independente para sibilância recorrente (Pellegrini-Belinchón et al, 2012; Prietsch et al, 2006). Na maioria das crianças, a asma tem início precoce, embora não exista nenhum teste válido, capaz de identificar, quando começa a asma nessa idade (Dijk et al., 2013).

Com base nas conclusões acima mencionadas, é possível inferir que a sibilância recorrente (3 ou mais episódios de sibilância), junto à doença atópica da mãe pode ser um achado clínico substituto, para o diagnóstico precoce de crianças asmáticas entre os sibilantes.

IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

Testagem do valor diagnosticado de ter tido sibilância recorrente na infância e mãe com doença atópica em relação ao diagnóstico de asma na adolescência.

X. CONCLUSÕES

1. Um terço dos menores de 4 anos tiveram sibilância relatada;
2. A história de doença atópica na mãe foi fator independentemente associado com sibilância recorrente e asma;
3. Presença de fumante em casa e baixo peso ao nascer foi fator de risco independente para sibilância ocasional.

XI. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O intervalo de tempo entre a coleta de dados e a subsequente análise.

XII. SUMMARY

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF WHEEZING IN FOUR COMMUNITIES IN THE CITY OF SALVADOR, BAHIA

INTRODUCTION: Wheezing is very common in the first years of life, when it is recurrent it can account for a significant number of to health care visits. **OBJECTIVES:** To estimate the prevalence of wheezing in children and to assess potential risk factors. **METHODS:** This was a cross-sectional analysis of a population-based cohort study. The sample comprised children aged <4years living in Salvador, Brazil. Data were collected via home visits when the parents/guardians were interviewed. The questions "Has your child experienced wheezing/whistling in the chest in the last 12 months?" and "Has your child ever been diagnosed with asthma by-a-doctor?" were employed. Data were recorded on standardized forms. **RESULTS:** Of 1,534 children, mean and median age were 21±14 and 20 months, respectively (minimum 3 days; maximum 47 months; 6.1% <2 months); 780(50.5%) were males and 501(32.7%; 95% CI:30%-35%) reported wheezing in the last 12 months. Among wheezers, 321 (64.1%) had occasional wheezing. Overall, 180(12%;95%CI:10%-14%) had recurrent wheezing and 157(10.2%;95%CI:8.8%-11.9%) asthma. For children in the first, second, third, and fourth year of life wheezing was reported in 23%, 41%, 34%, and 37%, respectively. History of mother atopic disease (17.5%), smoker at home (21.8%), and low birth weight (11%) were found. Older the child, higher was the chance to report recurrent wheezing or asthma. Mother atopic disease was independently associated with recurrent wheezing (AdjPR[95% CI]:1.54[1.12-2.11]) and asthma (AdjPR[95% CI]:1.54[1.10-2.16]). Smoker at home (AdjPR[95% CI]:1.34[1.07-1.67]) and low birth weight (AdjPR[95% CI]:1.38[1.05-1.81]) were independently associated with occasional wheezing. **CONCLUSION:** One third of under-4 years reported wheezing; history of mother's atopic disease was an independent risk factor for recurrent wheezing and asthma; smoker at home and low birth weight were independent risk factors for

occasional wheezing.

Keywords: 1. Airway inflammation; 2. Airway hyperresponsiveness; 3. Asthma; 4. Bronchitis; 5. Children; 6. Risk factor; 7. Wheeze; 8. Wheezing recurrent.

XIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AC Dela Bianca, GF Wandalsen, K Miyagi, L Camargo, D Cezarin, J Mallol, D Solé. International Study of Wheezing in Infants (EISL): Validation of Written Questionnaire for Children Aged Below 3 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19(1): 35-42.
2. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *National Health Statistics Reports*. 2011; (32):1-16.
3. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 723-28.
4. Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A.L, J.A. Castro-Rodriguez, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–110.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Proporção de internações hospitalares (SUS) por grupos de causas. DATASUS [Internet]. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/d13.def>. Acesso: 06/06/2013
6. Cardoso M-R A, Cousens SN, Siqueira LF, Alves FM, D'Angelo LA. Crowding: risk factor or protective factor for lower respiratory disease in young children? *BMC Public Health* 2004; 4: 19.
7. Cunha SS, Barreto ML, Fiaccone RL, Cooper PJ, Alcantara-Neves NM, Simões SM, Cruz AA, Rodrigues LC. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28(6):405–11.
8. Chong Neto HJ, Rosario NA, Sole D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83:357-62.
9. Chong Neto H, Rosário N, Grupo EISL Curitiba. Protection and risk factors for recurrent wheezing in the first year of life in Curitiba. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2009; 32:189-93.
10. de Jong BM, van der Ent CK, van Putte Katier N, van der Zalm MM, Verheij TJ, Kimpen JL, Numans ME, Uiterwaal CS, WHISTLER Study Group. Determinants of health care utilization for respiratory symptoms in the first year of life. *Med Care* 2007; 45: 746-752.
11. Dijk FN, de Jongste JC, Postma DS, Koppelman GH. Genetics of onset of asthma.

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013; 13: 193-202.

12. Eric D. Bateman et al. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Under5_2009_CorxAug11_1.pdf. [Internet]. 2009. Acesso 11/06/2013

13. Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:70-6.

14. Hafkamp-de Groen E, Mohangoo AD, Landgraf JM, de Jongste JC, Duijts L, Moll HA, Jaddoe VW, Hofman A, Raat H. The impact of preschool wheezing patterns on health-related quality of life at age 4 years. *Eur Respir J* 2013; 41: 952-959. Doi: 10.1183/09031936.00015712.

15. Jardim JR, Nascimento O. Respiratory health in Brazil. *Chron Respir Dis* 2007;4:45-9.

16. Mallol J, García-Marcos L. Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL) [Internet]. 2006. http://www.respirar.org/pdf/eisl/eisl_visiondeconjunto.pdf. Acesso: 14/10/2013.

17. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65:1004-9.

18. Mallol J., Andrade R., Auger F., Rodríguez J., Alvarado R., Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol et Immunopathol* 2005;33(5):257-63.

19. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 193-7.

20. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109 (2 Suppl): 362-7.

21. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013; 382: 1360-72.

22. Masoli Matthew, Denise Fabian, Shaun Holt, Richard Beasley Global Burden of Asthma. Medical Research Institute of New Zealand Wellington, New Zealand University of Southampton, United Kingdom, 2004.

<http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenReport.pdf>.
12/06/2013.

Acesso:

23. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, Lau S. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008; 32: 585-92.
24. Medeiros D, Silva AR, Rizzo JÂ, Sarinho E, Mallol J, Solé D. Prevalence of wheezing and associated risk factors among infants in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2011;27(8):1551-59, ago, 2011.
25. Moraes, Lillian S.L., Takano, Olga A., Mallol, Javier, Solé, Dirceu. Risk factors associated with wheezing in infants. *J Pediatr* (Rio J). 2013;89:559-66.
26. Papadopoulos N. G., Xepapadaki P., Mallia P., Brusselle G., Watelet J.-B., Xatzipsalti M. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007; 62: 457–70
27. Prietsch SO, Fischer GB, César JA, Cervo PV, Sangaletti LL, Wietzycoski CR, et al. Risk factors for recurrent wheezing in children under 13 years old in the South of Brazil. *Rev Panam Salud Pub*. 2006;20(5):331–7.
28. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC-Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr* (Rio J) 2006;82:341-6.
29. Sousa CA, César CLG, Barros MBA, Carandina L, Goldbaum M, Pereira JCR. Prevalence of asthma and risk factors associated: population based study in São Paulo, Southeastern Brazil, 2008-2009. *Rev Saúde Pública* 2012;46(5):825-33.
30. Venero-Fernández SJ, Suárez-Medina R, Mora-Faife EC, García-García G, Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, Abreu-Suárez G, González-Valdez J, Fabró-Ortiz DD, Fundora-Hernández H, Venn A, Britton J, Fogarty AW; Historia Natural de la Sibilancia en Cuba/National History of Wheezing in Cuba Study Group. Risk factors for wheezing in infants born in Cuba. *QJM* 2013; 106: 1023-9.
31. Visser CA, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 149-56.
32. Wright Anne L. Epidemiology of Asthma and Recurrent Wheeze in Childhood. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2002; 22:33-44.

XIV. ANEXOS

XIV.1. ANEXO 1

Formulário de Cadastramento

Anexo IV – Formulário de Cadastramento

ID _____

Iniciais criança {FINICIAL}: _____ Informante {FINFORM}: (1) Mãe (2) Pai (3) Avó (4) Outro
 Iniciais nome informante: _____ Idade Mãe {FEDAD M}: _____ anos Idade Pai {FEDAD P}: _____ anos
 Data da Entrevista: {FFECHAE}: _____ / _____ / _____
 dia mês ano

Entrevistador: {FENTREV}: _____

Observações {FOBS1}: _____

{FOBS2} _____

ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES

1. A mãe biológica teve diagnóstico médico de? {FMAE}	(1) Não (2) Bronquite (bronquite asmática, bronquite alérgica) (3) Asma (4) Rinite (não durante a gravidez) (5) Eczema (8) NSA (9) NS/NR
2. O pai biológico teve diagnóstico médico de? {FPAI}	(1) Não (2) Bronquite (bronquite asmática, bronquite alérgica) (3) Asma (4) Rinite (5) Eczema (8) NSA (9) NS/NR
3. Algum dos irmãos do paciente teve diagnóstico médico de? {FIRMAO}	(1) Não (2) Bronquite (bronquite asmática, bronquite alérgica) (3) Asma (4) Rinite (5) Eczema (8) NSA (9) NS/NR
4. Peso de Nascimento (g) {FPESONAC}:	_____ Informação (1) verbal (9999) NS/NR {FINFORPN} (2) documento
5. Por quanto tempo foi a criança amamentada (em meses)? {FTEMPOAM}	_____ meses (00) Nunca / menos que 1 mês (99) NS/NR
6. Qual a idade da criança quando foi dado outro leite ou comida, água, chá ou suco? (em meses) {FAMEXCL}	_____ meses (00) Menos que 1 mês (88) Não é pertinente (só leite materno) (99) NS/NR
6.1 Qual alimento foi dado? {FQCOMIDA}:	_____
7. A criança freqüenta creche? {FCRECHE}	(1) Não (2) Sim, qual {FQCRECHE}: _____ (9) NS/NR
8. Quem toma conta da criança? {FCONTA}	_____
9. Quantas vezes a criança teve sibilos ou dificuldade respiratória nos últimos doze meses? {FSILB12}	(00) Nenhuma _____ vezes (99) NS/NR

ID _____

10. A criança tem tosse persistente (a maior parte do dia ou da noite)? {FTOSPERS}	(0) Não (1) Sim, tosse sem secreção (2) Sim, tosse com secreção (9) NS/NR
11. A criança tem asma definida como história prévia ou melhora rápida com broncodilatador? {FASMA}	(0) Não (1) Sim
12. A criança já foi internada anteriormente (pelo menos uma noite no hospital)? Quantas vezes? {FVEZI}	(00) Não _____ vezes (99) NS/NR
12.1. Faz quantos meses a última vez? {FINTER}	_____ meses (99) NS/NR
13. A criança já teve pneumonia? Quantas vezes? {FVEZP}	(00) Não _____ vezes (99) NS/NR
13.1. Faz quantos meses a última vez? {FNEUMO}	_____ meses (99) NS/NR
14. A criança foi internada devido a pneumonia (pelo menos uma noite no hospital)? Quantas vezes? {FVEZIP}	(00) Não _____ vezes (99) NS/NR
14.1. Faz quantos meses a última vez? {FINTERPN}	_____ meses (99) NS/NR
15. A criança tomou algum antibiótico durante os últimos 3 meses? {FANTIB3}	(1) Não (2) Sim, qual {FQUALA}: _____ (9) NS/NR
16. A criança é portadora de alguma doença? {FDOENCA}	(1) Não (2) Sim, qual {FQUAL}: _____ (9) NS/NR

17. Dia alimentar atual (típico)

Horário do dia	Horas	Tipos de alimentos (descrever)
Ao acordar {FAH, FA1 a FA3}		
Meio da manhã {FMMH, FMM1 a FMM5}		
Final da manhã {FFMH, FFM1 a FFM6}		
Meio da tarde {FMTH, FMT1 a FMT5}		
Final da tarde {FFTH, FFT1 a FFT6}		
À noite {FNH, FN1 a FN5}		

Durante a noite {FDNH, FDN1 a FDN3}		
--	--	--

ID _____

18. Imunização (Transcrever do Cartão da Criança)

VACINA	Data 1ª. dose	Data 2ª. dose	Data 3ª. dose	Data 4ª. dose	Não vacinado
BCG					
Hepatite B					
DPT					
Pólio					
HIB					
Sarampo					
F. Amarela					
MMR					

Outras (com data) _____

CASA

19. Tipo de casa {FTIPODOM}:	(1) alvenaria (2) barro (3) madeira (4) outro _____
20. De onde vem a água utilizada na casa? {FAGUA}	(1) Rede pública interna (2) Rede pública externa (3) Poço interno (4) Poço ou fonte (fora da casa) (6) Outro (fora de casa) (9) NS/NR
21. Qual o destino do esgoto da casa? {FESGOTO}	(1) Rede pública de esgotos (fechada) (2) Esgoto a céu aberto (3) Fossa séptica e seca (4) Fossa negra (5) Outro (9) NS/NR
22. Qual tipo de luz da casa? {FLUZ}	(1) Elétrica (2) Querosene (3) Gás (4) Outro (9) NS/NR
23. Tem banheiro? {FBANHO}	(1) Não (2) Sim, dentro de casa (3) Sim, fora de casa
24. Coleta de lixo? {FLIXO}	(1) Não (2) Sim, regularmente (3) Sim, irregularmente
25. Como e onde se prepara a comida? {FFOGAO}	(1) Fogão a gás dentro de casa (2) Fogão a gás fora da casa (3) Fogão à lenha dentro da casa (4) Fogão à lenha fora da casa (5) Outro (9) NS/NR
26. Se forma com frequência mofo nas paredes ou no teto da casa? {FMOFO}	(1) Não (2) Sim (9) NS/NR
27. Quantos cômodos têm a casa, incluindo a cozinha e o banheiro sem incluir varandas ou	_____ cômodos (99) NS/NR

terraços abertos? {FCOMODOS}	
28. Quantas pessoas vivem no domicílio da criança? {FPessoas}	_____ pessoas (99) NS/NR

ID _____

29. Quantas são menores de 5 anos (incluindo a criança)? {FMENORES}	_____ menores (99) NS/NR
30. Quantas pessoas dormem no mesmo quarto que a criança dorme (incluindo a criança)? {FDORMEM}	_____ pessoas (99) NS/NR
31. A mãe fuma? Em caso afirmativo, quantos cigarros fuma dentro de casa diariamente? {FMFUMA}	(00) Não _____ cigarros (99) NS/NR
32. A mãe fumou durante a gravidez? Em caso afirmativo, quantos cigarros fumou diariamente? {FGRFUMA}	(00) Não _____ cigarros (99) NS/NR
33. Outras pessoas fumam dentro de casa? Em caso afirmativo, quantos cigarros são fumados dentro de casa diariamente? {FOUFUMA}	(00) Não _____ cigarros (99) NS/NR

XIV.2. ANEXO 2

Termo de Consentimento

Projeto De Pesquisa: Incidência de pneumonia adquirida na comunidade com ênfase para etiologia pneumocócica, em crianças menores de 5 anos, em Salvador, NE do Brasil

ID _____

Título do Projeto: Incidência de Pneumonia Adquirida na Comunidade com Ênfase para Etiologia Pneumocócica em Crianças Menores de 5 anos em Salvador, Nordeste do Brasil.

Eu,, fui procurado (a) pela Dra. Vanda Maria Mota de Miranda, CRM 4249, Profª da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia para autorizar que o menor, sob minha inteira responsabilidade pudesse participar do projeto de pesquisa acima citado.

Se eu concordar, minha criança poderá participar deste estudo.

Fui assegurado que no caso da criança apresentar pneumonia, as informações clínicas e laboratoriais registradas serão utilizadas de forma anônima para esta investigação; o tratamento completo, os procedimentos padronizados clinicamente para diagnóstico e o acompanhamento serão realizados independente da participação da criança no estudo.

A qualquer momento poderei interromper para perguntar sobre qualquer dúvida que surgir durante a apresentação das informações abaixo escritas.

Pneumonia é uma das principais causas de hospitalização e óbito em crianças menores que 5 anos nos países em desenvolvimento. Não há estudos, no nosso meio, que tenham investigado as pneumonias em crianças nas comunidades e os agentes causais destas pneumonias. Este estudo busca realizar esta investigação através do seguimento de crianças, na comunidade, ao longo de 12 meses e da análise de uma amostra de 6,0ml e outra de 3ml de sangue venoso coletadas com intervalo de 2 semanas, procedimento considerado com mínima chance de provocar machucado. Para as crianças que estiverem participando deste estudo, será feito contato por telefone ou visita domiciliar 2 vezes por semana para busca de informações sobre a saúde da criança.

CONSENTIMENTO

Autorizo a inclusão do menor _____
sob a minha responsabilidade no estudo acima citado, sob a coordenação da Profa
Vanda Maria Mota de Miranda, telefones para contacto em caso de necessidade
_____.

Assinatura de um dos pais / guardiões

Assinatura do entrevistador

____/____/____

Assinatura da testemunha

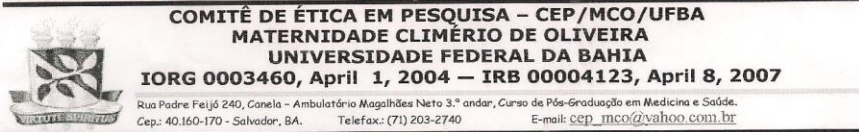
Local

Data

**DOCUMENTO EM DUAS VIAS, SENDO UMA PARA SER ENTREGUE AO
RESPONSÁVEL PELA CRIANÇA QUE VAI PARTICIPAR DA PESQUISA**

XIV.3. ANEXO 3

Ofício do Comitê de Ética



PARECER/RESOLUÇÃO N.º 118/2005.

Título: "Incidência de Pneumonia Adquirida na Comunidade com Ênfase para Etiologia Pneumocócica, em Crianças Menores de 5 anos, em Salvador, Nordeste do Brasil".

Patrocínio/Financiamento: Recursos solicitados e cadastrados no CNPq; contrapartidas institucionais constantes no texto. Orçamento pertinente.

Pesquisadora Responsável: Mestre Vanda Maria Mota de Miranda, Professora Assistente II do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, "currículo vitae" anexo. **Professora-Orientadora:** Doutora Cristina Maria Costa Nascimento, "currículo vitae" anexo. **Equipe de pesquisa:** Doutora Aldina Maria Prado Barral; Professor César Augusto de Araújo Neto; Doutora Dulce Helena Alves Ribeiro; Professora Maria Regina Alves Cardozo; Doutora Sandra Cristina de Souza Andrade; Pesquisadora Annika Saukkoriipi e Professora Maija Leinonen do Instituto Nacional de Saúde Pública da Finlândia e cinco outros estudantes do Curso de Graduação da FAMEB/UFBA.

Instituições: Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Centro Pediátrico Professor Hosanah de Oliveira e Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz da Fundação Oswaldo Cruz; outras instituições – Faculdade de Saúde Pública de São Paulo; National Public Health Institute (KTL), Oulu, Finlândia e Secretaria Municipal de Saúde de Salvador, Bahia, Distrito Barra-Rio Vermelho.

Área do Conhecimento: 4.01, Nível D/T, grupo I.8.

Súmula: Trata-se de protocolo de pesquisa epidemiológica sobre a incidência da pneumonia adquirida em crianças de um bairro da cidade de Salvador. Tem como objetivos "estimar a incidência de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) de etiologia pneumocócica", descrever a frequência de pneumonias de etiologia bacteriana secundária à infecção por diferentes bactérias na etiologia dos casos, e a estimativa de custos para o sistema público de saúde, sendo estes dois últimos qualificados como objetivos específicos". A autora fundamenta a relevância do tema objeto de estudo ao relatar que as doenças respiratórias estão dentre as principais causas de agravos à saúde das crianças em países como o Brasil, assim como entre as cinco primeiras causas de óbitos em crianças menores

Prof. Dr. Antônio dos Santos Barral
 Coordenador do Comitê de Ética
 em Pesquisas Humanas
 (71) 203-2740



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007**

Rua Padre Feijó 240, Canela - Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.
Cep.: 40.160-170 - Salvador, BA. Telefax: (71) 203-2740 E-mail: cep_mco@yahoo.com.br

de cinco anos. Mais precisamente, a autora informa que, segundo o Ministério da Saúde do Brasil, as infecções respiratórias agudas se constituem na segunda ou terceira causa de morte em crianças menores de cinco anos. Essa situação se agrava com as dificuldades de acesso e atraso no atendimento médico. O método de estudo se caracteriza por um desenho epidemiológico de coorte prospectiva de base populacional em crianças menores de cinco anos residentes no distrito sanitário Barra-Rio Vermelho, com a duração de um ano. A amostra calculada define um n de 1473 crianças, em que a incidência esperada da pneumonia adquirida na comunidade é de 20%, sendo de 4% a estimativa para pneumonia de etiologia pneumocócica. As crianças serão submetidas a um protocolo de vigilância epidemiológica com duas avaliações por semana e os casos incidentes de PAC e de pneumonia serão atendidos no hospital público universitário participante do estudo, obedecendo ao protocolo clínico de diagnóstico e tratamento, consorciado com as análises laboratoriais e critérios de definição de caso inerentes ao estudo objetivado. Os testes estatísticos foram aplicados para a definição de amostras na população e nos eventos esperados e julgados suficientes para a formação da coorte, associados às pretensões da análise de resultados. A autora descreve ainda, com rigor científico, os demais itens constitutivos de projeto de pesquisa acadêmica.

Comentários: A Pesquisadora Responsável, Dra. Vanda Maria Mota de Miranda e membros da equipe dispõem de extensa produção científica, apresentando publicações e experiência em pesquisas com seres humanos. A análise ética do presente projeto tem como fundamento legal a Resolução do CNS 196/96 - V. Quanto ao método utilizado, nos apoiamos no modelo de análise ética denominado

Principalista¹. No presente protocolo, a investigação se baseia em informações que serão coletadas nos locais de moradia das crianças e serão assegurados tratamentos médicos para crianças acometidas dos agravos em estudo, nos diversos níveis de complexidade, independente da participação na amostra populacional. As informações a serem colhidas estão descritas nos seguintes documentos: **Formulário de Cadastramento** - questionário sobre aspectos nutricionais, vacinação e condições sócio-econômicas; **Cartão de identificação da**

¹ O modelo principalista na Bioética originou-se com a publicação do livro, The Principles of Bioethics, de Beauchamps e Childree, em 1979 e tem raízes na história da filosofia e na tradicional ética médica. O modelo utilizada quatro princípios éticos fundamentais para a reflexão em torno dos conflitos morais pertinentes a bioética: Não-maleficência; Justiça; Beneficência; Autonomia. A existência de conflitos entre os princípios citados revela ocorrência de graves problemas éticos.

Prof. Dr. Antonio dos Santos Barros
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa Humana



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007**

Rua Padre Felício 240, Canela - Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.
Cep.: 40.160-170 - Salvador, BA. Telefex.: (71) 203-2740 E-mail: cep_mco@yahoo.com.br

criança no projeto de pesquisa; **Formulário de seguimento** da criança livre de pneumonia; **Formulário de consulta para triagem**; **Formulário para avaliação clínica** - consulta inicial - anamnese e exame físico; **Formulário de avaliação radiológica** - resultante da indicação clínica precisa; **Formulário de testes etiológicos** para bactérias - inserido no protocolo clínico; **Formulário de evolução clínica / alta hospitalar**; **Formulário de segmento criança convalescente**; e **Formulário da estimativa de custo da pneumonia**. Em todos os instrumentos de coleta de dados não se verifica conduta adicional de procedimentos invasivos ou realização de exames radiológicos fora dos critérios clínicos indicados para casos de infecção respiratória aguda e pneumonias. Não há, portanto, procedimentos extras específicos para o estudo que signifiquem riscos adicionais para as crianças participantes da pesquisa em tela. O desenho de estudo indica que todos as crianças com os agravos objetos de estudos terão acompanhamento médico e assistência nos serviços de saúde envolvidos. Os **critérios de inclusão e exclusão** dos pacientes estão definidos em estrito acordo com os objetivos da pesquisa e como condição necessária à inclusão de pacientes foi estabelecida a assinatura do **"Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido"**. Este procedimento assegura aos pais e guardiões das crianças selecionadas para o estudo a autonomia para participar ou sair do mesmo, em qualquer momento, independente de justificativas e sem prejuízos para assistência à sua saúde. Não se verifica a adoção de condutas que estabeleçam a seleção de pacientes segundo aspectos sociais, econômicos ou valores conflitantes com princípios éticos. Nos critérios apresentados também não identifica-se viés atribuível aos conflitos de valores, injustiças sociais e econômicas e aos direitos das crianças e familiares. A partir do procedimento descrito, verificamos que os fundamentos teóricos e metodológicos estão estruturados com o rigor científico necessário ao empreendimento acadêmico e a inexistência de conflitos éticos, pois não se evidenciam possibilidades de

maleficência e injustiças sociais provenientes da metodologia em proposição, além de estar assegurada a autonomia do **"sujeito da pesquisa"** em não se submeter ao protocolo ou retirar-se dela sem prejuízos para si.

A realização complementar da investigação bacteriológica a ser realizada no exterior, para consolidação do estudo e portanto especificamente necessária e suficiente com formal compromisso da exclusiva finalidade e **posterior** destruição do material exportado, não implica no condicionamento de transferência de tecnologia.

Prof. Dr. Antônio dos Santos Brito
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisas Humanas



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007**

Rua Padre Feijó 240, Canela - Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.
Cep: 40.160-170 - Salvador, BA. Telefax: (71) 203-2740 E-mail: cep_mco@yahoo.com.br

Na apreciação do "Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido", verifica-se que o mesmo apresenta os conteúdos normativos estabelecidos pela Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, em particular ao item IV - Consentimento Livre e Esclarecido e modificações subseqüentes.


Protocolo aprovável, com subida à CONEP, devendo ser aguardada a decisão final.

Salvador, 19 de Outubro de 2005.

Decisão Plenária: APROVADO

Coordenador: _____

Observação importante: toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução.

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 380/2006

Registro CONEP: 12471 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE – 0981.0.054.000-05

Processo nº 25000.176428/2005-76

Projeto de Pesquisa: "Incidência de pneumonia adquirida na comunidade com ênfase para etiologia pneumocócica, em crianças menores de 5 anos em Salvador, nordeste do Brasil".

Pesquisador Responsável: Dra. Vanda Maria Mota de Miranda

Instituição: Maternidade Climério de Oliveira /UFBA

Patrocinador: CNPq

Área Temática Especial: Cooperação estrangeira

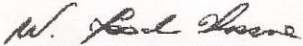
Ao se proceder à análise das respostas ao parecer CONEP nº 050/2006, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

1. a nova versão do Termo de Consentimento apresentada contempla a forma de convite, com informações inerentes ao item IV da Res. CNS 196/96
2. foram apresentados documentos de anuência Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz - BA e Fac. de Saúde Pública de São Paulo, Secretaria Municipal de Saúde - Distrito Sanitário Barra/ Rio Vermelho
3. foi esclarecido que o tratamento das crianças será realizado no Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira (CPPHO) dentro do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UFBA.
4. foi informado que o financiamento solicitado foi aprovado pelo CNPQ
5. as informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
6. o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Brasília, 17 de abril de 2006.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

XIV.4. ANEXO 4

Norma de publicação de revista para a qual o artigo foi submetido.

European Respiratory Journal Instructions for Authors

The *European Respiratory Journal*, the official journal of the European Respiratory Society, publishes 12 issues in two volumes per year in English.

The *ERJ* publishes clinical and experimental work relating to all aspects of respiratory medicine, including cell biology, epidemiology, immunology, pathophysiology, thoracic imaging, paediatric pneumology, occupational medicine, intensive care, sleep medicine, thoracic surgery and thoracic oncology. In addition to such original material, the *ERJ* prints editorials, reviews, series articles, correspondence and letters to the editor.

The *ERJ* takes part in the HINARI Programme. The HINARI Programme, set up by the World Health Organization together with major publishers, enables developing countries to gain access to collections of biomedical and health literature. Over 6400 journal titles are now available to health institutions in 108 countries, areas and territories, benefiting many thousands of health workers and researchers, in turn contributing to improved world health. For more information about HINARI, go to www.who.int/hinari/en/

All submissions to the *ERJ* are handled *via* the ScholarOne Manuscripts platform, which provides detailed instructions of how to follow the submission process. If you experience problems or require and further assistance, please contact the submission helpline direct on +44 114 2672864 or contact Gill Archer, ScholarOne Manuscripts coordinator.

The following table of contents can be used to navigate these instructions.

Overlapping publications and publication ethics

Manuscript preparation

Original articles

Review and series articles

Letters and correspondence

Online supplementary material

Guidelines for reporting research findings

Registering clinical trials

Permission to re-publish materials

Authorship

Collaborators

Conflict of interest

Peer review

Copyright

Open Access

ERJ in press Proofs CME Appendix: sources of statistical information

Overlapping publications and publication ethics

Authors submitting a paper to the *European Respiratory Journal* do so on the understanding that neither the work nor any part of its essential substance, tables or figures have been or will be published or submitted to another scientific journal or is being considered for publication elsewhere. This must be stated in the covering letter. This restriction does not apply to abstracts, but includes work published in another language.

It is the authors' responsibility to ensure that submitted manuscripts are not duplicate publications; any simultaneous submissions of similar or related manuscripts must be declared at the point of submission and electronic copies of the manuscripts in question included as a supplement to your manuscript files. If there are any concerns following submission, the editors reserve the right to take appropriate action.

The *ERJ* uses a plagiarism detection software called iThenticate (www.ithenticate.com). Submitted articles are screened and compared to previously published sources. Manuscripts revealing a high proportion of similarity to single or multiple published sources will be examined carefully, and the chief editor reserves the right to approach authors for an explanation (as per the Committee on Publication Ethics recommendations of procedures to follow in the event of suspected plagiarism in a submitted manuscript).

As a member of the Committee on Publication Ethics, the *ERJ* follows the COPE codes of conduct and best practice guidelines.

Manuscript preparation

Presentation of manuscripts should be consistent with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, as recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

All manuscripts must be submitted electronically using the online submission at ScholarOne Manuscripts. Detailed instructions of how to submit are available on the website itself and the process is self explanatory. However, if you do experience problems, please contact the submission helpline direct on +44 114 2672864 or contact Gill Archer, ScholarOne Manuscripts coordinator.

Before entering the *ERJ* ScholarOne online submission area, please read and carefully follow the instructions below.

Brief requirements for journal articles are summarised in the following table. Further details can be found in the relevant sections below.

Article type	Word limit	Figures and tables	References	Online supplement	Abstract
Original research	3000	8	40	Accepted	Yes, 200 words
Editorials	1500	2	30	Not accepted	No
Review and series articles	5000	5	200	Accepted	Yes, 200 words
Research letters	1200	1	15	Not accepted	No
Correspondence	800	1	10	Not accepted	No

The number of figures and tables in the above summary refers to the total number of both; for example, letters can have either one figure or one table, not one of each.

General

The manuscript file you submit must be saved as .rtf (rich text format) or .doc (MS Word document).

Abbreviations and unusual terms should be described at the first time of use.

Symbols as defined by the ad hoc working group of the Commission of the European Communities (see Eur Respir J 1993; 6: Suppl. 16) are recommended.

The manuscript should be written in UK English.

Système International (SI) units are recommended.

Equations should be created as normal text.

Title page

Please provide a concise and informative title, limited to 90 characters, including spaces between words.

Include a list of all contributing authors and all of their affiliations, with a clear indication of who is associated with each institution.

Supply the full correspondence details for the corresponding author, including e-mail address. Please note that only one corresponding author per manuscript should be provided.

Provide a 120-character (including spaces) summary of the "take home" message of your paper, which can be used to publicise your study via social media.

Tables

Tables should be created and inserted into the text document using the 'Table', 'Insert Table'; function in your word processing package. Do not supply tables in a separate file.

Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals.

Limit data to a sensible number of significant figures.

Large tables should be avoided if possible. Due to space restrictions, they may need to be split for print publication.

Please provide a clear footnote for each table, making sure all abbreviations and symbols used are defined.

For reference numbering schemes, citations made in tables should continue in numerical order from the point in the main body text where the table is cited.

Figures

File format

Line-art figures should preferably be supplied in .jpeg, .tiff, .ai, .pdf or .eps format.

Halftone and photographic images must be supplied in .jpeg and .tiff format only, and in CMYK or greyscale only (not RGB). Minimum resolution should be 300 dpi at the final print size.

Images embedded in the .doc or .rtf file, or saved as .ppt files, will not be accepted.

Size and quantity

Figures constitute a key element of manuscripts submitted to the ERJ. However, figures should be limited (both in size and number) to those required to show the essential features described in the manuscript.

Large figures comprising many individual parts should be avoided: as a maximum, each individual figure must fit to a single print page of the journal, with sufficient space for its accompanying caption.

Redundant or excessive figures will not be published due to space restrictions; such figures will be presented as online supplementary material.

Images should be submitted in as close a size as possible to the final print size. There are three size options: 88, 137 or 188 mm.

Colour figure fees

There is a charge for presenting figures in colour in the printed edition of the ERJ; however, the rate is discounted for ERS members.

There is no charge for presenting figures as colour online and in "black and white" in the printed issue. This applies to all manuscripts submitted for publication.

Please contact the publications office for further details regarding colour figure charges.

Figure presentation

All submitted figures must be clearly named and numbered.

Whether for images, drawings or graphs, no more than four components should be used for a given figure. These should be labelled as a), b), c) and d).

Due to space restrictions, it is essential that each submitted figure show only the areas of interest with enough surrounding area for orientation purposes.

Radiographic images should be of high quality and combined into one array, such as posteroanterior and lateral views. They should also be sized the same to facilitate reproduction.

When several images of a given type are being shown, please reproduce all at the same magnification.

Photomicrographs must have internal linear scale markers (scale bars), since the size and magnification may be altered by the publisher or by the reader's monitor/display.

Images should correspond in appearance to the tonal relations of the original radiograph

(i.e. showing the bones white on a dark background), with the patient's right to the observer's left. CT scans and magnetic resonance images should employ the internationally-accepted 'view from below'.

Please label your images such that all important details are clearly visible. Avoid obscuring large areas of the images with excessive labelling.

Use a sans serif font for all labelling (preferably Arial), and ensure that the font size is reasonable and uniform throughout all the figures in your manuscript.

Please ensure that bar charts and graphs have a white background, with no shading or gridlines.

Use greyscale shading on bar charts and graphs (different weights can be used, e.g. from 0% (white) to 100% (black) for purposes of differentiation), in preference to hatching and patterning.

Three-dimensional effects should not be used in the presentation of bar charts.

For reference numbering schemes, citations made in figures should continue in numerical order from the point in the main body text where the figure is cited.

Guidelines for handling image data

If an image has been enhanced electronically, please explain the alterations that have been made and submit the original image along with the enhanced one. Moreover, keep an electronic set of original images, since our reviewers might ask you to modify their content and the display modus.

The Council of Science Editors (CSE) has established four basic guidelines for handling image data, which authors submitting to the ERJ are urged to comply with. 1) No specific feature within an image may be enhanced, obscured, removed or introduced. 2) Adjustments of brightness, contrast or colour balance are acceptable if they are applied to the whole image and as long as they do not obscure, eliminate or misrepresent any information present in the original. 3) The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels, fields or exposures must be made explicit by the arrangement of the figure (e.g. dividing lines) and in the text of the figure legend. 4) If the original data cannot be produced by an author when asked to provide it, the acceptance of the manuscript may be revoked.

Captions

Please provide a clear caption for each figure.

Captions should be brief and not repetitive of information given in the text.

Where appropriate, they should include the imaging technique used, the body part imaged and any noteworthy details.

All abbreviations should be expanded.

Use of internal scales should be mentioned.

Acknowledgements

All acknowledgements should be grouped into one paragraph placed after the

Discussion section.

Only acknowledge persons who have made substantial contributions to the study, and provide the affiliation of those you name.

Provide the names and affiliation details of members of collaborating bodies.

Financial support for the study should be acknowledged in a separate support statement; financial support provided to individuals must be disclosed on the conflict of interest declaration.

References

Number references consecutively in the order in which they first appear in the text, using full size Arabic numerals in square brackets to cite references.

All authors must be included for each cited item.

References should conform to the style used in Index Medicus (Vancouver style) as shown in the following examples:

Bannerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 685-692.

Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. *Respiratory Medicine*. 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64-81.

Sources published as websites should be listed in the reference list, not in the text, and only used when an original citation is unavailable; citations should be listed as follows (include the author of the webpage, its title, the URL on which the cited material can be found, and the dates on which the webpage was last accessed by you, and on which it was last updated):

3. WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).

www.who.int/csr/sars/en/index.html. Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

Citations made in figures or tables should continue in numerical order from the point in the main body text where the figure/table is cited.

Works that have not yet been accepted for publication and personal communications should not appear in the reference list.

A copy of any paper cited as "in press" should be uploaded to the ScholarOne submission platform as supplementary material, if at the time of submission they are not yet (or will not be) published online ahead of print.

For further general guidance on how to write papers, please refer to: Sterk PJ, Rabe KF. *The joy of writing a paper*. *Breathe* 2008; 4: 224-232, and guidelines for authors on how to write scientific articles to be published in English at <http://www.ease.org.uk/pdfguidelines/AuthorGuidelinesHighRes.pdf>

Original articles

Original articles should not exceed 3000 words in length (you do not need to include abstract, references, tables and figure captions in this word count). If manuscripts exceed this limit, please state the final word count and explicit reasons for exceeding the limit in your covering letter.

Figures and/or tables should be limited to no more than eight altogether. Large figures with more than four parts should be avoided owing to space limitations: these can be presented as online supplementary material. More information regarding figures can be found in the section above.

Abstract

Please provide an abstract of 200 words or fewer, which is easily understood without reference to the text (see *Ann Intern Med* 1987; 106: 598-604).

The abstract must have four separate paragraphs, which correspond to the question of the study, materials/patients and methods, results, and the answer to the question. One or two sentences of background information can be included in the opening paragraph if necessary. The question and answer should be the same as those in the text.

Include only a few important values, and avoid using abbreviations.

Introduction

In the introduction, state the question you asked (or hypothesis to be tested) and your considerations leading to the formulation of the question. Give only pertinent references.

Material and methods

Study subjects or animals

Clearly describe how the subjects or experimental animals were identified, including the control subjects when used. For animals, see *Laboratory Animals* 1985; 19: 106-108.

Clearly state the eligibility criteria for cases and controls in observational studies, or for subjects in clinical trials.

All work involving studies on human subjects is expected to have received approval from local ethics committees and the regulatory authority (when appropriate, for example, drug trials). Written informed consent should also have been obtained from all

subjects and this should be clearly indicated in the paper. See also guidance on the reporting of clinical trials, below.

Animal experimentation must be performed according to the Helsinki convention for the use and care of animals.

Provide details of the species and/or strain and number of animals involved in the study. The editors reserve the right to refuse work which does not conform to acceptable ethical criteria.

Study design

Clearly state the main study objective(s).

Provide an overview of the main tests or experiments.

Consider sample size and whether you have enough subjects to reliably address the research question.

Papers on clinical trials should include details of the sample size calculation (*i.e.* the expected effect size, power, level of statistical significance and one- or two-sided test).

Methods

Describe the methods and apparatus in sufficient detail to allow other workers to evaluate or reproduce the tests/experiments.

For methods that have been published before, provide a reference only, or a reference and brief description.

Identify drugs and chemicals, including generic name, dosage and route of administration.

Please provide manufacturer and manufacturer's address (city and country) for equipment, drugs and chemicals, as necessary, but not in a separate section.

For systematic reviews, make sure that the keywords used to search electronic medical databases cover different terminology (for example, tumour or cancer) and spelling (for example, randomised or randomized).

Analysis

Clearly state and define the main outcome measure(s).

Briefly state the statistical methods used during the analysis if they are standard. New methods should be described with justification.

In the case of single- or multicentre trials with blinded intervention, the code must have been broken at the end of the study in the presence of the responsible investigator of each centre. The code and the data will then be available to each participating centre.

The first author should make provisions so that if needed, the data are available to the *ERJ* for independent statistical analysis.

Seek advice from a statistician on the appropriate methods of analysis and whether results have been interpreted correctly.

Results

Keep the results section brief.

Describe the baseline characteristics or condition of patients or animals.

Focus on the important results, *i.e.* those that help address the research question.

Present most data in figures or tables, not in the text. In the text, emphasise or summarise the most important observations.

Discussion

At the beginning of the discussion, summarise the main results, and show how they have addressed the research question.

Make sure that the conclusions are consistent with the results and are pertinent to the research question.

Describe the limitations of the study and/or analysis, and discuss their possible implications for the conclusions.

Emphasise the new and important aspects of the study.

Try to explain contradictory or unexpected results, or discrepancies with previous findings.

Review and series articles

Review articles provide an overview and discussion of recent and current studies/practices in a particular area of respiratory research.

They should include an abstract of no more than 200 words in length, which provides an overview of the full article and which is easily understood without reference to the text.

Review articles should not exceed 5000 words in length (you do not need to include abstract, references, tables and figure captions in this word count); if manuscripts exceed this limit, please state the final word count and explicit reasons for exceeding the limit in your covering letter.

Review articles can include a maximum of five figures and/or tables (*i.e.* any combination of tables and figures up to a total of five overall, not five figures and five tables).

Given the nature of review articles, it is appropriate to include a higher number of references than in original articles, but this should not exceed 200 references in total.

Letters and correspondence

Research letters are case study articles, preliminary studies or short reports presented in the format of a letter to the editor. Letters should provide new knowledge on aetiology, mechanism, diagnosis or treatment of a disease.

Research letters should not exceed 1200 words (you do not need to include abstract, references, tables and figure captions in this word count) and should have no more than 15 references. One figure or one table may be included.

Correspondence can be submitted for discussion of recently published articles and other topical matters; such articles should not exceed 1200 words (you do not need to include abstract, references, tables and figure captions in this word count) and should have no more than 10 references. One figure or one table may be included.

The *European Respiratory Journal* will not publish online supplementary material for letters or correspondence.

Online supplementary material

Authors of original articles have the option of providing more detailed methodology (which does not need to be included in the Materials and methods section of the paper), supplementary data or figures, and accompanying videos, as an online supplement. This is an optional function and can be used at the discretion of the author and/or editor. The *European Respiratory Journal* will not accept supplementary material for editorials, letters or correspondence. Documents should be uploaded as "Supplementary material" during the submission process.

Videos to be presented as part of the online depository should be supplied in one of the following formats: Quicktime; MPEG; Microsoft AVI; Windows media video; Shockwave Flash.

Authors should note that their supplementary material will not be edited by the publications office, and will be published online as it is supplied.

Guidelines for reporting research findings

Randomised controlled trials must conform to the CONSORT statement, which provides a set of recommendations comprising a list of items to report and a patient flow diagram. For other study designs, authors are strongly recommended to consult the following reporting guidelines: studies of diagnostic accuracy (STARD); preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA); observational studies in epidemiology (STROBE); genetic association studies (STREGA); meta-analyses of observational studies in epidemiology (MOOSE); standard protocol items: recommendations for interventional trials (SPIRIT) and animal research reporting of *in*

vivo experiments (ARRIVE).

In some cases, the chief editor may request that authors make available the data on which their findings are based, or provide documentation relating to the protocol of their study.

Registering clinical trials

All clinical trials started after January 1, 2006 must be registered. The ICMJE defines a clinical trial as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or concurrent comparison or control groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Medical interventions include drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, process-of-care changes and the like.

In addition to accepting registration in any of the five existing registries (for example, ClinicalTrials.gov), the ICMJE will now also accept registration of clinical trials in any of the primary registers that participate in the World Health Organization's International Clinical Trial Registry Platform. It should be noted that registration in a partner register only will not suffice.

The ICMJE is expanding the definition of the types of trials that must be registered and will begin to implement the World Health Organization definition of clinical trials for all trials that begin enrolment on or after July 1, 2008. The World Health Organization's definition of clinical trials is: "any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes".

The ICMJE does not consider results posted in the same clinical trials registry in which the primary registration resides to be previous publication if the results are presented in the form of a brief (≤ 500 words) structured abstract or table. When submitting to the *European Respiratory Journal*, authors should specify where the clinical trial is registered and disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

For further details on current ICMJE policy, please refer to the ICMJE or *N Engl J Med* 2007; 356: 2734-2736.

Permission to re-publish materials

The *European Respiratory Journal* discourages the use of previously published figures and tables, or any other material previously published elsewhere, unless absolutely essential. If it is essential that such material be included in your manuscript, you must obtain permission from the copyright owner before you submit your manuscript to the *ERJ*. The copyright owner is usually the publisher, and not the original author.

Please note that in order to secure the re-use of the material in question, you may be required to pay a fee to the original publisher. Furthermore, some publishers will not provide permission for publication, which precludes the material from being published in the printed and online versions of the *ERJ*.

Authors should be aware that externally produced questionnaires are often copyrighted, meaning that their use, reproduction and modification may be restricted. Before using, modifying or reproducing questionnaires, you should contact the copyright holder (the individual/group credited with creation of the questionnaire) to seek their support and gain written permission for reproduction and/or modification of the questionnaire, as necessary. If you are unsure about usage, modification and reproduction of questionnaires, you should contact the copyright holder/creator of the questionnaire in the first instance. Should concerns arise regarding the use, reproduction and modification of questionnaires, the *ERJ* reserves the right to take appropriate action.

Once your manuscript has been accepted for publication, the *ERJ* publications team will contact you requesting that all the written permission agreements you have obtained are forwarded to the office for our records.

Authorship

There is no maximum for the number of authors of a manuscript, although all work must have been approved by all co-authors.

Authorship credit should be based on fulfilment of all of the following four criteria:

- 1) substantial contributions to either: the conception and design of the work; or the acquisition, analysis or interpretation of data for the work; and
- 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and
- 3) final approval of the version to be published; and
- 4) agreement to be accountable for all aspects of the work, in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed.

Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group

does not justify authorship.

Writing assistance from medical writers or agencies must be included in the acknowledgements section, or should be given appropriate credit as authorship.

As manuscripts must have been approved by all authors prior to submission, any changes to the list of authors that are proposed after manuscript submission will require written approval from all named authors; this is in accord with the procedures outlined by the Committee on Publications Ethics (COPE).

Collaborators

Contributors who do not meet the criteria for authorship stated above should be listed in an acknowledgements section, by stating their names and affiliation details. Examples of those who might be acknowledged include: groups of persons/collaborating bodies who contributed materially to the paper but whose contributions do not justify authorship; a person who provided purely technical help or writing assistance; a department leader who provided only general support.

If the study was performed in collaboration with or on behalf of a particular body (for example, ISAAC), the names and affiliation details of members of that body or group should be listed in an acknowledgements section.

Conflict of interest

Any conflict of interest for a given manuscript and for all authors of a manuscript must be dealt with according to the statement of the International Committee of Medical Journal Editors (the 'Vancouver Group') as published in *Lancet* 1993; 341: 742. The editors and reviewers of the *European Respiratory Journal* must disclose to the chief editor any personal or financial relationship that could bias their opinion and decision in the peer-review process.

In the interests of transparency, all authors must complete the ICMJE conflict of interest form and these must be uploaded during electronic manuscript submission. The peer review process will not commence before all authors have completed conflict of interest declaration forms.

The authors have to acknowledge all financial support for the work and other financial or personal conflicts of interest that are both connected and unconnected with the work. It is each author's responsibility to fill in this form correctly. Each author must complete their own conflict of interest declaration form. Corresponding authors should not complete forms on behalf of other authors, but corresponding authors can upload forms for other authors once they have been completed. If multiple forms are uploaded by one

author, it is recommended that all the forms are placed in a .zip file, and the resultant "zipped" folder uploaded. The *ERJ* and the editors reserve the right to take appropriate action if these forms have not been filled in correctly. A statement reflecting the disclosures made will be added to the manuscript at publication, and any forms on which a potential conflict of interest is disclosed uploaded as a supplement to the online version of the manuscript.

The *ERJ* and its chief editors adhere to the European Respiratory Society policy on tobacco industry funding. The ERS does not accept contributions from authors who are receiving funding from the tobacco industry. Authors will be asked to disclose any funding and/or conflict of interest related to the tobacco industry. In the case of disclosure of a conflict of interest any time after January 1, 2000 by the person concerned, there will be a 5-year ban from the date of disclosure before that person is allowed to participate actively in an ERS event again. In the case of the discovery of a conflict of interest, which was not disclosed by the person concerned, there will be a ban for life from participating actively in any ERS activity, including all ERS publications and scientific and intellectual contributions of any type. The same principle will apply to any other real or perceived, direct or indirect links with the tobacco industry, such as the holding of shares, speaking at or attending meetings organised by the tobacco industry. Any person found to be maintaining a relationship (as defined above) with, or receiving funding from, the tobacco industry after January 1, 2013 will be banned for life from involvement in any ERS activity including, membership, all ERS publications, scientific and intellectual contributions of any type.

On manuscript submission, authors will be asked if they comply with this policy. If you have any queries regarding this, please contact the *ERJ* editorial board or publications office.

Peer review

On submission of your manuscript, you will be notified by e-mail on receipt of the submitted online draft and provided with a manuscript number for future reference.

Each manuscript will be reviewed by the chief editor and associate editors. Because the *European Respiratory Journal* receives many times more submissions than it can publish, manuscripts that are not regarded as sufficiently original or high in priority may be rejected after review by the editors. We will aim to communicate such a decision to you quickly so you can consider other publication routes for your work.

Manuscripts not rejected at this stage will be subjected to peer review by external reviewers and statistical advisors. After your manuscript has been reviewed, you may be requested to make changes to your manuscript arising from reviewer comments. When submitting your revised manuscript, two copies must be provided: one clean copy of the revised manuscript, and one copy in which all of the text added as a result of reviewer comments is highlighted in red.

The reviewers and associate editors will recommend their decisions to the chief editor, who will then be responsible for the final decision to accept or reject a manuscript.

If your manuscript is rejected after peer review, and you wish to appeal the decision, please e-mail a letter of rebuttal to: erj.chief-editors@ersnet.org

In the appeal letter, you should clearly state your name, the title of your manuscript and the manuscript number. Furthermore, it will help us to handle your appeal if you can provide specific point-by-point responses to any comments made by the editors and reviewers in support of their original decision. We will respond to all appeals as soon as possible, but of course in some cases it may take some time to make a final decision. The decision of the chief editor is final and only one appeal will be considered per manuscript.

Copyright

Submission of the manuscript implies that if and when it is accepted for publication, the authors automatically agree to transfer the copyright to the publisher. The copyright transfer implies that the publisher holds the exclusive right to reproduction in any form (including publication in another language) and distribution of any of the articles in the journal. Material published in the *European Respiratory Journal* may not be stored in any electronic format, or be reproduced photographically, except with the prior written permission of the publisher.

One copyright form should be completed by the corresponding author on submission of any manuscript to the *ERJ*, and by all authors when a paper is accepted.

[Link to form](#)

Further to the transfer of publishing rights to the ERS, authors can opt to make their article open access through the ERJ Open scheme, and are permitted to self-archive their manuscripts after the journal's embargo period has elapsed.

Full details regarding open access, public archiving and funder mandates can be found in the following section.

Open Access

What is ERJ Open?

ERJ Open is an optional service offered by the European Respiratory Society that enables authors to ensure that their final published contribution is made available for anyone to access online, immediately on publication. This option is an important part of our response to the changing expectations of customers and funding bodies who support

research and scholarly communication.

Costs

There is a flat fee of £2000. Payment in GBP is preferred, although other currencies may be permissible subject to contacting our accounts department. The article charge does not cover any extra costs associated with publication, *e.g.* colour charges, about which you would be notified if your article is selected for publication. You will be required to complete and submit an Article Charge Form ([link to form](#)). As the author (or nominated corresponding author), you are responsible for the payment of this fee. Pre-payment in full is required to activate ERJ Open. If the ERS does not receive payment of the fee, the article will not be published open access.

What happens to an open access paper?

You should submit your paper according to the journal's instructions for authors and guidance on preparation of manuscripts. Only after your paper is accepted for publication will you be able to request that your paper is published open access; your choice to pay for this open access service will not affect the peer-review process, and payment of an open access fee will not secure preferential treatment.

ERJ Open is available immediately upon online publication (*i.e.* in ERJ In Press if your article meets the criteria for inclusion in the In Press section) through to final publication (in a print and online monthly issue). All ERJ Open articles will be identified by means of an icon in the table of contents and search results.

In addition, ERJ Open articles will carry the following notice:

©ERS 20XX ERJ Open articles are open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial Licence 3.0.

The ERS as the publisher will deposit the full text of your article in PubMed Central (PMC) upon final publication.

At this time, the ERS does not allow articles that have already been published to be made open access.

Terms and conditions for ERJ Open papers

It is ERS policy to require copyright assignment for all *European Respiratory Journal* articles to enable efficient handling of rights, to safeguard authors against plagiarism and infringement and to protect and authenticate the final published version. For more details, please refer to our copyright form.

ERJ Open articles are protected by copyright. Publishing an ERJ Open paper enables legitimate open distribution of your work online under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial Licence 3.0 (creativecommons.org), which

permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium provided it is for non-commercial purposes, and that the original work is properly cited. If a paper is not reproduced in its entirety but only in part, or as a derivative work, this must be clearly stated.

Use of ERJ Open articles for commercial, promotional or marketing purposes requires further explicit permission from ERS (permissions@ersj.org.uk) and may be subject to a fee. Commercial purposes include:

copying or downloading articles, for further redistribution, sale or licensing;

copying, downloading or posting by a site or service that incorporates advertising with such content;

the inclusion or incorporation of article content in other works or services that are then available for sale or licensing, for a fee;

use of article content by for-profit organisations for promotional purposes;

use for the purposes of monetary reward by means of sale, resale, licence, loan, transfer or other form of commercial exploitation such as marketing products.

Print reprints and eprints of ERJ Open articles can be purchased from permissions@ersj.org.uk

“Green” open access and author archiving

Authors who do not wish to pay for the ERJ Open option will still have their manuscripts made free to access via the ERJ online archive following the journal’s 18-month embargo period; after this embargo period, authors also have licence to deposit their manuscripts in an institutional (or other) repository for public archiving, provided the following requirements are met:

- 1) The final, peer-reviewed, author-submitted version that was accepted for publication is used (before copy-editing and publication).

- 2) A permanent link is provided to the version of the article published in the ERJ, through the dx.doi.org platform. For example, if your manuscript has the DOI 10.1183/09031936.00123412, then the link you provide must be dx.doi.org/10.1183/09031936.00123412

- 3) The repository on which the manuscript is deposited is not used for systematic distribution or commercial sales purposes.

4) The following required archiving statement appears on the title page of the archived manuscript: “This is an author-submitted, peer-reviewed version of a manuscript that has been accepted for publication in the *European Respiratory Journal*, prior to copy-editing, formatting and typesetting. This version of the manuscript may not be duplicated or reproduced without prior permission from the copyright owner, the European Respiratory Society. The publisher is not responsible or liable for any errors or omissions in this version of the manuscript or in any version derived from it by any other parties. The final, copy-edited, published article, which is the version of record, is available without a subscription 18 months after the date of issue publication.”

Manuscripts funded by NIH or Europe PubMed Central Funders Group members

The *European Respiratory Journal* now has in place an author-pays open access scheme, ERJ Open (see above). For authors of manuscripts funded by NIH or Europe PubMed Central Funders Group members who do not wish to take up this option, the following allowances apply.

For manuscripts with NIH funding, the journal acknowledges that the author retains the right to provide a copy of the final, peer-reviewed author-supplied manuscript (before copy-editing and publication) to the NIH upon acceptance for journal publication, for public archiving in PubMed Central 12 months after publication in a journal issue.

If any of the authors of a manuscript have been supported by the Wellcome Trust or other member of the Europe PubMed Central Funders Group, the journal acknowledges that the author retains the right to provide a copy of the final, peer-reviewed author-supplied manuscript for public archiving on PubMed Central in compliance with requirements.

Other funder mandates

If your research body mandates an access or archiving model that is not addressed above, please contact info@ersj.org.uk

ERJ In Press

Unless requested otherwise, original, review and series articles that have been accepted for publication are published online before they have been selected to appear in a printed issue of the *European Respiratory Journal*. None of the additional editorial preparation, which includes copy-editing, typesetting and proofreading, has been performed at this stage. *ERJ In Press* provides authors and readers with immediate, subscription-based access to the newest research.

Proofs

Before print publication, a proof will be sent by e-mail (pdf file) to the corresponding author. It should be corrected and returned to the *ERJ* publications office within 48 hours by email. Late return will delay publication. Modification to proofs should be limited to typographical errors only.

CME

Accepted manuscripts deemed to be of educational value are submitted to EBAP (the

European Board for Accreditation in Pneumology) for accreditation as Continuing Medical Education (CME) articles. *European Respiratory Journal* readers then have the chance to earn CME credits by reading such articles and correctly answering a selection of multiple choice questions about the manuscript in question.

If your article is deemed to be of educational value, upon acceptance for publication, you may be asked to provide four to six multiple-choice questions to be published with the article. Prompt composition of such questions will enable the timely publication of the article and the *ERJ*.

From January 1, 2010, CME credits will be free of charge. For more information, visit dev.ersnet.org/900-cme-credits.htm

Appendix: Sources of information for statistical analyses, study design and data presentation

The statistical advisors of the *European Respiratory Journal* recommend the following series of papers on the use of statistics, in particular those articles on repeatability, reproducibility, regression and correlation analyses and confidence intervals, and comparisons of means and proportions.

1. Bland JM, Altman DG. Correlation, regression and repeated data. *BMJ* 1994; 308: 896.
2. Bland JM, Altman DG. Regression towards the mean. *BMJ* 1994; 308: 1499.
3. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ* 1994; 308: 1552.
4. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ* 1994; 309: 102.
5. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ* 1994; 309: 188.
6. Bland JM, Altman DG. One- and two-sided tests of significance. *BMJ* 1994; 309: 248.
7. Bland JM, Altman DG. Some examples of regression towards the mean. *BMJ* 1994; 309: 780.
8. Altman DG, Bland JM. Quartiles, quintiles, centiles, and other quantiles. *BMJ* 1994; 309: 996.
9. Bland JM, Altman DG. Matching. *BMJ* 1994; 309: 1128.
10. Altman DG, Bland JM. The normal distribution. *BMJ* 1995; 310: 298.
11. Bland JM, Altman DG. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1, correlation within subjects. *BMJ* 1995; 310: 446.
12. Bland JM, Altman DG. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 2, correlation between subjects. *BMJ* 1995; 310: 633.
13. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995; 311: 485.
14. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995; 310: 170.
15. Altman DG, Bland JM. Presentation of numerical data. *BMJ* 1996; 312: 572.

16. Bland JM, Altman DG. Logarithms. *BMJ* 1996; 312: 700.
17. Bland JM, Altman DG. Transforming data. *BMJ* 1996; 312: 770.
18. Bland JM, Altman DG. Transformations, means and confidence intervals. *BMJ* 1996; 312: 1079.
19. Bland JM, Altman DG. The use of transformations when comparing two means. *BMJ* 1996; 312: 1153.
20. Altman DG, Bland JM. Comparing several groups using analysis of variance. *BMJ* 1996; 312: 1472-1473.
21. Bland JM, Altman DG. Measurement error. *BMJ* 1996; 313: 744
22. Bland JM, Altman DG. Measurement error and correlation coefficients. *BMJ* 1996; 313: 41-42.
23. Bland JM, Altman DG. Measurement error proportional to the mean. *BMJ* 1996; 313: 106.
24. Altman DG, Matthews JNS. Interaction 1: Heterogeneity of effects. *BMJ* 1996; 313: 486.
25. Matthews JNS, Altman DG. Interaction 2: compare effect sizes not P values. *BMJ* 1996; 313: 808.
26. Matthews JNS, Altman DG. Interaction 3: How to examine heterogeneity. *BMJ* 1996; 313: 862.
27. Altman DG, Bland JM. Detecting skewness from summary information. *BMJ* 1996; 313: 1200.
28. Bland JM, Altman DG. Cronbach's alpha. *BMJ* 1997; 314: 572.
29. Altman DG, Bland JM. Units of analysis. *BMJ* 1997; 314: 1874.
30. Bland JM, Kerry SM. Trials randomised in clusters. *BMJ* 1997; 315: 600.
31. Kerry SM, Bland JM. Analysis of a trial randomised in clusters. *BMJ* 1998; 316: 54.
32. Bland JM, Kerry SM. Weighted comparison of means. *BMJ* 1998; 316: 129.
33. Kerry SM, Bland JM. Sample size in cluster randomisation. *BMJ* 1998; 316: 549.
34. Kerry SM, Bland JM. The intra-cluster correlation coefficient in cluster randomisation. *BMJ* 1998; 316: 1455.
35. Altman DG, Bland JM. Generalization and extrapolation. *BMJ* 1998; 317: 409-410.
36. Altman DG, Bland JM. Time to event (survival) data. *BMJ* 1998; 317: 468-469.
37. Bland JM, Altman DG. Bayesians and frequentists. *BMJ* 1998; 317: 1151.
38. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ* 1998; 317: 1572.
39. Altman DG, Bland JM. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *BMJ* 1999; 318: 1209.
40. Altman DG, Bland JM. Variables and parameters. *BMJ* 1999; 318: 1667.
41. Altman DG, Bland JM. How to randomise. *BMJ* 1999; 319: 703±704.
42. Bland JM, Altman DG. The odds ratio. *BMJ* 2000; 320: 1468.

43. Day SJ, Altman DG. Blinding in clinical trials and other studies. *BMJ* 2000; 321: 504.
44. Altman DG, Schulz KF. Concealing treatment allocation in randomised trials. *BMJ* 2001; 323: 446-447.
45. Vickers AJ, Altman DG. Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ* 2001; 323: 1123-1124.
46. Bland JM, Altman DG. Validating scales and indexes. *BMJ* 2002; 324: 606-607.
47. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003; 326: 219.
48. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ* 2004; 328: 1073.
49. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004; 329: 168-169.
50. Altman DG, Bland JM. Treatment allocation by minimisation. *BMJ* 2005; 330: 843.
51. Altman DG, Bland JM. Standard deviations and standard errors. *BMJ* 2005; 331: 903.
52. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ* 2006; 332: 1080.
53. Altman DG, Bland JM. Missing data. *BMJ* 2007; 334: 424.
54. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. 2nd Edn. Blackwell Publishing, 2006.
55. Kirkwood B, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. 2nd Edn. Blackwell Science, 2003.
56. Bland M. *Introduction to Medical Statistics*. 3rd Edn. Oxford University Press, 2000.
57. Barker DJP, Rose G. *Epidemiology in Medical Practice*. 5th Edn. Elsevier, 1997.
58. Rothman KJ. *Epidemiology: an Introduction*. Oxford University Press, 2002.
59. Silman AJ, Macfarlane GJ. *Epidemiological Studies: a Practical Guide*. 2nd Edn. Cambridge University Press, 2002.

Links 1-53 provided with kind permission from the *BMJ*.

European Respiratory Journal instructions for authors, November 2013.

XIV.5. ANEXO 5

Recibo de submissão do artigo.

Thank you for submitting your manuscript to *European Respiratory Journal*.

Manuscript ID: ERJ-00112-2014

Title: Prevalence and risk factors for wheezing in Salvador, Brazil: a population-based study

Authors: Reis, Gildaci
Miranda, Vanda
Cardoso, MR
Solé, Dirceu
Barral, Aldina
Nascimento-Carvalho, Cristiana

Date Submitted: 14-Jan-2014