



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA

Mónica Alexandra dos Santos Rodrigues

O EFEITO DE VARIÁVEIS AMBIENTAIS NOS
INTERNAMENTOS HOSPITALARES PEDIÁTRICOS
DEVIDO A ASMA: MODELOS DE DESFASAMENTO
(OU ATRASO) DISTRIBUÍDOS

**DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
ESTATÍSTICA PARA A SAÚDE**

Orientador: Professora Doutora Isabel Cristina Maciel Natário

Coorientador: Professora Doutora Maria do Rosário de Oliveira Martins



Universidade Nova de Lisboa
Instituto de Higiene e Medicina Tropical



Junho 2018



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA

Mónica Alexandra dos Santos Rodrigues

O EFEITO DE VARIÁVEIS AMBIENTAIS NOS
INTERNAMENTOS HOSPITALARES PEDIÁTRICOS
DEVIDO A ASMA: MODELOS DE DESFASAMENTO
(OU ATRASO) DISTRIBUÍDOS



Margaret D.H. Keane, *Tomorrow Forever*, 1963.

Orientador: Professora Doutora Isabel Cristina Maciel Natário

Coorientador: Professora Doutora Maria do Rosário de Oliveira Martins

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA PARA CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ESTATÍSTICA
PARA A SAÚDE**



Universidade Nova de Lisboa

Instituto de Higiene e Medicina Tropical



Junho 2018

O efeito de variáveis ambientais nos internamentos hospitalares pediátricos devido a asma: modelos de desfasamento (ou atraso) distribuídos.

Copyright © Mónica Alexandra Rodrigues, Instituto de Higiene e Medicina Tropical e Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

O Instituto de Higiene e Medicina Tropical, a Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Resumo

Introdução: Numerosos estudos epidemiológicos têm mostrado a relação entre internamentos hospitalares associados à asma, variáveis meteorológicas e exposição à poluição do ar exterior. Em Portugal, este é o primeiro estudo a estabelecer uma relação entre a asma em idade pediátrica e as variáveis ambientais, em diferentes tempos de desfasamento.

Objetivo: Avaliar os efeitos de fatores ambientais nos internamentos hospitalares associados à asma, em idade pediátrica, na Área Metropolitana de Lisboa, no período de tempo compreendido entre 2009 e 2015.

Métodos: Os dados de internamentos hospitalares foram cedidos pela Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS). As variáveis meteorológicas foram obtidas através da base de dados disponibilizada pelo NOAA's National Climatic Data Center (NCDC). Os níveis de partículas atmosféricas (PM₁₀) foram recolhidos da base de dados da rede de monitorização da Agência Portuguesa do Ambiente (APA). Estimaram-se vários modelos não-lineares de desfasamento distribuídos através de diferentes combinatórias de covariáveis, tendo o modelo final sido seleccionado com base na aplicação da deviance e do Critério de Informação de Akaike relativo à quasi-verosimilhança (QAIC).

Resultados: Existência de sazonalidade na distribuição dos casos de internamentos hospitalares. O aumento de 1µg/m³ de PM₁₀ está associada a um aumento do risco de internamento na ordem dos 2% (RR =1.02; IC 95%: 1.01-1.03), sendo este aumento de 4% com o aumento de 1mm de precipitação (RR =1.04; IC 95%: 1.02-1.08). No grupo de crianças do sexo masculino, o aumento da concentração de PM₁₀ está associado a um aumento do risco de internamento na ordem dos 2%, enquanto que a precipitação está associada a um aumento de 5%. Em crianças do sexo feminino, não se verificou qualquer relação significativa entre as variáveis ambientais e o número de internamentos. No grupo de idades dos 0 aos 4 anos, não se observou qualquer relação com variáveis ambientais. Contudo, a estação do ano surge positivamente associada com o número de internamentos hospitalares em crianças deste grupo etário. Existem associações significativas entre os internamentos hospitalares, as PM₁₀, a Tmean e a Tmax, nos desfasamentos de 0-3 meses, no grupo de idades entre os 5 e 9 anos, com um efeito cumulativo de RR =1.03; IC 95% (1.01-1.05), RR =1.54; IC 95% (1.19-1.99) e de RR =0.67; IC 95% (0.54-0.84) no desfasamento 0, respetivamente. Relativamente ao grupo etário entre os 10 e 14 anos, apenas a humidade relativa (RH) mostrou estar significativamente associada ao número de internamentos hospitalares; verificou-se um aumento do risco de internamento hospitalar, relacionada com uma humidade relativa mais elevada e a curto prazo (desfasamento 0). O efeito cumulativo da HR é de RR =1.02; IC 95% (1.01-1.04).

Conclusão: Os nossos resultados fornecem evidências dos efeitos das PM₁₀, da PP e da HR nos internamentos hospitalares. Estes resultados indicam que estas variáveis são bons preditores da asma Área Metropolitana de Lisboa. Implementação de medidas preventivas, incluindo iniciativas sustentadas de saúde pública para combater a exposição à poluição, são necessárias para reduzir a morbilidade associada à asma em idade pediátrica.

Palavras-chave: internamentos hospitalares; saúde das crianças; asma; fatores ambientais; modelos não-lineares de desfasamento distribuído (DLNM); Área Metropolitana de Lisboa; Portugal.

Abstract

Introduction: Several epidemiological studies have shown the relationship between hospital admissions associated with asthma, meteorological variables, and exposure to outdoor air pollution. This is the first study in Portugal to establish a relationship between pediatric asthma and environmental variables over different lag times.

Objective: To evaluate the effects of environmental factors in hospital admissions linked to asthma in children, in the Lisbon Metropolitan Area, in the period between 2009 and 2015.

Methods: The data on hospital admissions were provided by the Central Administration of Health Systems (ACSS). Meteorological variables were obtained through the database provided by the NOAA's National Climate Data Center (NCDC). The levels of particulate matter (PM₁₀) were collected from the monitoring network database of the Portuguese Environmental Agency (APA). Several distributed nonlinear lag models were estimated using different covariate combinations and the final model was selected using deviance and Quasi-Poisson Akaike Information Criterion (QAIC).

Results: A seasonality in the distribution of hospital admissions. We found that an increase of 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of PM₁₀ was associated with an increased risk of asthma-related hospitalization, on the order of 2% (RR = 1.02; CI 95%: 1.01-1.03). There was an increase of 4% associated with a rainfall (PP) increase of 1 mm (RR = 1.04; 95% CI: 1.02-1.11). Among male children, the increase of PM₁₀ concentration is associated with a 2% increase in the risk of hospital admission, while PP is associated with a 5% increase. In female children, there was no significant relationship between environmental variables and the number of hospital admissions. In the 0 to 4 years age group, no relationship was observed with environmental variables. However, there was a positive relationship between year season and the number of hospital admissions in children in that age group. Hospital admissions, PM₁₀, Tmean and Tmax are significantly associated at lags 0-3 months, for age group 5-9 years, with a cumulative effect of RR =1.03; 95% CI (1.01-1.05), RR =1.54; 95% CI (1.19-1.99) and RR =0.67; 95% CI (0.54-0.84) at lag 0, respectively. For age group 10-14 years, only relative humidity (RH) was significantly associated with hospital admissions; an increased risk of hospital admissions was observed, associated with higher relative humidity and short term (lag 0). The cumulative effect of RH is RR =1.02; 95% CI (1.01-1.04).

Conclusion: Our results provide evidence of the adverse effects of PM₁₀, PP, and RH on hospital admissions. These findings indicate that these variables are good predictors of asthma in the Metropolitan Area of Lisbon. The implementation of preventive measures, including sustained public health initiatives to combat exposure to pollution, are necessary to reduce the morbidity associated with childhood asthma.

Keywords: hospital admissions; children's health; asthma; environmental factors; distributed nonlinear lag models (DNLM); Metropolitan Area of Lisbon; Portugal.

Agradecimentos

Um agradecimento à Professora Doutora Isabel Natário, pela sua orientação científica, apoio e disponibilidade ao longo da realização do trabalho. A sua revisão, foi sempre com uma atitude de crítica construtiva e contribuiu para a qualidade desta tese.

Gostaria de agradecer à Professora Doutora Maria do Rosário de Oliveira Martins, a orientação científica, o apoio, o incentivo e a disponibilidade no decorrer da realização do trabalho. As suas críticas construtivas e objetivas, fizeram com que a tese tenha atingido em pleno o seu objectivo de investigação.

Quero agradecer à Professora Doutora Inês Fronteira, pelos ensinamentos transmitidos, no âmbito da Unidade Curricular de ‘Sessões Temáticas em Epidemiologia’. A realização do trabalho sobre ferramentas de revisão sistemática da literatura, sob a sua orientação, muito contribuiu para o enriquecimento deste trabalho.

Aos Professores do Mestrado por todos os ensinamentos.

Aos colegas de Mestrado pela partilha de conhecimentos.

Manifesto um agradecimento à Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS), pela cedência de dados dos Grupos de Diagnósticos Homogéneos.

À minha família, pelo apoio e incentivo que sempre me transmitiram.

Conteúdos

Resumo.....	iv
Abstract.....	vi
Agradecimentos.....	viii
Conteúdos	ix
Índice de figuras.....	xi
Índice de tabelas.....	xii
Lista de abreviaturas, siglas ou acrónimos.....	xiii
Primeiro Capítulo	1
1. Introdução	2
1.1.Revisão da literatura	4
1.1.1. Fatores de risco	5
1.1.2. Fatores ambientais	5
1.1.3. Estilos de vida, desenvolvimento e exposição inalada	6
1.2.Variações a curto prazo na incidência dos ataques de asma.....	7
1.3.Metodologias estatísticas para a estimação dos efeitos de variáveis ambientais nos internamentos hospitalares	7
1.4.Questão de investigação e objetivos	11
1.4.1. Questão de investigação.....	11
1.4.2. Objetivo geral	11
1.4.3. Objetivos específicos	11
Segundo Capítulo.....	12
2. Material de métodos	13
2.1.Dados	13

2.2.Período em estudo.....	13
2.3.Métodos	13
2.3.1. Análise exploratória.....	13
2.3.2. Modelos e estimação.....	14
Terceiro Capítulo.....	18
3. Resultados.....	19
3.1.Análise exploratória.....	19
3.2.Análise estatística univariada da relação exposição-efeito.....	22
3.3.Explicação da sazonalidade e da tendência	23
3.4.Análise estatística multivariada da relação exposição-efeito	24
3.5.Modelos não-lineares de desfasamento distribuído	26
Quarto Capítulo	31
4. Discussão dos resultados	32
5. Conclusões	35
Referências bibliográficas	37

Índice de Figuras

- Figura 1.** Distribuição mensal de variáveis ambientais e do número de casos de internamentos hospitalares por asma (NIHA): **(a)** NIHA (laranja) e HR (verde); **(b)** NIHA (laranja) e Tmean (cinzento); **(c)** NIHA (laranja) e Tmax (cinzento); **(d)** NIHA (laranja) e Tmin (azul); **(e)** NIHA (laranja) e precipitação (verde) e **(f)** NIHA (laranja) e PM₁₀ (azul), na Área Metropolitana de Lisboa, entre 2009-2015.....19
- Figura 2.** Número médio, máximo e mínimo de casos de internamentos hospitalares associados à asma, com referência a: **(a)** Sexo (masculino e feminino); **(b)** Grupo etário (0-4 anos; 5-9 anos e dos 10-14 anos), na Área Metropolitana de Lisboa, entre 2009-2015.....21
- Figura 3.** Curva preditiva obtida para cada modelo (N.º de internamentos hospitalares por asma vs. N.º de meses). Os pontos cinzentos representam os dados observados e as linhas pontilhadas cinzentas indicam o ano (2009-2015).....26
- Figura 4.** Modelo 10, referente aos dados agregados: **(a)** com função de alisamento nas partículas atmosféricas (PM₁₀) e na precipitação (PP), e **(b)** efeitos desfasados da exposição, sem função de alisamento nas PM₁₀ e na PP.....27
- Figura 5.** Modelo 11, referente apenas ao sexo masculino: **(a)** com função de alisamento nas partículas atmosféricas (PM₁₀) e na precipitação (PP), e **(b)** efeitos desfasados da exposição sem função de alisamento nas PM₁₀ e na PP.....28
- Figura 6.** Modelo 13, referente ao grupo etário 2: **(a)** com função de alisamento nas partículas atmosféricas (PM₁₀), temperatura média (Tmean) e temperatura máxima (Tmax), e **(b)** efeitos desfasados da exposição sem função de alisamento nas PM₁₀, Tmean e Tmax.....29
- Figura 7.** Modelo 14, referente ao grupo etário 3: **(a)** com função de alisamento na humidade relativa (HR), e **(b)** efeitos desfasados da exposição sem função de alisamento na HR.....30

Índice de Tabelas

Tabela 1. Estatística descritiva do número de internamentos hospitalares associados à asma e das variáveis ambientais, na Área Metropolitana de Lisboa (2009-2015).....	20
Tabela 2. Risco relativo (RR) referente aos internamentos hospitalares por asma, em idade pediátrica, e à totalidade dos dados, na Área Metropolitana de Lisboa (2009-2015).....	23
Tabela 3. Resultados da análise estatística multivariada para o melhor ajustamento, com referência aos fatores de risco de internamentos hospitalares associados à asma, na Área Metropolitana de Lisboa (2009-2015).....	25

Lista de Abreviaturas, Siglas ou Acrónimos

ACSS	Administração Central dos Sistemas de Saúde
AML	Área Metropolitana de Lisboa
ANOVA	Análise de variância
APA	Agência Portuguesa do Ambiente
CID 9	Classificação Internacional de Doenças, 9. ^a Revisão
CID 10	Classificação Internacional de Doenças, 10. ^a Revisão
CSP	Cuidados de Saúde Primários
df	Graus de liberdade
DGS	Direção Geral da Saúde
DLNM	Modelos não-lineares de desfasamento distribuído
GDH	Grupos de Diagnósticos Homogéneos
GINA	Global Initiative for Asthma
HR	Humidade relativa
IC	Intervalo de confiança
NCDC	National Climatic Data Center
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONDT	Observatório Nacional para as Doenças Respiratórias
PM ₁₀	Partículas atmosféricas com diâmetro inferior a 10 µm
PNDR	Plano Nacional para as Doenças Respiratórias
PP	Precipitação
QAIC	Critério de Informação de Akaike relativo à quasi -verosimilhança
RR	Risco relativo
T _{mean}	Temperatura média
T _{max}	Temperatura máxima
T _{min}	Temperatura mínima



Primeiro Capítulo

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos têm surgido inúmeros estudos no âmbito da saúde pública que chamam a atenção para o facto de que a exposição a fatores ambientais tem influência no aumento da incidência de doenças respiratórias [1,2]. Tanto quanto se sabe, não existem em Portugal, estudos que tenham quantificado, de forma diferenciada, os efeitos das temperaturas, da exposição a poluentes do ar exteriores e os efeitos adicionais das temperaturas extremas persistentes sobre a morbilidade pediátrica, devido à asma, nas diferentes estações do ano. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a asma é uma das doenças respiratórias crónicas mais comuns; atualmente, mais de 300 milhões de pessoas sofrem desta doença a nível mundial. É uma causa importante de morbilidade, sendo ela própria uma patologia grave, mas igualmente um fator de risco para outras doenças.

Em Portugal, a prevalência de asma é mais elevada na população infantil e juvenil, constituindo causa frequente de internamento hospitalar. Quase metade dos internamentos ocorreu em idade pediátrica (43% entre 2006-2010 e 46% entre 2011-2015), em especial na faixa etária pré-escolar [3].

À medida que as alterações climáticas progridem, a temperatura de superfície global aumentará, bem como a frequência e intensidade dos dias quentes (i.e., ondas de calor) [4], sugerindo um possível aumento da asma infantil atribuível às temperaturas elevadas, ainda que a carga da doença resultantes da influência do frio sobre a asma infantil possam diminuir. Por conseguinte, torna-se necessário realizar estudos que avaliem, de forma cabal, os dados disponíveis sobre a relação entre as variáveis ambientais, com destaque para a temperatura ambiente e a asma infantil.

Este é o primeiro estudo que a avalia as associações potencialmente diferentes entre os internamentos associados à asma, em idade pediátrica, a sua oscilação em função de variáveis ambientais, para diferentes tempos de desfasamento, por sexo e idade, em Portugal. A Área Metropolitana de Lisboa (AML) foi escolhida por se tratar da principal área metropolitana e a mais populosa do nosso país.

O cumprimento dos objetivos da presente tese vem permitir uma compreensão mais profunda sobre a relação entre a asma e as variáveis explicativas, mas sobretudo as conclusões permitirão um melhor conhecimento desta problemática e poderão contribuir

para o desenvolvimento de estratégias de intervenção de saúde pública, com destaque na ocorrência de asma infantil, sobretudo num contexto marcado pelas alterações climáticas na região em estudo, como também em Portugal no seu todo.

1.1. REVISÃO DA LITERATURA

A asma é uma doença heterogénea, normalmente caracterizada por uma inflamação crónica das vias respiratórias, de acordo com a versão mais recente do relatório da Global Initiative for Asthma [5]. A doença baseia-se num historial de sintomas respiratórios, tais como sibilância, falta de ar, aperto torácico e tosse, sintomas estes que variam quer ao longo do tempo, quer em intensidade, juntamente com uma limitação variável do fluxo aéreo [5]. Ainda de acordo com o mesmo relatório a asma afeta cerca de 300 milhões de pessoas a nível mundial, sendo um problema de saúde global que atinge todos os grupos etários. Em Portugal, a prevalência de asma é mais elevada na idade da infância. Neste momento, estima-se que a prevalência média de asma, no grupo etário dos 6-7 anos seja de 11%; no dos 13-14 anos seja de 11,8%, e de 5,2% no dos 20-44 anos [6]. A asma traduz-se ainda num número elevado de recursos ao serviço de urgência e de internamentos. Portugal poderia poupar até 30 milhões de euros por ano, recorrendo somente ao controlo da asma em crianças até aos 17 anos de idade [7].

De acordo com o Plano Nacional para as Doenças Respiratórias [8], existem várias classificações com o intuito de sistematizar a diversidade/heterogeneidade desta patologia e fornecer uma orientação terapêutica. Estas baseiam-se em fatores como: a idade de aparecimento (primeira infância, idade pré-escolar, escolar e adolescência), gravidade (ligeira, moderada, grave), persistência de sintomas (intermitente, persistente), grau de controlo (controlada, parcialmente controlada e não controlada) e possíveis mecanismos fisiopatológicos (fenótipos).

Dados epidemiológicos comprovam que a incidência, a prevalência e a gravidade da asma variam consoante o sexo e a idade. A asma é normalmente diagnosticada durante a primeira infância, entre os três e os seis anos de idade. Na maioria dos asmáticos (95%), o primeiro episódio de asma verifica-se antes dos seis anos, como comprovado por alguns estudos [9]. Durante a escola primária, os episódios de pieira intensa são menos frequentes nas meninas do que nos meninos [10]. Mais tarde (aos 11 anos), a prevalência de asma é semelhante, para ambos os sexos, na ordem dos 7,7% e 7,4%, para masculino e feminino, respetivamente. Contudo, depois dos 16 anos, a prevalência de asma é mais notória no sexo feminino (6,2%) do que no masculino (4,3%) [11]. As razões justificativas desta diferença em termos de sexo são desconhecidas, mas crê-se que estejam relacionadas com fatores imunológicos e hormonais, e/ou com respostas sexualmente diferenciadas à exposição a elementos ambientais ou ocupacionais.

1.1.1. Fatores de risco

A asma com início na infância está relacionada com diversos fatores de risco, nomeadamente o historial familiar de doenças atópicas, rinite alérgica, exposição ao tabaco e colonização bacteriana [12,13], exposição à poluição e a temperaturas extremas.

1.1.2. Fatores ambientais

A origem da asma e a sua evolução crescente são, desde há vários anos, o cerne de pesquisa nesta área. Diversos estudos e teorias sugerem que os fatores de risco que contribuem para a asma incluem a falta de exposição, durante a primeira infância, a agentes infecciosos [14], poluição do ar, ambientes microbianos [15] e biodiversidade [16], bem como uma crescente ocidentalização dos hábitos (p. ex. dieta, tabagismo).

Os fatores ambientais de risco de desenvolvimento de asma foram avaliados em diversos estudos, tendo alguns observado a existência de uma relação entre a temperatura ambiente (tanto as elevadas, como as baixas) e uma morbilidade por asma mais elevada [1,2,17] outros devido ao aumento da concentração de diferentes poluentes [18]. No entanto, a natureza desta relação varia de estudo para estudo em diferentes localizações geográficas, muito provavelmente por causa das diferenças em termos de clima, de fontes de poluição, desenvolvimento socioeconómico e características genéticas. O papel desempenhado pelas condições meteorológicas na indução de crises de asma é ainda pouco claro. Ainda que existam fortes indícios no sentido de comprovar a existência de uma relação de causalidade, a função do tempo meteorológico é difícil de testar e comprovar [19].

A relação entre determinados parâmetros meteorológicos e o risco de internamentos devido a problemas respiratórios, incluindo a asma, têm tido destaque a nível europeu e mundial [1,20]. Os estudos realizados até ao momento sobre o impacto da temperatura na saúde e na morbilidade por asma, focam sobretudo a população adulta, mais especificamente os idosos [21]. Ainda que as crianças sejam particularmente vulneráveis aos riscos ambientais, são poucos os estudos sobre a relação entre a temperatura e a morbilidade infantil, que quantifiquem os efeitos das temperaturas extremas sobre os internamentos devido a asma, no caso específico das crianças, principalmente em Portugal.

As alterações de temperatura podem causar uma obstrução das vias aéreas, estando assim relacionadas com ataques de asma, alterações do início e duração da época da polinização e uma maior produção de pólen [22,23]. À semelhança da temperatura, a precipitação poderá

influenciar o risco de ataques de asma. Mais concretamente, e como sublinhado por vários estudos, há um risco elevado de ataques de asma após a ocorrência de grandes chuvadas [24].

1.1.3. Estilos de vida, desenvolvimento e exposição inalada

Os fatores de risco que têm tido destaque em numerosos estudos epidemiológicos, comprovam que estes podem contribuir para o desenvolvimento de asma durante a infância. Apresentam-se de seguida alguns exemplos.

Atualmente, a relação entre o consumo de tabaco por parte dos pais e o risco de asma infantil vai muito além do tabagismo durante a gravidez e ao longo da infância, já que abrange uma relação distinta e aditiva com o consumo de tabaco por parte dos pais durante a infância [25]. O tabagismo ativo na infância é um fator de risco considerável para o desenvolvimento de asma durante a adolescência. A redução do consumo de tabaco diminui potencialmente o risco de asma.

Fatores como o nascimento prematuro (<37 semanas), baixo peso à nascença (<2,5 kg) ou um aumento do mesmo (>600 g/mês), estão associados a um risco subsequente de desenvolvimento de asma durante a infância [26]. É de notar o risco acrescido de asma em bebés que tenham nascido através de parto por cesariana, tendo em conta os mecanismos potencialmente subjacentes a esta relação, incluindo a exposição à microbiota durante o nascimento [26]. O stress da mãe, quer antes, quer depois do parto, poderá alterar o desenvolvimento saudável dos pulmões, estando relacionado com um risco acrescido de asma nas crianças [27]. Muitos dos fatores que prejudicam a saúde do feto e da mãe, e que contribuem para o stress da criança e da mãe, estão relacionados com disparidades em termos económicos, sociais e de saúde, sugerindo assim que a redução das desigualdades na saúde pode contribuir para uma redução geral do risco de asma. Ainda que os benefícios da amamentação estejam amplamente comprovados, os efeitos sobre o desenvolvimento de asma nas crianças não são ainda muito claros, havendo indícios que sugerem a existência de alguma proteção contra a manifestação inicial de pieira não-atópica em países de baixo rendimento [28]. Estes resultados sugerem que a implementação de determinadas estratégias de saúde pública, tais como a promoção da amamentação, têm efeitos diferenciados, consoante os países onde tenham sido aplicadas. Ainda que muitos defendam a introdução tardia de alimentos sólidos na primeira infância, tal não está relacionado com uma redução da prevalência da asma em crianças.

1.2. Variações a curto prazo na incidência dos ataques de asma

A frequência dos ataques de asma varia consideravelmente consoante os dias, como indicado pelo número de internamentos hospitalares e idas aos serviços de urgência devido à asma.

As epidemias de crise asmática que ocorrem em idade pediátrica e que necessitam de internamento hospitalar acontecem anualmente, sempre que as crianças regressam à escola depois das férias de verão. Acredita-se que os mecanismos subjacentes a esta epidemia outonal de internamento hospitalar por asma incluem uma combinação específica de estímulos infecciosos, alérgicos, ambientais e climáticos. Mais concretamente, podemos referir os alérgenos ambientais, as infeções respiratórias virais, o exercício, os poluentes ambientais, o fumo do tabaco e o stress emocional como fatores que podem contribuir para a exacerbação da asma. Uma vez que o início da escola coincide precisamente com o pico deste fenómeno epidemiológico, a sua morbilidade relacionada poderá ser contida.

Ainda que a maioria dos estudos realizados até ao momento tenham sido conduzidos em ambiente hospitalar (internamento e urgências), a sazonalidade da asma no contexto dos Cuidados de Saúde Primários (CSP) não foi ainda demonstrada. O aumento sazonal das crises de asma cria uma sobrecarga considerável sobre um sistema de CSP assoberbado, o que poderia ser evitado através de tratamentos proactivos com medicamentos antiasmáticos.

1.3. Metodologias estatísticas para a estimação dos efeitos de variáveis ambientais nos internamentos hospitalares

De modo a avaliar o impacto de variáveis ambientais sobre os internamentos hospitalares, têm sido estudados diferentes modelos, nomeadamente descritivos, modelos case-crossover (cruzamento de casos), modelos de séries temporais e modelos espaciais [29-31]. De um modo geral, os modelos mais utilizados quer numa, quer em várias localizações, ao longo de um determinado período de tempo (entre anos e décadas), são as séries temporais. Estes modelos têm como objetivo estudar as diversas associações entre saúde e exposição [29, 30], (p. ex. contagens diárias/mensais de internamentos hospitalares, precipitação, humidade relativa e temperaturas diárias/mensais, poluição), após o controlo para possíveis variáveis de confundimento, nomeadamente tendências temporais e sazonalidade.

Zhang e seus colaboradores [31], realizaram um estudo para avaliar os efeitos das variáveis meteorológicas sobre o número de internamentos hospitalares associados à asma, em idade adulta, em Shanghai, China. Os autores implementaram um modelo aditivo generalizado,

combinado com um modelo não-linear de desfasamento distribuído (DLNM). Tendo em conta que o número de admissões hospitalares diárias é um evento com probabilidade baixa que normalmente segue uma distribuição de Poisson, os autores adotaram uma metodologia baseada num modelo aditivo generalizado semi-paramétrico, com uma ligação logarítmica, de modo a analisar a relação entre o número de admissões diárias devido a asma e a temperatura média, justificando-se assim qualquer sobredispersão ou autocorrelação. Os resultados mostraram que o efeito da temperatura média sobre a asma surge com um aumento abaixo da mediana da temperatura média, estando as temperaturas mais baixas associadas a um risco mais elevado de admissões hospitalares. Em geral, o efeito do frio mostrou-se relativamente agudo, persistindo ao longo de várias semanas, ao passo que o efeito do calor se manifestou num período mais curto. O risco relativo de admissões hospitalares relacionadas com as temperaturas baixas (situadas no percentil 25 da temperatura) relativa à mediana da temperatura foi de 1.20 (IC de 95%: 1.01-1.41) num desfasamento 0-14 dias (neste caso, entre a data das temperaturas e a data dos internamentos). As temperaturas mais elevadas não revelaram qualquer relação com as admissões hospitalares associados à asma.

Soneja et al. [32], num estudo realizado no estado de Maryland, nos Estados Unidos, optaram pela utilização de modelos de regressão logística condicional, para estudar a relação entre a frequência dos eventos extremos de calor e precipitação e o risco acrescido de internamento hospitalar associado à asma. A análise foi ademais estratificada de modo a entender o modo como o risco associado a eventos extremos de calor e precipitação varia de acordo com a estação do ano (primavera, verão, outono, inverno), idade (≤ 4 , 5 a 17, 18 a 64 ≥ 65), raça/etnicidade (brancos não-hispânicos, negros não-hispânicos e hispânicos), e grupos de diferente sexo, uma vez que, segundo estudos anteriores, o risco difere com estes fatores. Além disso, foram conduzidas análises de sensibilidade, tendo em conta a avaliação para determinados períodos de desfasamento (1 dia, 2 dias e 0-2 dias). A ocorrência de eventos de calor extremo no estado de Maryland aumentou o risco de internamento hospitalar no próprio dia (desfasamento 0) em 3 % (OR:1.03; IC 95 %: 1.00-1.07), observando-se um risco consideravelmente mais elevado nos eventos de calor extremo ao longo dos meses de verão (OR: 1.23; IC 95 %: 1.15-1.33). Os eventos de precipitação extrema durante o verão aumentaram o risco de internamento hospitalar no estado do Maryland em 11 % (OR: 1.11; IC 95 %: 1.06-1.17). Nos grupos diferenciados por idade, o aumento do risco de internamento hospitalar, decorrente da exposição a eventos de calor extremo durante os meses de verão, foi mais acentuado entre os jovens e os adultos, enquanto o número de internamentos hospitalares

associados com eventos de precipitação extrema foi mais elevado em crianças com idade ≤ 4 anos. A exposição a eventos de calor e precipitação extremos, sobretudo durante a época de verão, surge associada a um risco acrescido de internamentos hospitalares por asma, no estado de Maryland. Os resultados deste estudo sugerem que os aumentos projetados no âmbito da frequência de eventos de calor e precipitação extremos terão um impacto significativo na saúde pública.

Em Brisbane, na Austrália, Xu et al. [33] aplicaram um modelo linear generalizado com uma regressão de Poisson, combinado com um modelo não-linear de desfasamento distribuído (DLNM) de modo a estimar a relação entre a temperatura e o número de admissões hospitalares no serviço de urgência por asma em idade pediátrica. Tanto as temperaturas altas, como as baixas, surgiram associadas a um risco de admissão hospitalar mais elevado, quando associado à asma em idade pediátrica. Observou-se um efeito adicional das ondas de calor sobre as admissões hospitalares associada à asma infantil, mas não se verificou qualquer efeito adicional no caso das vagas de frio. As crianças do sexo masculino, bem como as crianças com idades entre os 0 e os 4 anos, revelaram-se mais vulneráveis aos efeitos do calor, enquanto as crianças com idades entre os 10 e os 14 anos mostraram-se mais vulneráveis aos efeitos do frio.

Num estudo longitudinal de séries temporais realizado em Hong Kong, Qiu e seus colaboradores [34], aplicaram modelos aditivos generalizados, de modo a ajustar a relação entre a temperatura média diurna e o número de admissões hospitalares de urgência associadas à asma. Foi aplicado um spline de alisamento, $s(\cdot)$, de modo a excluir os padrões sazonais, as tendências a longo prazo, a temperatura média diária e a humidade relativa das admissões hospitalares diárias. Foi ainda incluído um ajustamento para o dia da semana e para as variáveis dicotómicas, tais como os feriados e as epidemias de gripe. Os efeitos lineares da temperatura diurna média foram estimados para o próprio dia e para um período até 4 dias antes do desfecho (efeito de desfasamento único, desde o desfasamento 0 ao desfasamento 4). Os efeitos cumulativos gerais da temperatura média diurna devido à exposição no período entre o desfasamento 0 e o desfasamento 4 foram estimados através de modelos de desfasamento distribuído. Os resultados indicam efeitos adversos agudos da temperatura média diurna associados à asma. O aumento de 1 °C na temperatura média diurna ao longo de um período entre 0 e 4 dias de desfasamento surgiu associado a um aumento de 2,49 (IC 95%: 1.86-3.14) no número de internamentos hospitalares diários urgentes associado à asma. A relação entre a temperatura média diurna e a asma mostrou-se robusta aquando o ajuste para

a temperatura absoluta diária e a poluição atmosférica. A temperatura média diurna demonstrou um efeito significativamente mais notório na época fria. As crianças do sexo masculino e feminino mostraram-se mais vulneráveis à temperatura média diurna. Os resultados sustentam a hipótese de que uma maior variação da temperatura no espaço de um dia constitui um fator de risco ambiental para as crises de asma.

Nos Estados Unidos, a comparação entre tendências sazonais em crises de asma em crianças em idade escolar, residentes em diferentes localizações geográficas com climas distintos, foi demonstrada no estudo de Wisniewski et al. [35]. Foram analisados dados referentes ao número de crianças admitidas nos hospitais, ou que tenham recebido tratamento para a asma nos serviços de urgência, através de modelos de equações de estimação generalizados longitudinais com distribuição binomial negativa com distribuição binomial negativa longitudinal. Os dados climáticos, por seu turno, foram analisados através de modelos lineares de efeitos mistos longitudinais misto longitudinal. Observou-se um pico anual nas crises de asma durante os meses de outono (entre setembro e novembro) em crianças residentes em Charlottesville, na Virgínia, bem como no estado da Virgínia. Os autores encontraram um aumento do número de crises – tendo o pico sido atingido em novembro – em crianças residentes em Tucson e em Yuma, no Arizona. Por outro lado, o número de crises em crianças de Nova Orleães, no Louisiana, aumentou em setembro, mas manteve-se elevado ao longo do ano escolar. Ainda que se tenha verificado uma variação anual na frequência das crises de asma ao longo do tempo, os padrões sazonais observados são semelhantes nas diversas localizações, de ano para ano. A frequência das crises atingiu o seu ponto mínimo durante os meses no verão, em todas as localizações. Os picos sazonais das crises de asma variaram entre as crianças residentes em localizações geográficas com climas distintos, e não se limitaram ao início do ano escolar.

1.4. Questão de investigação e objetivos

A asma é uma causa importante de morbidade, sendo vista como uma patologia grave, sendo que no caso de Portugal é o fator de risco de prevalência em crianças, em idade pediátrica. Por este motivo, é importante, analisar e avaliar os internamentos hospitalares associados a esta doença.

1.4.1. Questão de investigação

Foi definida a seguinte questão de investigação: Qual a relação entre o número de internamentos hospitalares em idade pediátrica devido a asma, como diagnóstico principal, e os fatores ambientais na Área Metropolitana de Lisboa (AML)?

Para responder à questão de investigação formulada, foram definidos os seguintes objetivos geral/específicos:

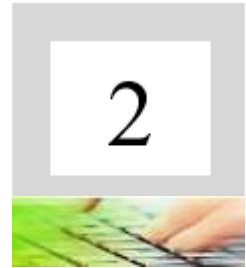
1.4.2. Objetivo geral

Desenvolver um modelo estatístico que permita estudar a relação entre o número de internamentos hospitalares em idade pediátrica e os fatores ambientais, identificando os potenciais fatores de suscetibilidade que possam implicar riscos acrescidos devido à exposição a variáveis ambientais.

1.4.3. Objetivos específicos

Como objetivos específicos foram definidos os seguintes:

- Analisar a relação entre variáveis ambientais e o número de internamentos hospitalares por asma, nas diferentes estações do ano.
- Avaliar o efeito desfasado de variáveis ambientais nos internamentos hospitalares.
- Dos subgrupos de crianças, segundo grupo etário (0-4 anos; 5-9 anos e 10-14 anos de idade) e sexo (masculino e feminino), investigar os que revelam uma maior vulnerabilidade ao efeito de variáveis ambientais.



Segundo Capítulo

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Dados

Neste estudo foram utilizados os dados relativos aos internamentos hospitalares diários, por asma (CID 9:493; CID 10: J45), desagregados por sexo (masculino e feminino) e grupo etário (0-4 anos; 5-9 anos e 10-14 anos), disponibilizados pela Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS), para a Área Metropolitana de Lisboa (AML), no período temporal compreendido entre 2009 e 2015.

Os dados meteorológicos de temperatura média (Tmean), máxima (Tmax) e mínima (Tmin), humidade relativa (HR) e de precipitação (PP), foram obtidos através da base de dados disponibilizada pelo NOAA's National Climatic Data Center (NCDC), para a estação meteorológica de 85790 Gago Coutinho, em Lisboa, para o período em estudo.

Os valores de concentrações médias diárias ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) de partículas atmosféricas (PM₁₀ – partículas com diâmetro inferior a 10 μm) foram recolhidos da base de dados da rede de monitorização da Agência Portuguesa do Ambiente (APA), para a AML, entre 2009-2015. As PM₁₀ foram consideradas para o estudo porque constituem um dos poluentes atmosféricos mais graves em termos de saúde pública em Portugal.

2.2. Período em estudo

O período temporal escolhido para este estudo foi o decorrido entre os anos de 2009 a 2015, inclusive. A definição deste período de análise resultou do facto de ser o período mais recente em que foi disponibilizada na base de dados dos Grupos de Diagnósticos Homogêneos (GDH) pela Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS).

2.3. Métodos

2.3.1. Análise exploratória

Foi realizada a análise preliminar de dados relativos ao número de internamentos hospitalares por asma, como diagnóstico principal, e sobre variáveis ambientais selecionadas para o estudo, no período temporal compreendido entre 2009 a 2015. Na análise estatística descritiva foram calculadas as estatísticas de cada variável que compõe a base de dados, como as medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão). A análise de variância (ANOVA) permitiu avaliar o contributo da proporção entre variabilidade mensal e variabilidade total. A ANOVA foi aplicada nas séries temporais como método ad hoc, questionando-se se os internamentos são distintos entre meses. Ou seja, a média dos

internamentos hospitalares foi testada em diferentes níveis de “mês” e “sexo”, e de “mês” e “grupo etário”, através de uma análise de variância com dois fatores (two-way ANOVA) [36,37]. Adicionalmente, foi aplicado o teste de Qui-quadrado para apurar a existência de variação no número de casos de internamentos hospitalares mensais, entre crianças do sexo masculino e feminino, e diferentes grupos etários (0-4 anos; 5-9 anos e dos 10-14 anos).

2.3.2. Modelos e estimação

Os dados referentes às contagens são normalmente modelados através de uma regressão Poisson, assumindo-se que a média e a variância são iguais. Contudo, no nosso caso específico, as contagens de internamentos hospitalares por asma são sobredispersas, tendo por base os testes de sobredispersão baseados em regressão que estão patentes no modelo Poisson de Cameron e Trivedi [38], ($z = 5.10$ e valor- $p < 0,0001$), implementado através da biblioteca ‘AER’ (Aplicações de Econometria em R), no software estatístico R. Por conseguinte, ajustou-se o efeito de variáveis ambientais e o número de internamentos de forma a tentar explicar a referida sobredispersão.

Dada a possibilidade de algumas variáveis independentes não terem uma relação linear com o número de internamentos hospitalares, foram aplicados modelos não-lineares de desfasamento distribuído (DLNM) [39-41]. Estes modelos são vistos como sendo uma ferramenta bastante flexível que permite descrever associações de exposição desfasadas no tempo (lag) (neste caso, variáveis ambientais) com uma variável resposta (neste caso, número de internamentos hospitalares).

As contagens mensais do número de internamentos hospitalares, y_t , $t = 1, \dots, n$ com uma média de μ_t , podem ser explicadas em termos de exposições anteriores a variáveis ambientais, $x_{t-\ell}$, em que ℓ corresponde ao desfasamento. Relativamente às temperaturas, à precipitação, às partículas atmosféricas e à humidade relativa, o modelo foi ajustado através da análise dos efeitos verificados em desfasamentos de 3 meses antes da ocorrência do evento, para captar possíveis atrasos mais longos.

O modelo genérico, para descrever o número de internamentos hospitalares associado à asma, no mês t , Y_t , sendo que $\mu_t \equiv E(Y_t)$ com $t = 1, \dots, n$, considera uma função de ligação logarítmica, que permite a distribuição de Poisson sobredispersa de Y_t , decompondo a sua log-média em:

$$\log(\mu_t) = \alpha + \sum_{j=1}^J s_j(x_{tj}; \beta_j) + \sum_{k=1}^K \gamma_k u_{tk} \quad (1)$$

Foi utilizada uma função spline cúbica natural para modelar a relação entre o número de internamentos hospitalares e as variáveis ambientais. x_j representa a exposição às variáveis ambientais e a função s_j especifica uma relação não linear da exposição no efeito nos internamentos hospitalares. Adicionalmente, os efeitos não-lineares e retardados de uma variável independente são posteriormente modelados através das funções s_j , que definem a relação ao longo das duas dimensões da variável independente e dos desfasamentos. As variáveis u_k incluem outras variáveis independentes com efeitos lineares, especificados pelos coeficientes relacionados γ_k .

A estrutura de modelação entre os preditores e a variável resposta que se baseia na construção de uma função de base cruzada, referente à relação entre exposição, desfasamento e efeito, e parametrizada por coeficientes η , é descrita em pormenor nos trabalhos desenvolvidos por Gasparrini et al. [39-40].

De forma sucinta, a função de base cruzada $s(x, t)$ é definida por:

$$s(x, t) \approx \sum_{l=l_0}^L f. \omega(x_{t-l}, l) \quad (2)$$

em que a função bidimensional $f. \omega(x_{t-l}, l)$, constituída por duas funções marginais $f(x)$ e $\omega(l)$, representa a função de alisamento para as relações entre exposição e efeito e entre desfasamento e efeito, respetivamente.

$$s(x, t; \eta) = (\mathbf{1}_{v_x \cdot v_l}^T A_{x,t}) \eta = \mathbf{w}_{x,t}^T \eta \quad (3)$$

O valor $\mathbf{w}_{x,t}$ é obtido da transformação derivada de $A_{x,t}$, calculada através de um produto de Kronecker por linha entre as funções de base cruzada $f. \omega$, aplicadas a x_t :

$$\mathbf{A}_{x,t} = (\mathbf{1}_{v_l}^T \otimes \mathbf{R}_{x,t}) \odot (\mathbf{C} \otimes \mathbf{1}_{v_x}^T) \quad (4)$$

em que $\mathbf{R}_{x,t}$ e \mathbf{C} são matrizes de base marginal, com dimensões $(L - l_0 + 1) \times v_x$ e $(L - l_0 + 1) \times v_l$, respetivamente, e em que $\mathbf{1}_v$ é um vector de dimensão v de valores 1. A base cruzada resultante, $n \times (v_x \cdot v_l)$, para um conjunto completo de observações n , pode ser incluída na matriz dos modelos lineares generalizados (GLMs) de modo a estimar os parâmetros η .

Os parâmetros do modelo DLNM são implementados através de um modelo linear generalizado, com uma distribuição quasi-Poisson. A estimativa da relação entre exposição,

desfasamento e efeito pode ser obtida maximizando a função de verosimilhança do modelo $l(\eta, \gamma)$ em termos dos parâmetros $[\eta^T, \gamma^T]$ do modelo, em que η corresponde aos coeficientes da base cruzada e γ aos coeficientes dos termos covariáveis adicionais no modelo.

Os efeitos de variáveis ambientais no número de internamentos hospitalares por asma, foram ajustados através de modelos de regressão quasi-Poisson, fazendo-se o ajuste para a estação do ano, a tendência temporal a longo prazo (Ano) e para as variáveis ambientais HR (humidade relativa, %), Tmax (temperatura máxima, °C), Tmean (temperatura média, °C), Tmin (temperatura mínima, °C), PP (precipitação, mm) e PM₁₀ (partículas atmosféricas – partículas com diâmetro inferior a 10 µm, µg/m³).

O modelo apresenta a seguinte formulação:

$$\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 HR_t + \delta_2 PP_t + \delta_3 PM10_t + \delta_4 Tmean_t + \delta_5 Tmax_t + \delta_6 Tmin_t + ns(Month_t) \quad (5)$$

em que t se refere ao mês de observação; $E(Y_t)$ representa o valor médio das contagens de asma no instante t; α corresponde à ordenada na origem; $ns(.)$ denota a função spline de alisamento cúbica; $Month_t$ corresponde ao mês no instante t; $Tmean_t$, $Tmax_t$, $Tmin_t$, HR_t , PP_t e $PM10_t$ correspondem à temperatura média, máxima e mínima, humidade relativa, à precipitação e aos valores médios de partículas atmosféricas no instante t, respetivamente.

Depois de se ajustar o modelo completo (Equação 5), para os diferentes grupos de dados (dados agregados e dados desagregados segundo grupo etário e sexo), permitiu-se que o modelo reduzido tivesse uma função de alisamento nas restantes variáveis ambientais.

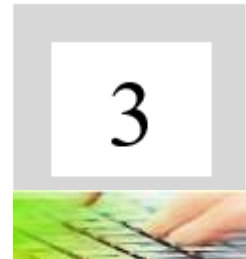
$$\log[E(Y_t)] = \alpha + ns(Month_t) + s(Tmean_t) + s(Tmin_t) + s(Tmax_t) + s(RH_t) + s(PP_t) + s(PM10_t) \quad (6)$$

Por norma, na relação entre o número de internamentos hospitalares e as variáveis ambientais, poderá haver uma associação retardada entre exposição e resultado. Estimou-se uma relação retardada (ou desfasada) entre exposição e resposta, para um aumento no tempo de desfasamento (lag) de 0 até 3 meses.

$$\log[E(Y_t)] = \alpha + ns(Month_t) + s_{Tmean}(Tmean_t, \dots, Tmean_{t-3}) + s_{Tmin}(Tmin_t, \dots, Tmin_{t-3}) + s_{Tmax}(Tmax_t, \dots, Tmax_{t-3}) + s_{HR}(HR_t, \dots, HR_{t-3}) + s_{PP}(PP_t, \dots, PP_{t-3}) + s_{PM10}(PM10_t, \dots, PM10_{t-3}) \quad (7)$$

O desempenho dos modelos foi avaliado através da deviance [42,43], que é uma medida estatística da qualidade do ajustamento e que permite medir a proximidade das previsões do modelo relativamente aos dados observados. A deviance pode ainda ser usada para avaliar o contributo da introdução de novas variáveis independentes num modelo com vista à melhoria do seu ajuste [44,45]. Foi também considerado, o valor do critério de Informação de Akaike relativo à quasi-verosimilhança (QAIC), como medida estatística para selecionar o melhor modelo. O QAIC é determinado para modelos com respostas sobredispostas [40]. O modelo com menor valor de QAIC é considerado o melhor ajuste.

Os dados foram analisados e modelados através do software estatístico R (versão 3.4.0 - The R Project for Statistical Computing, <http://www.r-project.org>), utilizando as bibliotecas 'AER' [46], 'mgcv' [47] e 'dlnm' [48]. Foi utilizado o Microsoft Office Excel 2016, para construir os gráficos que compõem a Figura 1 do presente trabalho.



Terceiro Capítulo

3. RESULTADOS

3.1. Análise exploratória

Na Figura 1 podemos observar a distribuição mensal do número de internamentos hospitalares associados à asma, e de variáveis ambientais para a Área Metropolitana de Lisboa (AML). O padrão visível na Figura 1 sugere a existência de sazonalidade na distribuição no número de internamentos hospitalares. Revela também uma variação cíclica nos casos de asma, ainda que por vezes em contra-ciclo, como é o caso da Figura 1b.

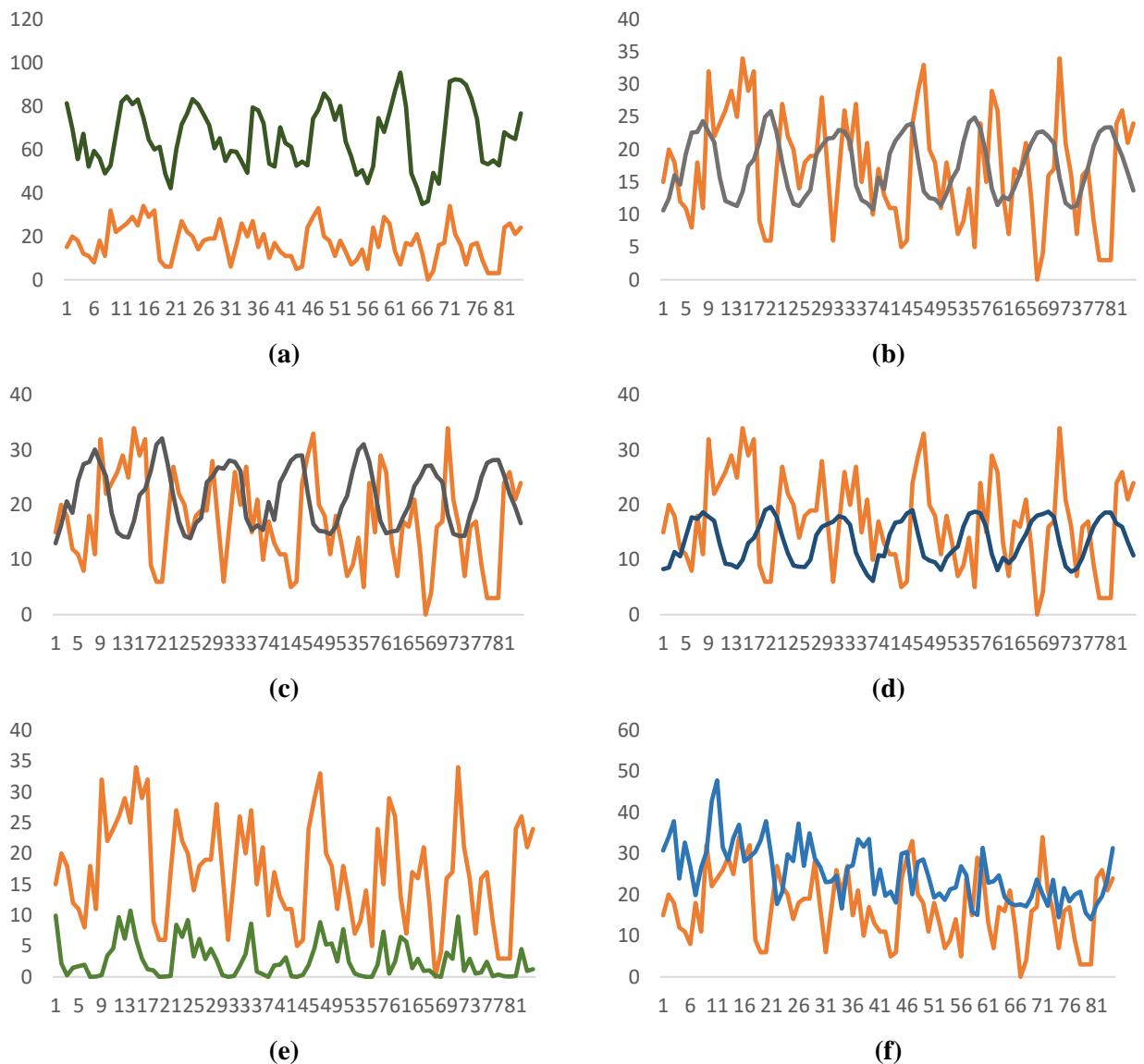


Figura 1. Distribuição mensal de variáveis ambientais e do número de casos de internamentos hospitalares por asma (NIHA): (a) NIHA (laranja) e HR (verde); (b) NIHA (laranja) e Tmean (cinzento); (c) NIHA (laranja) e Tmax (cinzento); (d) NIHA (laranja) e Tmin (azul); (e) NIHA (laranja) e precipitação (verde) e (f) NIHA (laranja) e PM₁₀ (azul), na Área Metropolitana de Lisboa, entre 2009-2015. Fonte: Cálculos do autor.

A Tabela 1, apresenta a estatística descritiva do número de casos de internamentos hospitalares com diagnóstico principal de asma, nas diferentes estações do ano, bem como de variáveis ambientais. Os resultados sugerem que as variações apresentam sazonalidade. Os casos de internamentos foram mais numerosos na estação de outono do que nas restantes estações do ano. Por outro lado, constatou-se que as variáveis ambientais apresentam valores de temperatura máxima (Tmax), média (Tmean) e mínima (Tmin) mais elevados no verão do que no inverno, e níveis mais elevados de humidade relativa (HR), precipitação (PP) e de partículas atmosféricas (PM₁₀) no inverno do que no verão.

Tabela 1. Estatística descritiva do número de internamentos hospitalares associados à asma e das variáveis ambientais, na Área Metropolitana de Lisboa (2009-2015). Fonte: Cálculos do autor.

Variáveis	Inverno			Verão		
	Média	Mediana	Desvio padrão	Média	Mediana	Desvio padrão
Asma*	18.39	18.01	6.21	11.96	10.00	8.34
HR (%)	78.29	80.37	10.75	52.37	52.64	7.42
Tmax (°C)	15.83	15.28	1.85	27.87	27.77	1.77
Tmean (°C)	12.51	12.28	1.38	22.87	22.69	1.27
Tmin (°C)	9.19	9.08	1.19	17.86	17.90	0.94
PP (mm)	4.04	2.90	3.31	0.58	0.16	0.93
PM ₁₀ (µg/m ³)	28.28	28.49	5.96	23.37	22.40	5.80

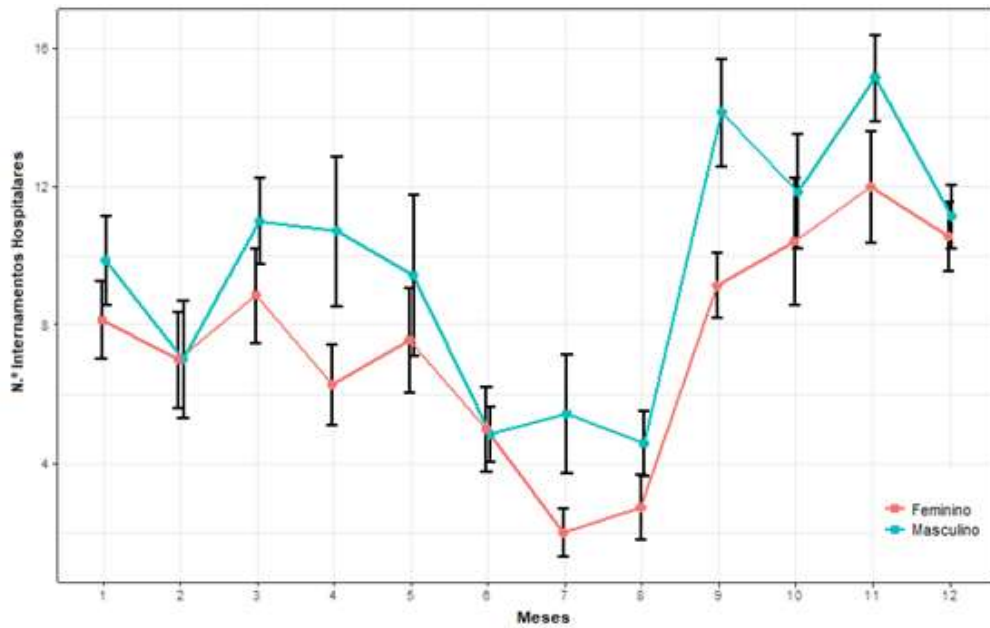
Variáveis	Primavera			Outono		
	Média	Mediana	Desvio padrão	Média	Mediana	Desvio padrão
Asma*	17.00	14.51	7.86	24.71	25.02	5.61
HR (%)	60.22	61.74	8.59	72.13	72.82	9.92
Tmax (°C)	22.05	22.35	2.54	20.60	20.64	3.24
Tmean (°C)	17.76	17.94	2.12	17.27	17.19	2.81
Tmin (°C)	13.46	13.69	1.76	13.94	13.73	2.46
PP (mm)	2.09	2.19	1.18	5.35	4.65	2.96
PM ₁₀ (µg/m ³)	24.17	22.07	5.73	24.33	20.42	9.87

*Número de internamentos hospitalares com diagnóstico principal de asma.

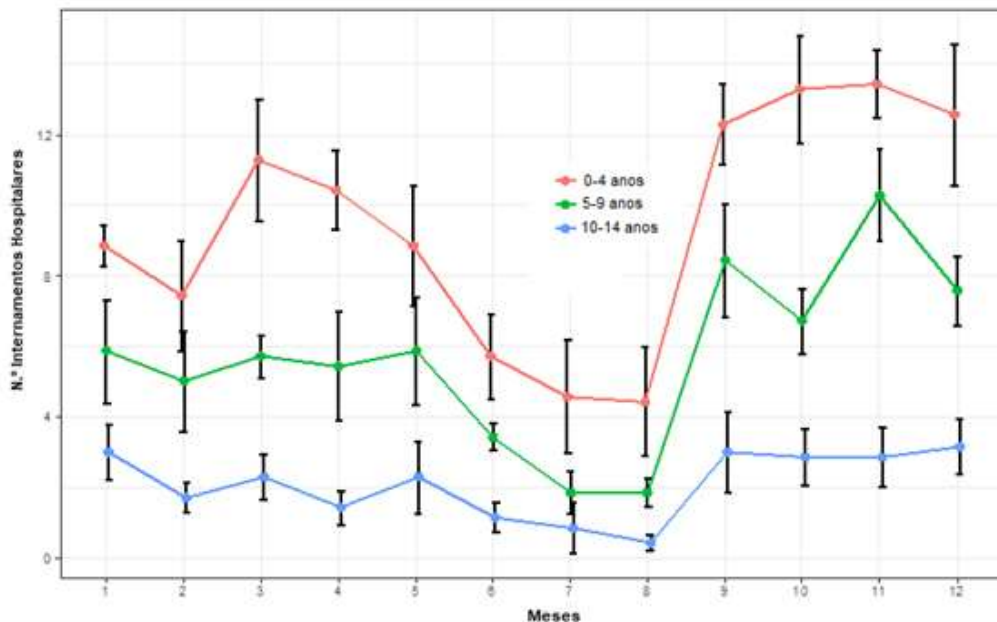
Abreviaturas: HR: humidade relativa; Tmax: temperatura máxima; Tmean: temperatura média; Tmin: temperatura mínima; PP: precipitação; PM₁₀: partículas atmosféricas – partículas com diâmetro inferior a 10 µm.

As médias mensais do número de internamentos por asma, registadas ao longo do período de 7 anos, constam na Figura 2a. Nestes casos, constatou-se que tanto as crianças do sexo masculino, como as do sexo feminino, apresentam padrões semelhantes, exibindo dois picos: um em março e outro em novembro. A análise da variância mostrou que há uma diferença significativa nos internamentos hospitalares mensais (F=10.51; p<0.0001). Em ambos os sexos, a variação entre meses foi muito mais elevada do que se fosse por mero acaso. Do mesmo modo, existem diferenças significativas entre os dois sexos na incidência mensal dos casos de asma (F=13.92; p=0.0003).

A análise por grupos etários, evidencia que o número de internamentos associados a um diagnóstico principal de asma, é maior em crianças com idades entre 0 e os 4 anos, atingindo o seu ponto máximo nos meses de março e novembro (Figura 2b). O teste de diferença no padrão mensal do número de internamentos entre os três grupos etários revelou uma diferença significativa neste padrão específico entre os grupos ($F=118.4$; $p<0.0001$).



(a)



(b)

Figura 2. Número médio, máximo e mínimo de casos de internamentos hospitalares associados à asma, com referência a: (a) Sexo (masculino e feminino); (b) Grupo etário (0-4 anos; 5-9 anos e dos 10-14 anos), na Área Metropolitana de Lisboa, entre 2009-2015. Fonte: Cálculos do autor.

Verifica-se ainda pela análise dos resultados obtidos pela ANOVA diferenças significativas entre estações do ano dos casos de internamentos relativos à asma ($F=28.26$; $p<0.0001$).

3.2. Análise estatística univariada da relação exposição-efeito

Os fatores de confundimento, tais como o sexo e a idade, foram analisados separadamente devido à natureza dos dados, que são demográficos e com uma ocorrência diária muito baixa. Relativamente à relação exposição-efeito, nota-se que todas as variáveis ambientais analisadas separadamente manifestam uma relação significativa com o número de internamentos relativos à asma; esta informação consta da Tabela 2. A variável temperatura (T_{mean} , T_{min} , T_{max}) evidencia que um aumento de 1°C está associado a um risco de internamento hospitalar de $RR = 0.96$; IC 95% (0.94-0.99) no caso da T_{mean} , $RR = 0.97$; IC 95% (0.94-0.99) para a T_{min} e $RR = 0.97$; IC 95% (0.95-0.98) no caso da T_{max} , nos Modelos 1, 2 e 3, respetivamente. Estes dados implicam que, de um modo geral, o aumento da temperatura está relacionado com um risco mais baixo de internamentos por asma. No entanto, no caso das variáveis PM_{10} , PP e HR , a relação foi inversa nos Modelos 4, 5 e 6, respetivamente. Estes modelos mostram um aumento de risco de internamento, no caso das PM_{10} ($RR= 1.02$; IC 95%: 1.01-1.03), da PP ($RR =1.08$; IC 95%: 1.04-1.11) e da HR ($RR= 1,01$; IC 95%: 1.01-1.02).

Da análise ao desempenho dos modelos (Tabela 2), verifica-se que de todas as variáveis ambientais em estudo (T_{mean} , T_{min} , T_{max} , HR , PP e PM_{10}), a precipitação (PP), é a variável independente mais importante no âmbito do número de internamentos hospitalares com diagnóstico principal de asma.

Tabela 2. Risco relativo (RR) referente aos internamentos hospitalares por asma, em idade pediátrica, e à totalidade dos dados, na Área Metropolitana de Lisboa (2009-2015). Fonte: Cálculos do autor.

Modelo	Variáveis	Deviance	df	QAIC	RR (IC 95%)
Modelo 1: $\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 T_{\text{mean}_t}$	+Tmean	335	82	728.68	0.96 (0.94 - 0.99)
Modelo 2: $\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 T_{\text{min}_t}$	+Tmin	344	82	738.20	0.96 (0.93 - 0.99)
Modelo 3: $\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 T_{\text{max}_t}$	+Tmax	328	82	722.21	0.97 (0.95 - 0.98)
Modelo 4: $\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 HR_t$	+HR	321	82	714.03	1.01 (1.01 - 1.02)
Modelo 5: $\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 PP_t$	+PP	298	82	690.30	1.08 (1.04 - 1.11)
Modelo 6: $\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 PM_{10_t}$	+PM ₁₀	348	82	742.06	1.02 (1.01 - 1.03)
Modelo 7: $\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 SEASON$	+Season (ref=Verão)				
	Inverno				1.54 (1.19 - 1.99)
	Primavera	280	80	686.51	1.42 (1.04 - 1.94)
	Outono				2.06 (1.56 - 2.73)
Modelo 8: $\log[E(Y_t)] = \alpha + ns(TREND_t)$	Cubic B-spline for Trend	68	34	633.44	Figura 3
Modelo 9: $\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 SEASON + ns(TREND_t)$	Season + Cubic B-spline for Trend	52	31	597.88	Figura 3

Abreviaturas: QAIC: Critério de Informação de Akaike relativo à quasi-verosimilhança; df: graus de liberdade; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; HR: humidade relativa; Tmax: temperatura máxima; Tmean: temperatura média; Tmin: temperatura mínima; PP: precipitação; PM₁₀: partículas atmosféricas – partículas com diâmetro inferior a 10 µm.

3.3. Explicação da sazonalidade e da tendência

Até ao momento, a sazonalidade e a tendência não foram estudadas, uma vez que se iniciou a análise com um modelo que inclui a estação do ano apenas como covariável (Modelo 7). Os resultados evidenciam que o risco mais elevado de internamentos hospitalares relativos à asma ocorre no outono (RR = 2.06; IC 95%: 1.56-2.73), face aos meses de verão. O efeito da estação sobre o risco de internamento é significativo, juntamente com o risco elevado que se verifica durante o inverno (RR= 1.54; IC 95%: 1.19-1.99) e a primavera (RR= 1.42; IC 95%: 1.04-1.94), respetivamente.

O Modelo 9 apresenta a função temporal como sendo uma função spline cúbica natural que explica a tendência temporal a longo prazo. Estes modelos oferecem uma previsão mais relevante, como indicado na Tabela 2 e ilustrado na Figura 3.

3.4. Análise estatística multivariada da relação exposição-efeito

Foi feita a análise estatística multivariada de modo a identificar os fatores de risco mais relevantes no âmbito dos internamentos hospitalares associados a um diagnóstico principal de asma. Esta análise foi também realizada de forma separada para os dados agregados, em grupos etários (0-4 anos, 5-9 anos e 10-14 anos), e para os dados desagregados por sexo (masculino e feminino). A Tabela 3 mostra o ajustamento dos modelos, estando ainda ilustrado na Figura 3.

Os resultados da análise estatística multivariada, constam da Tabela 3, indicam uma relação significativa entre o número de internamentos por asma, a concentração de partículas atmosféricas (PM_{10}) e a precipitação (PP), para os dados agregados. O aumento de $1\mu g/m^3$ de PM_{10} está associada a um aumento do risco de internamento na ordem dos 2% ($R = 1.02$; IC 95%: 1.01 -1.03), sendo este aumento de 4% com o aumento de 1mm de precipitação ($RR = 1.04$; IC 95%: 1.02-1.08). Estes resultados são semelhantes aos obtidos através da análise estatística univariada, apresentados na Tabela 2. No entanto, na análise estatística multivariada, apenas as PM_{10} , a PP e a estação do ano são consideradas variáveis independentes relevantes no caso do número de internamentos hospitalares.

Em crianças do sexo masculino, por exemplo, o aumento da concentração de PM_{10} aparece associado a um aumento do risco de internamento na ordem dos 2%, ao passo que a PP está associada a um aumento de 5%. Além disso, no outono, observou-se um aumento significativo do risco de internamento por asma na ordem dos 67% face ao verão, em crianças do sexo masculino. É de notar, que não se verificou, qualquer relação significativa entre variáveis ambientais e internamentos hospitalares no grupo de crianças do sexo feminino. Mas, o risco de internamento associado à asma, foi 1.83, 1.47 e 2.37 vezes mais elevado no inverno, primavera e outono, respetivamente, face ao período de verão.

No grupo de crianças com idades compreendidas entre 0 e 4 anos, não se observou qualquer relação com as variáveis ambientais. No entanto, a estação do ano surge positivamente relacionada com o número de internamentos em crianças deste grupo etário. O nível médio mensal de concentração de partículas atmosféricas (PM_{10}) e a temperatura média (T_{mean}) e máxima (T_{max}) apresentaram uma relação positiva com o número de internamentos em

crianças com idades entre os 5 e 9 anos. Dos 10 aos 14 anos, a média mensal de humidade relativa (HR) está relacionada, de forma positiva, com o aumento do número de internamentos hospitalares.

Tabela 3. Resultados da análise estatística multivariada para o melhor ajustamento, com referência aos fatores de risco de internamentos hospitalares associados à asma, na Área Metropolitana de Lisboa (2009-2015). Fonte: Cálculos do autor.

Modelo	Variáveis	Deviance	df	QAIC	RR (IC 95%)
Modelo 10: Dados agregados	PM ₁₀ +PP+Season				
$\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 PM_{10t} + \delta_2 PP_t + \delta_3 SEASON$	PM ₁₀	251	78	667.19	1.02 (1.01 -1.03)
	PP				1.04 (1.02 -1.08)
	Inverno vs Verão				1.24 (0.92 -1.65)
	Primavera vs Verão				1.32 (0.98 -1.78)
	Outono vs Verão				1.67 (1.21- 2.31)
Modelo 11: Sexo masculino	PM ₁₀ +PP+Season				
$\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 PM_{10t} + \delta_2 PP_t + \delta_3 SEASON$	PM ₁₀	173	78	529.61	1.02 (1.00 -1.03)
	PP				1.05 (1.00 -1.09)
	Inverno vs Verão				1.03 (0.75 -1.42)
	Primavera vs Verão				1.27 (0.92 -1.76)
	Outono vs Verão				1.67 (1.02 - 2.08)
Modelo 12: Sexo feminino	Season				
$\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 SEASON$	Inverno vs Verão	169	80	487.48	1.83 (1.35-2.47)
	Primavera vs Verão				1.47 (1.01-2.13)
	Outono vs Verão				2.37 (1.71-3.30)
Modelo 13: Idades 0-4 anos	Season				
$\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 SEASON$	Inverno vs Verão	182	80	526.53	1.48 (1.13-1.94)
	Primavera vs Verão				1.43 (1.03-1.98)
	Outono vs Verão				1.97 (1.47-2.66)
Modelo 14: Idades 5-9 anos	PM ₁₀ +Tmean+Tmax				
$\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 PM_{10t} + \delta_2 Tmean_t + \delta_3 Tmax_t$	x	158	80	453.88	1.02 (1.01-1.05)
	PM ₁₀				1.54 (1.19-1.99)
	Tmean				
	Tmax				0.67 (0.54-0.84)
Modelo 15: Idades 10-14 anos	HR				
$\log[E(Y_t)] = \alpha + \delta_1 HR_t$		146	82	329.45	1.02 (1.01 -1.04)

Abreviaturas: QAIC: Critério de Informação de Akaike relativo à quasi-verosimilhança; df: graus de liberdade; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; HR: humidade relativa; Tmax: temperatura máxima; Tmean: temperatura média; Tmin: temperatura mínima; PP: precipitação; PM₁₀: partículas atmosféricas – partículas com diâmetro inferior a 10 µm.

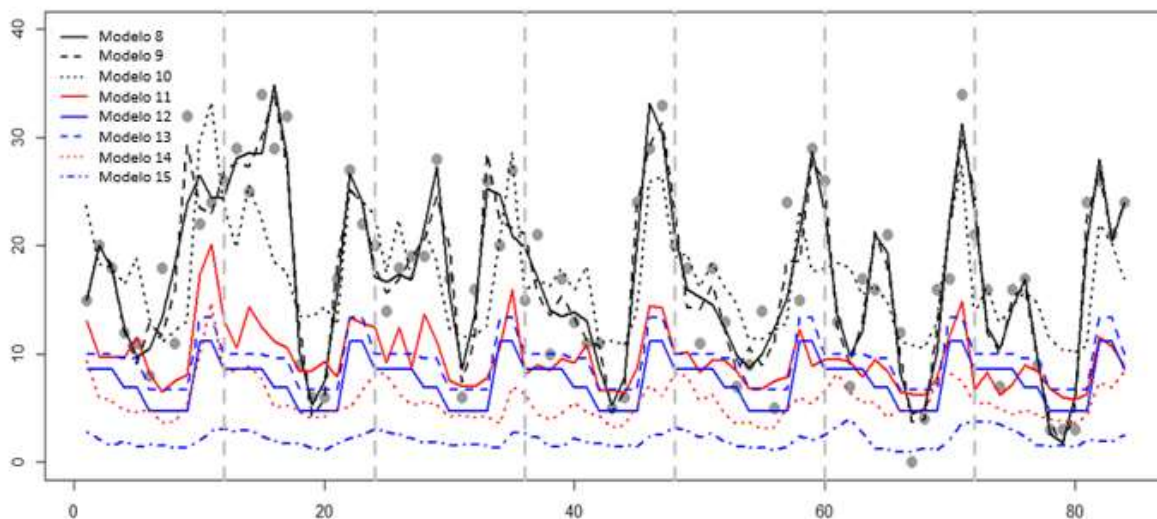


Figura 3. Curva preditiva obtida para cada modelo (N. ° de internamentos hospitalares por asma vs. N. ° de meses). Os pontos cinzentos representam os dados observados e as linhas pontilhadas cinzentas indicam o ano (2009-2015). Fonte: Cálculos do autor.

3.5. Modelos não-lineares de defasamento distribuído

Após as análises iniciais, foram realizados testes para avaliar a variação da incidência mensal de asma entre os diferentes sexos (masculino e feminino) e grupos etários (0-4 anos; 5-9 anos e 10-14 anos), considerando-se também as variáveis ambientais mais importantes. Até ao momento, testou-se o efeito de variáveis ambientais e de número de internamentos hospitalares no mesmo período de tempo. São agora, aplicados modelos não-lineares de defasamento distribuído, de modo a avaliar se a variação a curto prazo nos internamentos hospitalares é ou não afetada pelas variações na exposição a variáveis ambientais num período anterior. É possível haver uma relação desfasada entre exposição e efeito, sobretudo em dados diários ou semanais, onde poderá existir uma relação retardada de alguns dias/semanas. No entanto, neste caso específico, o efeito significativo do mês desfasado foi testado devido à escassez de dados diários e semanais. Portanto, a relação retardada (ou desfasada) entre exposição e efeito foi estimada para o aumento do tempo de defasamento de 0 para 3 meses, no âmbito das variáveis ambientais mais importantes, que constam na Tabela 3.

Relativamente à aplicação de uma função de alisamento às partículas atmosféricas (PM_{10}) e à precipitação (PP) no modelo 10, como representado na Figura 4a, observou-se que tal não melhora o modelo; enquanto as PM_{10} se mantêm estatisticamente significativas, com valores na ordem dos 28 a 33 $\mu g/m^3$, o valor estimado da relação entre a PP e o número de internamentos deixa de ser estatisticamente significativo.

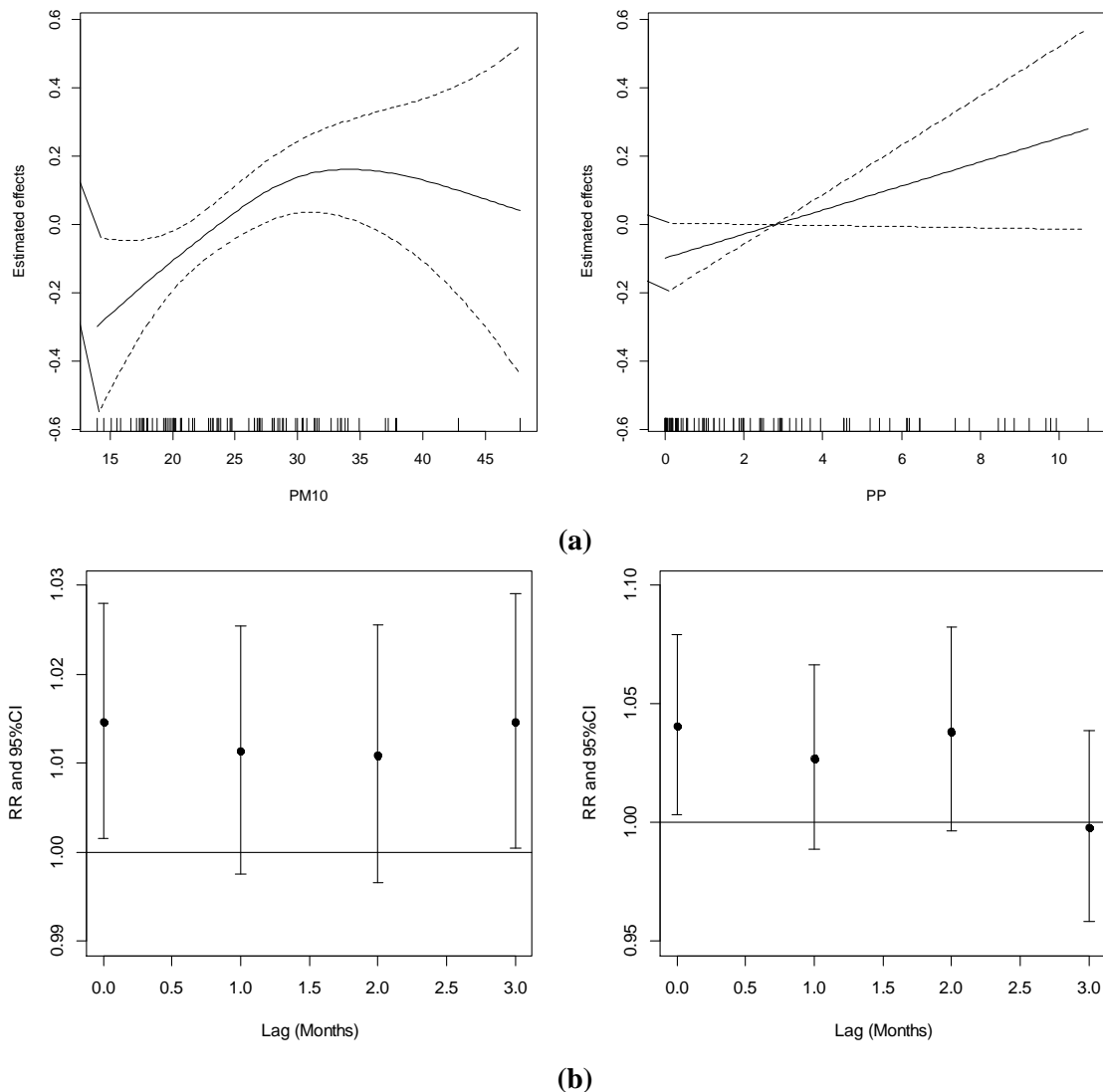


Figura 4. Modelo 10, referente aos dados agregados: **(a)** com função de alisamento nas partículas atmosféricas (PM_{10}) e na precipitação (PP), e **(b)** efeitos desfasados da exposição, sem função de alisamento nas partículas atmosféricas (PM_{10}) e na precipitação (PP). Fonte: Cálculos do autor.

Vejamos a inclusão da exposição retardada (meses de desfasamento) nas PM_{10} e na precipitação, reajustando-se o modelo 10 acima referido. Podemos ver, na Figura 4b, como os valores estimados da relação entre PM_{10} e o número de internamentos, e entre PP e o número de internamentos, variam à medida que aumentamos o tempo de desfasamento de 0 para 3 meses, ao permitirmos que o modelo 10 inclua variáveis desfasadas de PM_{10} e de PP. Comprova-se assim que a relação entre as PM_{10} e o número de internamentos hospitalares relativos à asma no desfasamento 0, apresenta um $RR = 1.02$; IC 95% (1.002-1.028) e quando o tempo de desfasamento é de 3 meses, o $RR = 1.015$; IC 95% (1.004-1.029). Do mesmo modo, podemos comprovar a relação entre a precipitação (PP) e o número de internamentos hospitalares no desfasamento 0.

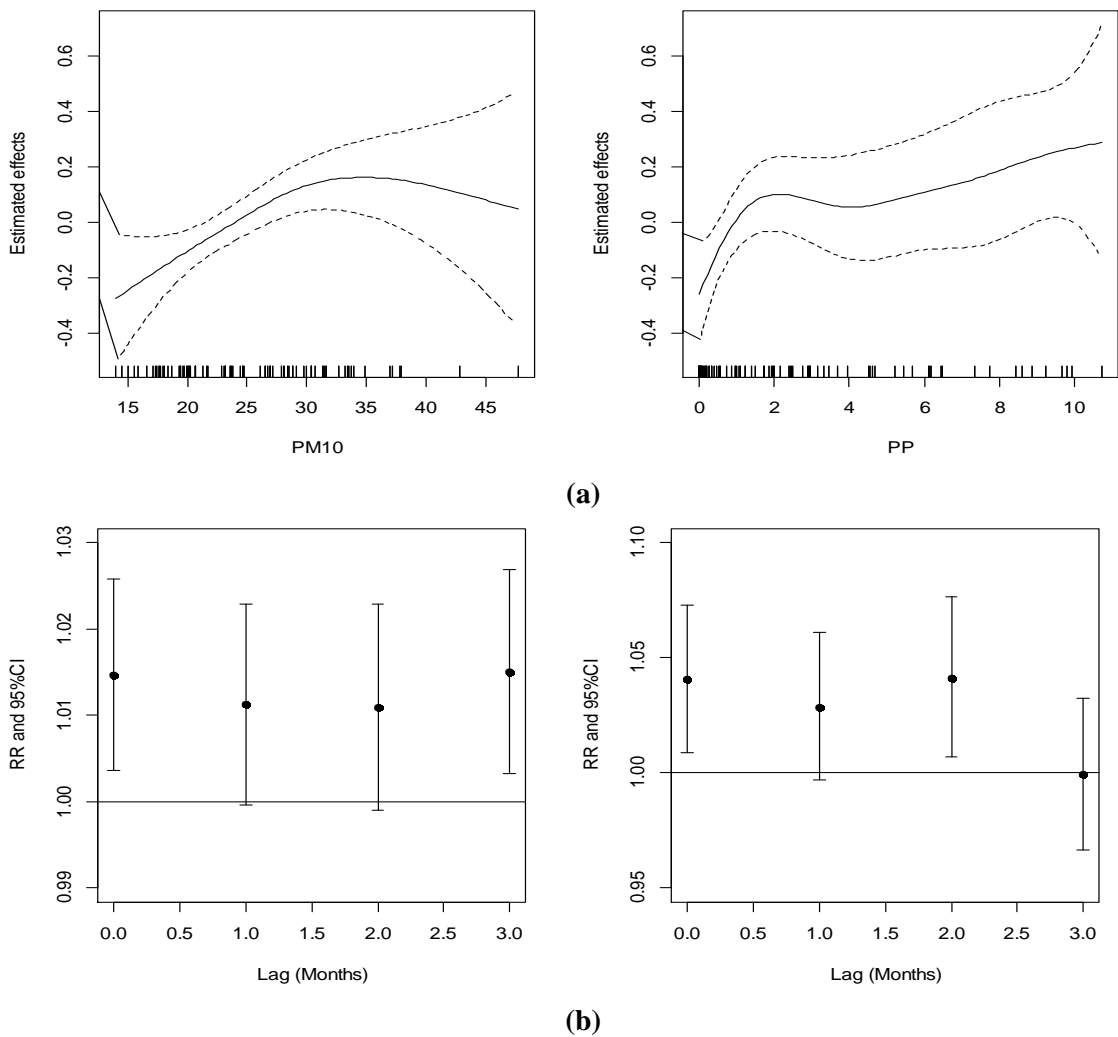


Figura 5. Modelo 11, referente apenas ao sexo masculino: **(a)** com função de alisamento nas partículas atmosféricas (PM₁₀) e na precipitação (PP), e **(b)** efeitos desfasados da exposição sem função de alisamento nas partículas atmosféricas (PM₁₀) e na precipitação (PP). Fonte: Cálculos do autor.

À semelhança do modelo 10, aplicámos, no modelo 11, uma função de alisamento à PM₁₀ e à PP nos dados desagregados referentes ao sexo masculino, estando as estimativas do efeito representadas na Figura 5. Observando apenas os dados referentes ao sexo masculino, as PM₁₀ surgem significativamente associadas ao aumento do número de internamentos hospitalares por asma, mediante valores de PM₁₀ que variam entre 30 a 351µg/m³. O aumento de PP, ainda que relacionado com um risco acrescido de internamentos hospitalares, não se mostrou significativo. Quando os efeitos retardados da PM₁₀ e da PP foram introduzidos no modelo 11, como representado na Figura 5b, não se verificou qualquer efeito retardado na relação entre o número de internamentos e as PM₁₀, nem entre o número de internamentos e a PP. A relação mostrou-se imediata no desfasamento 0, embora os desfasamentos de 4 meses e de 3 meses também se tenham revelado significativos para as PM₁₀ e para a PP, respetivamente.

Os efeitos cumulativos das PM_{10} e da PP no desfaseamento 0 são de $RR=1.02$; IC 95% (0.004-1.026) e de $RR = 1.04$; IC 95% (1.01-1.07), respetivamente.

Na análise por grupos etários, apresenta-se apenas a função de alisamento incluída nos modelos 13 e 14, referentes aos grupos de idade, dos 5-9 anos e dos 10-14 anos; o modelo 13 não inclui qualquer função de alisamento (uma vez que só tem a estação do ano como variável explicativa). Valores mais elevados de PM_{10} e de PP, respetivamente, estão relacionados com um risco acrescido de internamentos hospitalares por asma, enquanto que para valores de Tmax mais elevados verifica-se uma diminuição no risco de internamento hospitalar (Figura 6). Existem associações significativas entre os internamentos, as PM_{10} , a Tmean e a Tmax, nos desfaseamentos de 0-3 meses, no grupo de idades entre os 5 e 9 anos, com um efeito cumulativo de $RR = 1.03$; IC 95% (1.01-1.05), $RR = 1.54$; IC 95% (1.19-1.99) e de $RR = 0.67$; IC 95% (0.54-0.84) no desfaseamento 0, respetivamente.

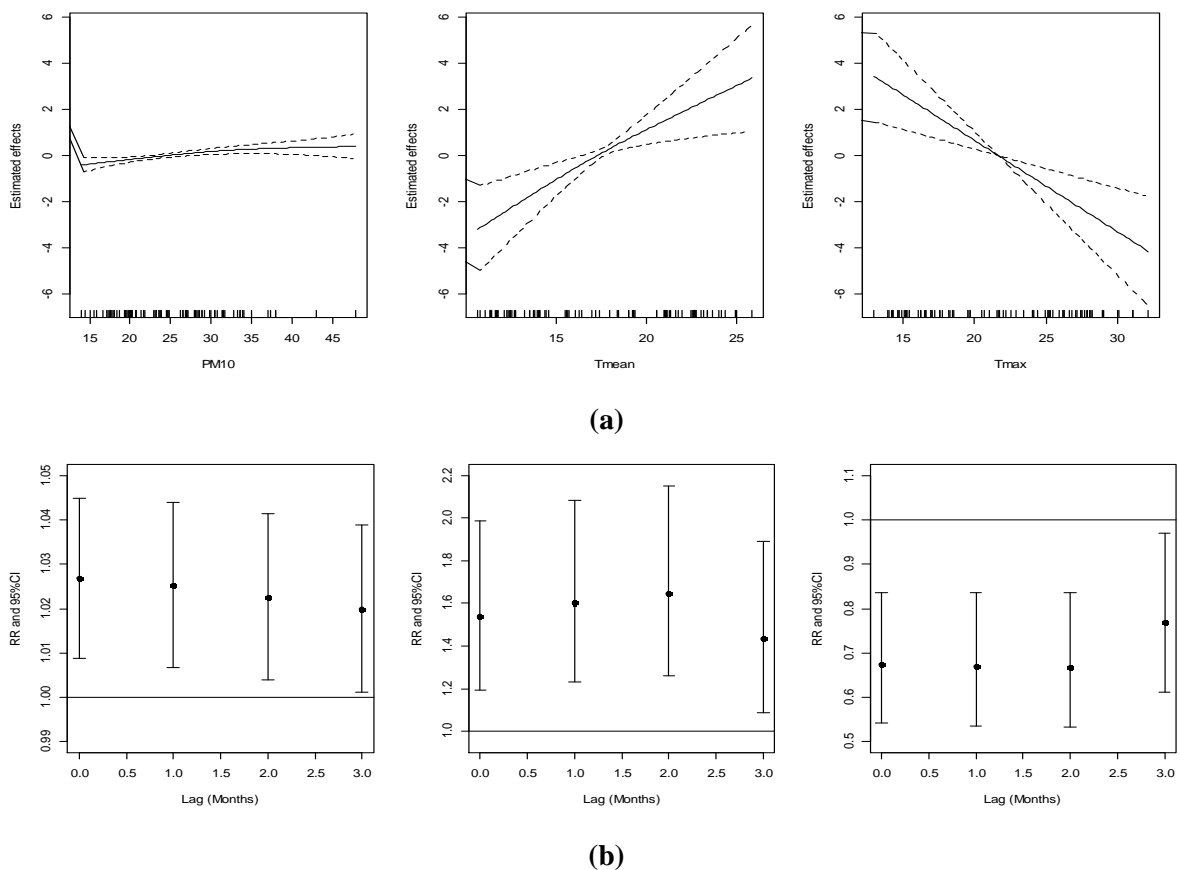


Figura 6. Modelo 13, referente ao grupo etário 2: **(a)** com função de alisamento nas partículas atmosféricas (PM_{10}), temperatura média (Tmean) e temperatura máxima (Tmax), e **(b)** efeitos desfasados da exposição sem função de alisamento nas partículas atmosféricas (PM_{10}), temperatura média (Tmean) e temperatura máxima (Tmax). Fonte: Cálculos do autor.

Na análise do modelo 14, com referência ao grupo etário dos 10 aos 14 anos, constatou-se que apenas a humidade relativa (HR) surge significativamente associada com o número de internamentos hospitalares; por conseguinte, permitimos que a HR tivesse uma função spline (Figura 7, lado direito). De notar, que o aumento do risco de internamentos hospitalares, está relacionado com valores de HR mais elevados a curto prazo (desfasamento 0). O efeito cumulativo de HR no número de internamentos é de $RR = 1.02$; IC 95% (1.01-1.04).

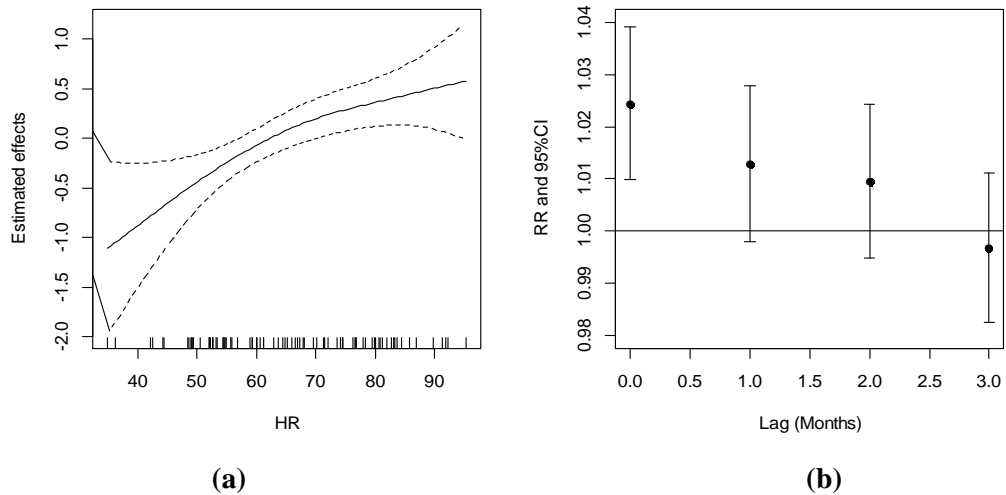
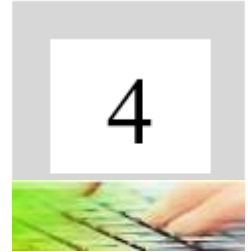


Figura 7. Modelo 14, referente ao grupo etário 3: **(a)** com função de alisamento na humidade relativa (HR), e **(b)** efeitos desfasados da exposição sem função de alisamento na humidade relativa (HR).
Fonte: Cálculos do autor.



Quarto Capítulo

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O presente estudo avalia o efeito de fatores ambientais nos internamentos hospitalares com diagnóstico principal de asma, por sexo (masculino e feminino), em idade pediátrica (0-4 anos; 5-9 anos e 10-14 anos); e investiga diferentes tempos de desfasamento de variáveis ambientais, na Área Metropolitana de Lisboa, no período temporal compreendido entre 2009-2015. Os fatores ambientais de risco de desenvolvimento de asma foram reportados em estudos realizados na Austrália [17], na China [34] e nos Estados Unidos [35], tendo-se observado a existência de uma relação entre variáveis ambientais, e a morbilidade associada à asma, em idade pediátrica, mais elevada. Em Portugal, este é o primeiro estudo que avalia a relação entre internamentos hospitalares por asma, em idade pediátrica, as variáveis meteorológicas (temperatura média, mínima e máxima, precipitação e humidade relativa) e exposição à poluição do ar exterior (partículas atmosféricas), tendo em conta o tempo de desfasamento.

A exposição ambiental e as associações desfasadas são habituais em estudos de epidemiologia ambiental, sendo recorrente a utilização de modelos não-lineares de desfasamento distribuído (DLNM) no ajuste das séries temporais. Os DLNM proporcionam uma estrutura modelar flexível que permite a estimação conjunta da relação entre exposição e efeito, e entre desfasamento e efeito, com efeitos diferidos não-lineares [49,50]. A aplicação destes modelos no âmbito da relação entre exposição, desfasamento e efeito dá-nos informações sobre o modo com a exposição, a temporalidade, a intensidade e a duração contribuem para o risco de efeito [49].

Os resultados do presente estudo evidenciam que o risco de internamento hospitalar com diagnóstico principal de asma, na Área Metropolitana de Lisboa, é mais frequente nos meses de outono, que coincide com o regresso à escola. A mesma evidência é observada em vários países [51]. Estes resultados estão em consonância com os desenvolvidos por Johnston et al. [52] e Julious et al. [53], que chamam a atenção para o facto de o número mais elevado de admissões hospitalares de crianças se verificar imediatamente após as férias escolares, mais concretamente nos meses de outono. Este padrão, como referido e explanado em diversos estudos, pode dever-se à circulação de infeções respiratórias virais e com as variações sazonais na qualidade do ar [54], do qual pode resultar a exposição a aeroalergénios. A análise à variação anual do número de internamentos, revela uma estabilização nos seus valores. Contudo, nos anos de 2013 e 2014 evidencia-se uma redução, sendo esta pouco acentuada. Apesar destes resultados, o Plano Nacional para o Controlo da Asma, teve incursões no

sentido de reduzir as taxas de internamento hospitalar pediátrico associado à asma, em crianças do grupo etário dos 0 aos 14 anos, na Área Metropolitana de Lisboa. De acordo, com o relatório publicado pela Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Económico [55], Portugal ocupa o segundo lugar entre os países com menor número de internamentos no espaço europeu, no que diz respeito à asma.

Relativamente às variáveis ambientais, a sua análise evidencia que em crianças do sexo masculino, o aumento de PM_{10} está associado a um aumento no risco de internamento na ordem dos 2%, enquanto que a precipitação está associada a um aumento de 5%. As principais razões para esta diferença observada, em termos de sexo, na vulnerabilidade à precipitação e exposição à poluição do ar exterior, poderão estar relacionadas com variações na composição física e no comportamento social. O estudo desenvolvido por Esposito et al. [56], mostra a existência de diferenças na susceptibilidade individual aos poluentes atmosféricos. As crianças são mais afetadas que os adultos, sendo que as do sexo masculino são mais afetadas que as crianças do sexo feminino. O mesmo estudo sugere que uma dieta rica em frutas e vegetais e suplementos vitamínicos pode ser um fator de proteção.

No que diz respeito ao grupo etário, verifica-se que no grupo de idades dos 0 aos 4 anos, não se observou qualquer associação significativa com as variáveis ambientais em estudo. Contudo, a estação do ano surge positivamente associada com o número de internamentos hospitalares em crianças deste grupo etário. Dos 5 aos 9 anos de idade, existem associações significativas entre os internamentos hospitalares, as PM_{10} , a T_{mean} e a T_{max} , nos desfasamentos de 0-3 meses, com efeito cumulativo no desfasamento 0, respetivamente. Dos 10 aos 14 anos de idade, constatou-se que apenas a HR está significativamente associada aos internamentos hospitalares por asma. O aumento de risco de internamento está associado a um aumento da HR no desfasamento 0. O efeito cumulativo da HR no número de internamentos hospitalares relativos à asma, é de $RR = 1.02$; IC 95% (1.01-1.04). Os resultados estão de acordo com estudos anteriores realizados. Em Londres [57] e em Belfast [58], as PM_{10} surgem associadas significativamente a um aumento no número de visitas à urgência. Em Atenas [59], os autores encontraram uma correlação forte e positiva com as admissões, em idade pediátrica, no serviço de urgência.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, é de referir a utilização de dados mensais, o que compromete os desfasamentos. Como os registos de dados diários e semanais de internamentos são muito reduzidos para serem utilizados, (variação, 1-5; média = 0.56 e mediana = 0), os dados foram agregados a nível mensal. Em segundo lugar, a utilização de

exposições desfasadas para avaliar os riscos associados aos internamentos hospitalares, nomeadamente riscos decorrentes de valores de temperatura variáveis no tempo, não tem fundamento científico, o que poderá não ser suficiente para uma captação adequada dos efeitos. De notar, que o aumento do período de desfasamento para além dos três meses poderá intensificar a associação. Além disso, o efeito dos desfasamentos foi testado e o modelo final sugere que o desfasamento 0 é adequado, o que poderá dever-se ao facto de os dados mensais serem pouco refinados. Em terceiro lugar, e como analisado por Gasparrini et. al. [50] sobre os modelos DLNM, é difícil validar os métodos de alisamento nas relações entre exposição, desfasamento e efeito. Em último lugar, este estudo limitou-se a uma única região, o que dificulta a generalização dos nossos resultados para outras regiões de Portugal.

5. CONCLUSÕES

Ainda que cada vez mais estudos se debrucem sobre o impacto que diferentes variáveis ambientais têm sobre o número de internamentos hospitalares com diagnóstico principal de asma, em idade pediátrica, a nível europeu e mundial (p. ex. apresentações, internamentos, função pulmonar), persistem diversas lacunas que devem ser devidamente preenchidas, nomeadamente em Portugal.

Este estudo contribui para a formação de uma base de conhecimento sobre: (i) a caracterização da relação entre fatores ambientais e internamentos hospitalares associados à asma, na Área Metropolitana de Lisboa; (ii) a averiguação se esta relação varia consoante o grupo etário e o sexo; (iii) a avaliação dos diferentes tempos de desfasamento de variáveis ambientais no âmbito dos internamentos hospitalares associados à asma; tornando-se, por isso, vital num contexto marcado por alterações climáticas atualmente em curso.

Os resultados do presente estudo confirmam que o risco mais elevado de internamentos hospitalares associados à asma, em idade pediátrica, ocorre nos meses de outono, altura coincidente com o início do novo ano escolar. Claramente, é necessário aprofundar-se a investigação nesta área, para assim determinar se tal se deve à presença ou ao aumento de alérgenos nas escolas. De notar, que é importante ter em conta os fatores de vulnerabilidade específicos para o desenvolvimento desta doença. A implementação de medidas de intervenção para a redução do número de casos de asma, nas crianças, deve incorporar estratégias socialmente ajustadas.

No nosso entender, os internamentos com diagnóstico principal associado à asma são potencialmente preveníveis, mas é importante que no futuro todas as Unidades de Saúde, adotem e implementem medidas preventivas que possam ser promotoras de melhorias na eficiência do sistema de saúde. Assim sendo, é fundamental, a criação de novos mecanismos para estimular a literacia em saúde, nos pais e em crianças em idade escolar, podendo contribuir para o reconhecimento e gestão da asma ao permitir que todos os indivíduos, em idade pediátrica, procurem assistência ao nível dos Cuidados de Saúde Primários. Outro aspecto importante, é o facto de muitas crianças na Área Metropolitana de Lisboa não ter médico de família atribuído, que é visto como um obstáculo principal ao acesso aos serviços de saúde, particularmente aos Cuidados de Saúde Primários.

Dada a relevância do tema, da metodologia estatística que este trabalho oferece, e sendo promotor de ação, entendemos que no futuro é fundamental projetar a carga da doença, no que diz respeito à asma, em idade pediátrica, porque vem acrescentar valor e conhecimento nesta

área. Estas projeções podem ser benéficas aos prestadores de cuidados de saúde aquando do desenvolvimento de planos de gestão a longo-prazo, contribuindo, por outro lado, para o desenvolvimento e implementação de políticas de saúde pública, iniciativas estratégicas sobre a distribuição futura dos recursos de saúde necessários ao controlo da asma infantil, em áreas urbanas e rurais de Portugal, com consequentes ganhos em saúde e redução de custos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guo Y, Jiang F, Peng L, Zhang J, Geng F, Xu J, et al. The association between cold spells and pediatric outpatient visits for asthma in Shanghai, China. *PLoS One*. 2012;7:e42232.
2. Kim J, Lim Y, Kim H. Outdoor temperature changes and emergency department visits for asthma in Seoul, Korea: a time-series study. *Environ Res*. 2014;135:15-20.
3. ONDR. Panorama das doenças respiratórias em Portugal, caminhos para o futuro. In Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias. 2017. <https://www.ondr.pt/>. Acesso no dia 18 de dezembro de 2017.
4. Forzieri G, Cescatti A, Silva FB, Feyen L. Increasing risk over time of weather-related hazards to the European population: a data-driven prognostic study. *Lancet Planet Health*. 2017;1:e200-8.
5. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31:143-78.
6. DGS. Processo Assistencial Integrado da Asma na Criança e no Adulto. Lisboa: Direção-Geral da Saúde. 2018. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0122018-de-12062018.aspx>. Acesso no dia 20 de janeiro de 2018.
7. Ferreira M, Amaral R, Pereira AM, Sá-Sousa A, Azevedo I, Azevedo LF, et al. Cost of Asthma in children: a nationwide, population-based, cost-of-illness Study. *Pediatric Allergy Immunol*. 2017;28:683-91.
8. Pinto R, Silva I. Programa Nacional para as Doenças Respiratórias (PNDR 2012-2016). In: Manual para Abordagem da Sibilância e Asma em Idade Pediátrica. 2014. Direção Geral da Saúde. <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/manual-para-abordagem-da-sibilancia-e-asma-em-idade-pediatica.aspx>. Acesso dia 8 de outubro de 2017.
9. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004;59:469-78.
10. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy*. 2008;63:47-57.
11. Vink N, Postma D, Schouten J, Rosmalen J, Boezen H. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: the tracking adolescents' individual lives survey (TRAILS) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:498-504.
12. Bisgaard H, Hermansen M, Buchvald F, Loland L, Halkjaer L, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007;357:1487-95.
13. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;178:667-72.
14. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299:1259-60.
15. Von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137:680-9.
16. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109:8334-9.

17. Xu Z, Huang C, Hu W, Turner L, Su H, Tong S. Extreme temperatures and emergency department admissions for childhood asthma in Brisbane, Australia. *Occup Environ Med.* 2013;70:730-5.
18. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 2014;383:1581-92.
19. Laaidi K. Predicting days of high allergenic risk during *Betula* pollination using weather types. *Int J Biometeorol.* 2001;45:124-32.
20. Kotaniemi JT, Pallasaho P, Sovijarvi ARA, Laitinen LA, Lundback B. Respiratory symptoms and asthma in relation to cold climate, inhaled allergens, and irritants. A comparison between northern and southern Finland. *J Asthma.* 2002;39:649-58.
21. Koken PJM, Piver WT, Ye F, Elixhauser A, Olsen LM, Portier CJ. Temperature, air pollution, and hospitalization for cardiovascular diseases among elderly people in Denver. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1312-7.
22. Ziska L, Knowlton K, Rogers C, Dalan D, Tierney N, Elder MA, et al. Recent warming by latitude associated with increased length of ragweed pollen season in central North America. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108:4248-51.
23. Ziska L. Impacts of climate change on allergen seasonality. In: Beggs P, editor. *Impacts of climate change on allergens and allergic diseases.* Cambridge: Cambridge University Press; 2016. p. 92-112.
24. Murray V, Venables K, Laing-Morton T, Thurston M, Williams D. Epidemic of asthma possibly related to thunderstorms. *BMJ.* 1994;309:131-2.
25. Mitchell E, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax.* 2012;67:941-9.
26. Azad M, Konya T, Maughan H, Guttman D, Field C, Chari R, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ.* 2013;185:385-94.
27. Mathilda Chiu Y-H, Coull BA, Cohen S, Wooley A, Wright RJ. Prenatal and postnatal maternal stress and wheeze in urban children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:147-54.
28. Nagel G, Buchele G, Weinmayr G, Bjorksten B, Chen Y, Wang H, et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *Eur Respir J.* 2009;33:993-1002.
29. Basu R, Shrestha S, Katelaris C, Dharmage S, et al. High ambient levels of grass, weed and other pollens are associated with asthma admissions in children and adolescents: a large 5-year case-crossover study. *Clin Exp Allergy.* 2018;48:1421-1428.
30. Rushworth A, Lee D, Mitchell R. A spatio-temporal model for estimating the long-term effects of air pollution on respiratory hospital admissions in Greater London. *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology.* 2014;10:29-38.
31. Zhang Y, Peng L, Kan H, Xu J, Chen R, Liu Y, et al. Effects of meteorological factors on daily hospital admissions for asthma in adults: a time-series analysis. *PLoS One.* 2014;9:e102475.
32. Soneja S, Jiang C, Fisher J, Upperman C, Mitchell C, Sapkota A. Exposure to extreme heat and precipitation events associated with increased risk of hospitalization for asthma in Maryland, U.S.A. *Environ Health.* 2016;15:57.
33. Xu Z, Huang C, Su H, Turner L, Qiao Z, Tong S. Diurnal temperature range and childhood asthma: a time-series study. *Environ Health.* 2013;12:12.

34. Qiu H, Yu I, Tse L, Chan E, Wong T, Tian L. Greater temperature variation within a day associated with increased emergency hospital admissions for asthma. *Sci Tot Environ*. 2015;505:508-13.
35. Wisniewski JA, McLaughlin AP, Stenger PJ, Patrie J, Brown MA, El-Dahr JM, et al. A comparison of seasonal trends in asthma exacerbations among children from geographic regions with different climates. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:475-81.
36. Ramezankhani R, Sajjadi N, Jozi SA, Shirzadi MR. Climate and environmental factors affecting the incidence of cutaneous leishmaniasis in Isfahan, Iran. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25:11516-26.
37. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. 3rd ed. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey; 2013.
38. Cameron A, Trivedi P. Regression-based tests for overdispersion in the Poisson model. *Journal of Econom*. 1990;46:347-64.
39. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, Lavigne E, Zanobetti A, Schwartz J, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet*. 2015;86:369-75.
40. Gasparrini A, Armstrong B, Kenward MG. Distributed lag non-linear models. *Stat Med*. 2010;29:2224-34.
41. Armstrong B. Models for the relationship between ambient temperature and daily mortality. *Epidemiology*. 2006;17:624-1.
42. McCullagh P, Nelder J. *Generalized linear models*. 2nd ed. Chapman & Hall/CRC; 1989.
43. Armstrong B, Chalabi Z, Fenn B, Hajat S, Kovats S, Milojevic A, et al. Association of mortality with high temperatures in a temperate climate: England and Wales. *J Epidemiol Community Health*. 2010; 65:340-5.
44. Cameron AC, Windmeijer FAG. An R-squared measure of goodness of fit for some common nonlinear regression models. *J Econom*. 1997; 77:329-42.
45. Flowerdew R, Aitkin M. A method of fitting the gravity model based on the Poisson distribution. *Journal of Regional Science*. 1982;22:191-202.
46. Kleiber C, Zeileis A. *Applied Econometrics with R*. Springer-Verlag, New York; 2008.
47. Wood S. *Generalized additive models: an introduction with R*. London: Chapman & CRC press; 2006.
48. Gasparrini A. Distributed lag linear and non-linear models in R: the package dlnm. *J Stat Softw*. 2011; 43:1-20.
49. Neophytou AM, Picciotto S, Brown DM, Gallagher LE, Checkoway H, Eisen EA, Costello S. Exposure-lag-response in longitudinal studies: application of distributed lag non-linear models in an occupational cohort. *Am J Epidemiol*. 2018;187:1539-48.
50. Gasparrini A, Scheipl F, Armstrong B, Kenward MG. A penalized framework for distributed lag non-linear models. *Biometrics*. 2017;73:938-48.
51. Cohen H, Blau H, Hoshen M, Batat E, Balicer R. Seasonality of asthma: a retrospective population study. *Pediatrics*. 2014;133:e923-32.
52. Johnston N, Johnston S, Norman G, Dai J, Sears M. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:557-62.
53. Julious S, Campbell M, Bianchi S, Murray-Thomas T. Seasonality of medical contacts in school-aged children with asthma: association with school holidays. *Public Health*. 2011; 125:769-76.

54. Kim K, Jahan S, Kabir E. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma. *Environ Int.* 2013;59:41-52.
55. OECD/EU (2016), Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle. 2016. OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264265592-en>. Acesso no dia 16 de novembro de 2017.
56. Esposito S, Tenconi R, Lelii M, Preti V, Nazzari E, Consolo S, et al. Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. *BMC Pulm Med.* 2014;14:31.
57. Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, Bremner SA, Ponce de Leon A. Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints. *Eur Respir J.* 1999;13:257-65.
58. Thompson AJ, Shields MD. Acute asthma exacerbations and air pollutants in children living in Belfast, Northern Ireland. *Arch Environ Health.* 2001;56:234-241.
59. Nastos PT, Paliatsos AG, Anthracopoulos MB, Roma ES, Priftis KN. Outdoor particulate matter and childhood asthma admissions in Athens, Greece: a time-series study. *Environ Health.* 2010;9:45.