

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



**ESTADO NUTRICIONAL, ASMA E FUNÇÃO PULMONAR EM ADOLESCENTES – COORTE
DE NASCIMENTOS DE 1993, PELOTAS – RS.**

TESE DE DOUTORADO

RICARDO BICA NOAL

ORIENTADORA: ANA MARIA BAPTISTA MENEZES
CO-ORIENTADORA: SILVIA ELAINE CARDOZO MACEDO

PELOTAS, RS

- 2011 -

Universidade Federal de Pelotas
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Social
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

**Estado nutricional, asma e função pulmonar em adolescentes –
Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas – RS.**

Doutorando: Ricardo Bica Noal

Orientadora: Ana Maria Babtista Menezes

Co-orientadora: Silvia Elaine Cardoso Macedo

A apresentação desta tese é um requisito do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas (PPGE/UFPel) para a obtenção do título de doutor em Epidemiologia.

Pelotas, RS, Junho de 2011.

Ficha catalográfica: M. Fátima S. Maia CRB 10/1347

RICARDO BICA NOAL

**ESTADO NUTRICIONAL, ASMA E FUNÇÃO PULMONAR EM
ADOLESCENTES – COORTE DE NASCIMENTO DE 1993, PELOTAS – RS.**

Banca examinadora

Prof^a. Dr^a. Ana Maria Baptista Menezes

Presidente da banca – UFPEL, RS

Prof^a. Dr^a. Marli Knorst

Membro da banca – UFRGS, RS

Prof^a. Dr^a. Moema Chatkin

Membro da banca – UCPEL, RS

Prof^a. Dr^a. Iná Santos

Membro da banca – UFPEL, RS

Pelotas, 14 junho de 2011.

Agradecimentos

À minha família Silvia, Isabela e Henrique, cada vez mais, minha motivação, justificativa e inspiração, para tudo. Talvez eu deva pedir desculpas, principalmente, pela ausência.

À grande família, virtuosa, prestativa e divertida equipe de apoio: Roseli, Ricardo, Roberta, Renato, Candice, Seu Leomar, Dona Gina, Frederico e Pamela. Simplesmente imprescindíveis.

Aos queridos Ana, Silvia e Samuel, que além de orientação, deram apoio incondicional, carinho e conforto.

Aos meus professores, colegas, amigos, alunos e todas as pessoas que participaram direta ou indiretamente dessa etapa da minha vida.

À Deus por serenar minha alma.

SUMÁRIO

SEÇÃO	PÁGINA
1. APRESENTAÇÃO	001
2. PROJETO DE PESQUISA	003
3. RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO	092
4. ARTIGOS	154
4.1 ARTIGO 1 – ARTIGO DE REVISÃO	155
4.2 ARTIGO 2 – ARTIGO ORIGINAL 1	168
4.3 ARTIGO 3 – ARTIGO ORIGINAL 2	192
5. MATÉRIA PARA IMPRENSA	215

Apresentação

Esta tese é fruto do trabalho de pesquisa para conclusão de doutorado em Epidemiologia de Ricardo B. Noal, o qual teve como orientadores Ana M. B. Menezes do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas e Silvia E. C. Macedo da Universidade Federal de Pelotas.

Ela é composta de quatro partes, apresentadas na seguinte ordem: 1) Projeto de Pesquisa; 2) Relatório do trabalho de campo; 3) Artigos; 4) Matéria para imprensa. Os artigos que serão apresentados para a Banca estão descritos a seguir:

Artigo de revisão. Título: *Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review*. Escrito com objetivo de realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a relação entre o estado nutricional na infância e a incidência ou persistência de asma na adolescência. Aceito para publicação dia 8 de fevereiro de 2010 e publicado na revista *Obesity reviews* (2011) 12, 93–104.

Artigo original 1. Título: *Is obesity a risk factor for wheezing among adolescents? A prospective study in Southern Brazil*. Escrito com objetivo de avaliar a prevalência, incidência e manutenção de chiado no peito nos adolescentes aos 11 e 15 anos de idade pertencentes à coorte de nascimento de Pelotas, 1993. Será submetido ao *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* após as alterações sugeridas pela banca.

Artigo original 2. Título: *Efeito do somatório de pregas cutâneas e do índice de massa corporal sobre a função pulmonar em adolescentes – Estudo longitudinal dos nascidos vivos em 1993, Pelotas – Brasil*. Escrito com objetivo de estimar os efeitos do índice de massa corporal e do somatório de pregas cutâneas sobre a função pulmonar dos adolescentes pertencentes à coorte de nascimento de Pelotas, 1993. Será submetido ao *European Respiratory Journal* após tradução e incorporação das alterações sugeridas pela banca.

Projeto de pesquisa

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA**

PROJETO DE PESQUISA

**OBESIDADE, ASMA E FUNÇÃO PULMONAR EM ADOLESCENTES –
COORTE DE NASCIMENTOS DE 1993, PELOTAS – RS**

Ricardo Bica Noal

ORIENTADORA: Prof.^a Dr.^a Ana M. B. Menezes

CO-ORIENTADORA: Prof.^a Dr.^a Silvia Elaine Cardozo Macedo

**Pelotas – RS
2007**

SUMÁRIO

01 – INTRODUÇÃO.....	7
1.1 Definição de asma	7
1.2 Prevalência, morbidade e mortalidade da asma	7
1.3 Resumo dos fatores de risco.....	13
Genética	13
Sexo	13
Fatores nutricionais.....	14
Fatores ambientais	14
Infecções.....	15
Tabagismo	16
Fatores socioeconômicos.....	16
1.4 Diagnóstico da asma.....	18
História e exame físico.....	18
Testes diagnósticos.....	19
1.5 Classificação da asma	20
02 – REVISÃO DA LITERATURA – OBESIDADE E ASMA.....	23
03 – QUADRO DE ARTIGOS RELEVANTES – OBESIDADE E ASMA.....	31
04 — JUSTIFICATIVA.....	35
05 – OBJETIVOS	37
5.1 Objetivos Gerais	37
5.2 Objetivos Específicos	37
06 – HIPÓTESES	39
07 – METODOLOGIA	40
7.1 Delineamento	40
7.2 População Alvo	40
7.3 Critérios de inclusão do estudo	40
7.4 Critérios de exclusão do estudo.....	40
7.5 Acompanhamentos	40
Coorte original em 1993	41

Amostragem dos acompanhamentos de um e três meses (1993)	41
Amostragem dos acompanhamentos dos seis meses, um ano e quatro anos....	42
Acompanhamento de 2004	42
Acompanhamento de 2008	42
7.6 Tamanho da população	43
7.7 Instrumentos	45
Variáveis dependentes	45
Variáveis independentes	49
7.8 Logística	55
7.9 Controle da qualidade	57
Questionários	57
Função pulmonar.....	57
08 – MODELO DE ANÁLISE.....	60
09 – PLANO DE ANÁLISE	62
10 – ASPECTOS ÉTICOS	64
11 – LIMITAÇÕES DO ESTUDO	65
12 – ORÇAMENTO	66
13 – CRONOGRAMA	67
14 – DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS	68
15 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
16 – ANEXOS	87
I - Termos de consentimentos	87
II – Instrumento da coorte de nascimento do ano 1993 (ISAAC)	89
III – Cálculos dos valores previstos da Função pulmonar (Diretrizes SBPT)	90

01 – INTRODUÇÃO

1.1 Definição de asma

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento. Manifesta-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar¹⁻³.

1.2 Prevalência, morbidade e mortalidade da asma

Problema de saúde mundial, a asma afeta aproximadamente 300 milhões de indivíduos no mundo inteiro⁴. É uma das doenças mais comuns na infância e adolescência, sendo a principal enfermidade respiratória crônica nesta faixa etária. Desde 1989, um projeto de colaboração entre o *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), o *National Institute for Health* (NIH) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) gerou o *Global Initiative for Asthma* (GINA), documento que reúne informações sobre a prevalência da asma em todo o mundo, bem como orientações referentes ao manejo desta condição clínica.

Em 1998, o *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC) foi desenvolvido com o objetivo de permitir comparações da prevalência da doença entre

diferentes países. Através da aplicação de um instrumento validado, iniciou a avaliação da prevalência de asma e chiado em escolares – crianças de 6 e 7 anos - e adolescentes – 13 e 14 anos, em 155 cidades, de 56 distintos países⁵. Nos adolescentes, a prevalência média mundial de “asma atual”, definida como o auto-relato de chiado no último ano, foi de 13,8%, oscilando de 1,4% na região Akola na Índia a 36,7% na Escócia⁶. Em 2004, a partir dos dados do GINA, foi publicado o relatório “*Global Burden of Asthma*”⁴. Entre os países desenvolvidos, as maiores prevalências de “asma clínica”- arbitrariamente definida como 50% da prevalência de “asma atual” - foram observadas na Escócia (18,4%), Inglaterra (15,3%), Nova Zelândia (15,1%), Austrália (14,6%), Canadá (14,1%) e Estados Unidos da América (EUA – 10,9%)⁴. Nessa mesma faixa etária, entre 13 e 14 anos, o Peru (13%), a Costa Rica (11,9%) e o Brasil (11,4%) foram os países em desenvolvimento com as maiores ocorrências (Figura 1)⁴.

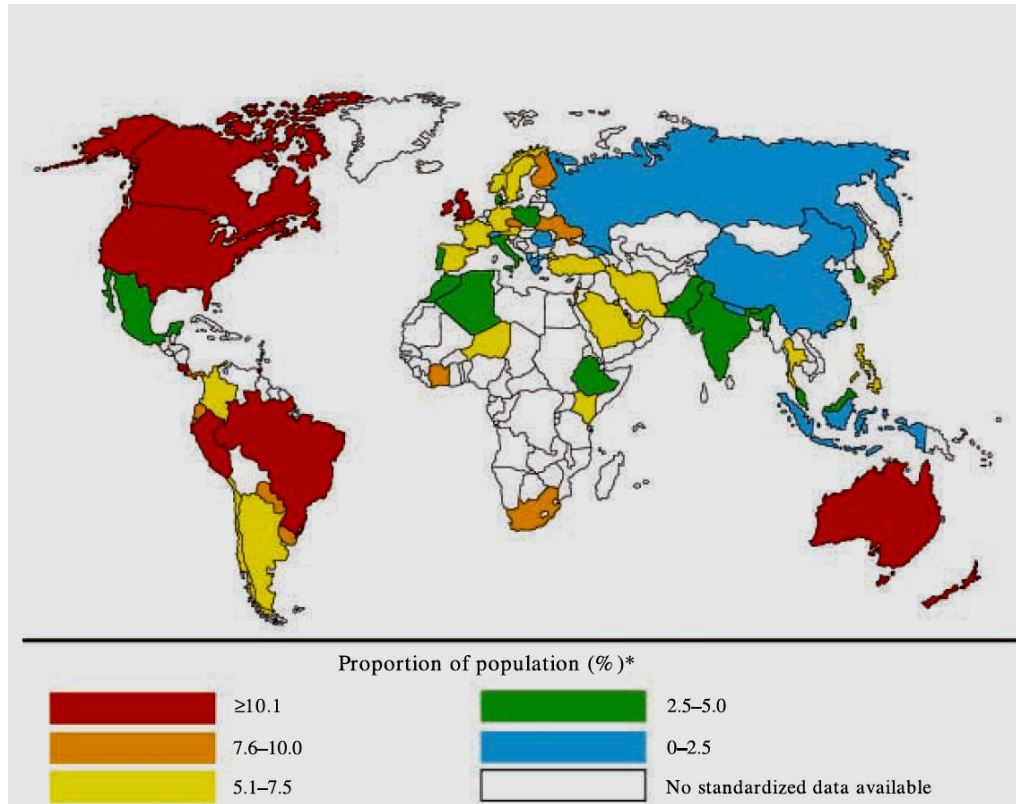


Figura 1. Prevalência de “asma clínica” - conforme Masoli *et al.* (ISAAC)⁴.

Tanto a prevalência quanto a incidência dos sintomas de asma permanecem elevadas no mundo ocidental⁷. Entretanto, as tendências não seguem a mesma direção em todos os países; há evidência de aumento da prevalência em alguns e estabilização em outros (Figura 2)⁷. Essas mudanças produziram uma redução nas diferenças internacionais da prevalência dos sintomas da asma. Em 2007, foram publicados os resultados da fase III do estudo ISAAC. Após 10 anos da primeira avaliação, a prevalência global de chiado no último ano alterou-se pouco nos adolescentes, ou seja, de 13,2% para 13,7%, correspondendo a um aumento estimado de 0,06% por ano⁸. Os países de língua inglesa e a Oceania apresentaram as maiores reduções (0,51% e 0,39%, respectivamente), enquanto que a América Latina (0,32%) e a região do Norte e Leste da Europa (0,26%) os maiores aumentos anuais⁸.

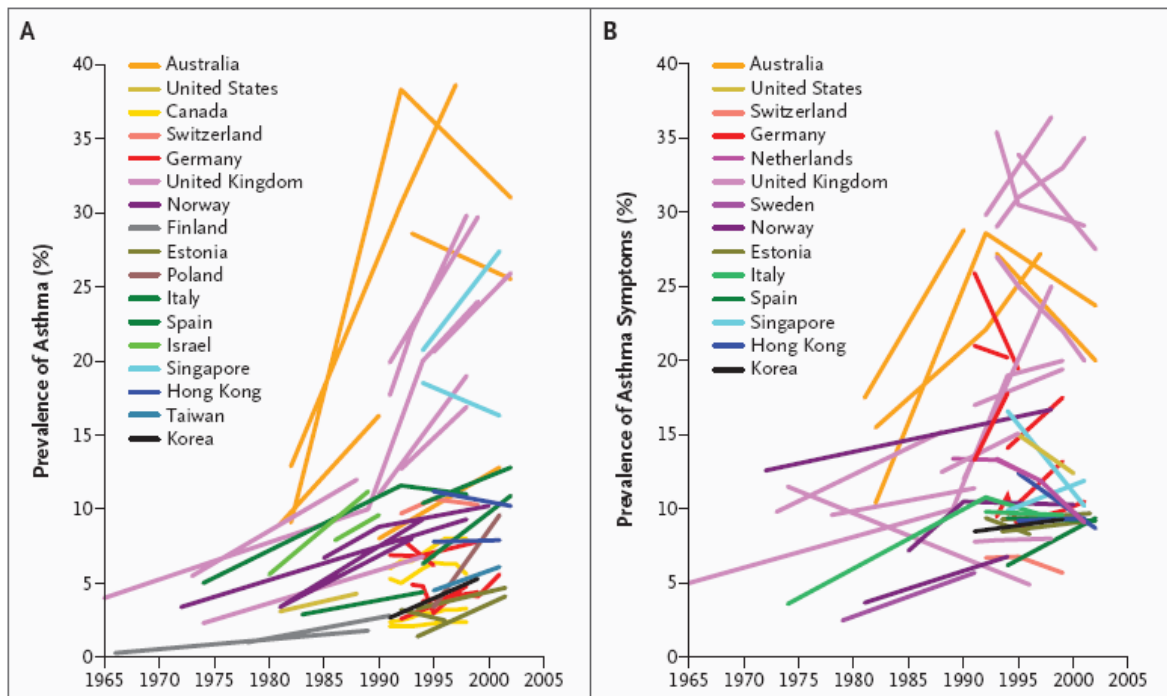


Figura 2. Tendências temporais da prevalência de asma diagnosticada (A) e de sintomas de asma (B) – segundo Eder et al.⁷.

Os dados do estudo ISAAC coletados entre 1991 e 1997, e publicados em 1998⁹, revelaram que no Brasil, a prevalência média geral de chiado no último ano nos adolescentes (13 e 14 anos) foi de 22,7%, tendo variado de 18,4% a 27%, em Curitiba e Salvador, respectivamente⁶. Nessa mesma faixa etária, no ano de 2000, em Montes Claros - Minas Gerais, 15,8% dos entrevistados relataram chiado no último ano¹⁰. No mesmo ano, na cidade de Pelotas, a prevalência em escolares, idade entre 6 e 7 anos, de chiado no último ano, foi de 16,8%¹¹. No ano de 2006, Solé *et al.* publicaram os dados coletados em 2002/2003 do grupo brasileiro da pesquisa do estudo ISAAC¹². A prevalência nacional de chiado nos últimos doze meses foi de 24,3% nas crianças com idade entre 6 e 7 anos e 19% nos adolescentes de 13 e 14 anos¹².

Anualmente, ocorrem cerca de 1,8 milhões de internações por doenças do Sistema Respiratório no Brasil. Dessas, 18,7% - 350.000 - são causadas por asma, correspondendo à quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em adultos e à terceira entre crianças e adultos jovens¹³. No entanto, a mortalidade por asma é subestimada pelas estatísticas que avaliam apenas a causa básica do óbito¹⁴. Em virtude do preenchimento incorreto e incompleto das notificações de óbito, que varia segundo as diferentes regiões do país, as análises dos dados de mortalidade podem ser inconclusivas¹⁵. No Brasil, em 2000, a asma foi identificada como causa básica ou associada à morte em 3889 óbitos, com coeficiente de mortalidade de 2,29 por 100 mil habitantes e mortalidade proporcional de 0,41%¹⁴. Em São Paulo, segundo Siqueira e colaboradores, os óbitos são mais freqüentes em adultos jovens, chegando a ser nove vezes maior do que nas crianças¹⁵. Chatkin *et al.*, ao estudar as taxas de mortalidade por asma no sul do Brasil, observou que no grupo de indivíduos com idade entre 5 e 19 anos ocorreu um aumento anual de 6,8%, tendo

passado de 0,04/100.000 para 0,39/100.000, entre os anos de 1970 e 1992¹⁶. Entretanto, mais recentemente estes autores ressaltaram que, nessa mesma faixa etária, após atingir um pico nos anos noventa, as taxas de mortalidade por asma vêm apresentando uma tendência decrescente nos últimos anos, as quais variaram de 0,15/100.000 a 0,48/100.000 no período compreendido entre 1981 e 2003¹⁷. Apesar do melhor conhecimento sobre a doença e da disponibilidade de medicamentos mais eficazes, as razões para essas alterações permanecem não completamente compreendidas.

Embora aproximadamente 250 mil mortes ocorrerem anualmente em virtude da asma no mundo, não parece haver relação com a prevalência (Figura 3)^{4, 18, 19}. A prevalência de uma enfermidade é associada diretamente à incidência e inversamente à letalidade ou cura da mesma; isto pode ser observado na Figura 3, com regiões de baixa letalidade e elevada prevalência – Irlanda – e regiões de elevada letalidade e baixa prevalência - Rússia. No entanto, os dados obtidos, em regiões como a Grécia – baixa prevalência e baixa letalidade – podem ser resultado da evolução da enfermidade nesses países, de falhas nos métodos de diagnóstico da doença ou notificação de óbitos.

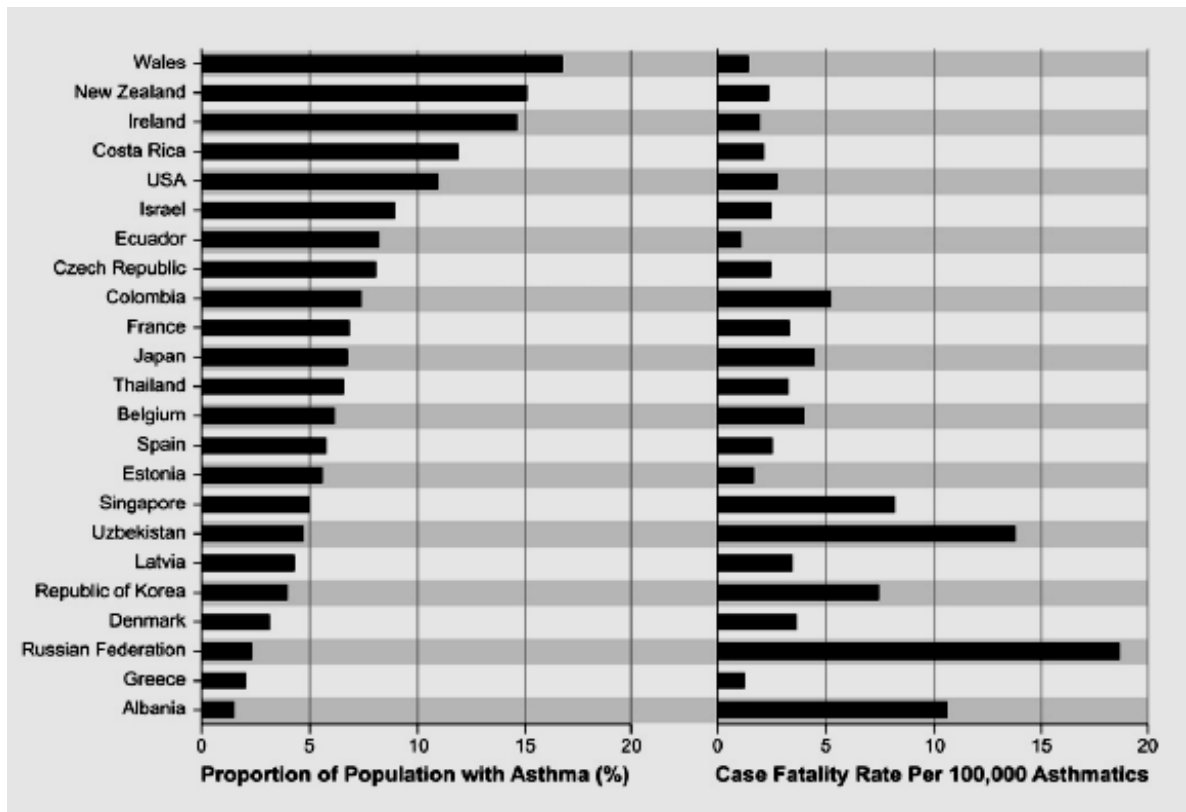


Figura 3. Relação entre a prevalência e mortalidade da asma em diversos países¹⁹.

Considerando-se o impacto da doença em termos de mortalidade, é importante complementar o conceito de expectativa de vida para expectativa de saúde. Deste modo, o termo “anos de vida perdidos” pode ser ajustado ao termo “anos saudáveis de vida perdidos”, incorporando, tanto a perda de vida em anos, quanto a perda em qualidade de vida. A medida epidemiológica que resume esses conceitos é a *Disability Adjusted Life Years (DALYS)* - uma DALY representa um ano de vida saudável perdido. A Organização Mundial da Saúde estima que 15 milhões de DALYS sejam perdidos devido à asma, representando 1% do total do “global burden of disease”⁴.

1.3 Resumo dos fatores de risco

Diversos fatores influenciam o risco da asma, podendo ser divididos naqueles que causam o seu desenvolvimento, e naqueles que desencadeiam os sintomas. Os mecanismos pelos quais fatores individuais - a exemplo dos fatores genéticos - e ambientais - como a fumaça do cigarro – influenciam o desenvolvimento e a expressão da asma são complexos e interligados¹.

Genética

Em 1860, Henry Salter suspeitou do componente genético da asma²⁰; atualmente, sabe-se que diferentes genes podem estar envolvidos na sua patogênese^{21, 22}. Dentre as diversas áreas de pesquisa que têm sido desenvolvidas encontramos o estudo da produção de anticorpos IgE alérgeno-específicos – atopia - , da expressão da hiperreatividade da via aérea, dos mediadores inflamatórios e da determinação da razão entre linfócitos Th1 e Th2^{23, 24}. Um grande número de genes e regiões cromossômicas pode ser importante para o desenvolvimento da doença, não havendo um fator de risco genético isolado. Ademais, o desenvolvimento da doença é dependente da interação entre fatores genéticos e ambientais²².

Sexo

O sexo masculino é fator de risco para asma na infância¹⁹. O diagnóstico médico de asma no último ano, em crianças de 4 anos de idade, é 36% maior nos meninos²⁵. Em um estudo realizado em adolescentes aos 11 anos de idade, as prevalências do relato de chiado no último ano foram de 15,3% (IC95% 13,7%-16,8%) nos meninos e

11,7% (IC95% 10,4%-13,1%) nas meninas²⁶. Com o passar dos anos essa diferença diminui e, a partir da adolescência, a prevalência torna-se maior entre as mulheres²⁷. As razões dessa modificação parecem não ser genéticas²⁸ e ainda não estão definidas.

Fatores nutricionais

Uma nova transição demográfica tem produzido rápido aumento no índice de massa corporal (IMC), particularmente entre os jovens²⁹. As populações afetadas têm aumentado em proporções epidêmicas, com mais de um bilhão de adultos no mundo inteiro apresentando sobrepeso, e ao menos 300 milhões de pessoas, obesidade³⁰. Uma tendência de crescimento paralelo entre asma e obesidade pode indicar uma potencial ligação entre essas duas condições. Existe crescente evidência relacionando o aumento no índice de massa corporal (IMC) com a prevalência e incidência de asma em crianças e adultos, embora de forma mais consistente entre as adolescentes^{31, 32}. Em uma coorte de nascimentos, Hancox *et al.*, em 2005, estimaram que a obesidade conferiu um risco atribuível de 28% para o desenvolvimento de asma em mulheres após os nove anos de idade³². Por outro lado, em um estudo de base populacional, em adolescentes de 11 anos, os autores encontraram associação entre o IMC e o relato de chiado no último ano apenas nos meninos²⁶.

Fatores ambientais

Fatores ambientais podem influenciar o desenvolvimento da asma e também serem responsáveis pelas exacerbações³³. Alérgenos como poeira orgânica domiciliar e pêlos de animais domésticos são fatores de risco independentes para sintomas semelhantes à asma em crianças até 3 anos³⁴. Com relação ao efeito da exposição a

cães e gatos, os resultados são discordantes. Enquanto alguns autores sugerem que essa exposição aumenta o risco de sensibilização^{35, 36}, outros têm sugerido que exposição precoce a cães e gatos pode ser fator de proteção para crianças contra sensibilização alérgica ou desenvolvimento de asma³⁷⁻³⁹. Esta questão permanece indefinida⁴⁰.

Infeções

Infeções virais durante a infância têm sido associadas a exacerbações da asma. Estudos prospectivos em lactentes que internaram devido à infecção pelos vírus sincicial respiratório (VSR) e parainfluenza evidenciaram que 40% das crianças permaneceram chiando ou desenvolveram asma mais tarde aos 7⁴¹ e 14 anos⁴². Em uma coorte de nascimentos, crianças de 4 anos que relataram história pregressa de bronquiolite apresentaram risco 48% maior de diagnóstico de asma no último ano, comparativamente àquelas que não apresentaram bronquiolite²⁵. Por outro lado, há evidências de que certas infecções no início da vida, incluindo sarampo e até mesmo VSR, podem proteger contra o desenvolvimento da asma⁴³. De acordo com a hipótese da higiene, a exposição a agentes infecciosos precocemente na vida estimularia um aumento na produção de linfócitos Th1, o que protegeria contra doenças mediadas pela imunoglobulina E (IgE)^{24, 44}. Essa teoria fornece respaldo e explicações para as associações inversas encontradas entre asma e tamanho da família, ordem de nascimento e número de filhos⁴⁵.

Tabagismo

O tabagismo, tanto ativo quanto passivo, apresenta associação consistente com a incidência de asma. Uma metanálise concluiu que o tabagismo dos pais está muito provavelmente associado à sibilância e asma na infância⁴⁶. O fumo também está associado com declínio acelerado da função pulmonar em asmáticos, agravamento da asma e menor resposta ao tratamento com corticosteróides inalados⁴⁷ e sistêmicos^{48, 49}.

Fatores socioeconômicos

Grande importância é dada ao efeito dos fatores genéticos na determinação dos padrões de sibilância. Entretanto, parcela significativa dessa determinação não é completamente explicada. Barker e Shaheen, em 1994, sugeriram que o meio ambiente pode influenciar, desde a vida intra-uterina, a estrutura e função dos pulmões⁵⁰. Em 1998, Svanes *et al.* encontraram uma associação inversa entre peso ao nascer e ocorrência de sintomas de asma na vida adulta⁵¹. Com base nessa teoria, alguns modelos conceituais, denominados “programação biológica intra-útero”, consideram que fatores socioeconômicos podem ser determinantes de condições adversas desde a gestação, com conseqüências na infância e na vida adulta⁵².

Baixo nível socioeconômico (NSE) tem sido associado com aumento da gravidade da asma, mas a associação de NSE com sua ocorrência é menos clara^{53, 54}. Em 1996, Mielck *et al.*, comparando grupos de maior NSE com grupos de menor NSE, em crianças com idade entre 9 e 11 anos, observaram que a prevalência de asma grave foi 2,4 vezes maior no grupo menos favorecido (OR 2,4; 1,3 – 4,4)⁵⁴. Em um estudo realizado em país desenvolvido, Hedlund *et al.* relataram que trabalhadores manuais

apresentaram maior risco para o desenvolvimento de asma do que os trabalhadores de maior NSE, com um risco populacional atribuível calculado de aproximadamente 10%⁵⁵. No entanto, da Costa Lima *et al.*, no acompanhamento de recrutas da coorte de nascimento de Pelotas, relataram que o aumento da renda familiar mensal apresentou associação direta com a prevalência de asma⁵⁶. Em 2005, Braback *et al.*, estudaram o efeito do nível socioeconômico na incidência de asma e rinite alérgica em uma coorte de recrutas suecos⁵⁷. Nesse estudo, o efeito do NSE sobre a incidência de asma mudou com o passar do tempo. No início da coorte, o menor NSE foi relacionado com redução do risco de asma com rinite alérgica (OR 0,72; 0,53 – 0,82), porém, na avaliação mais recente, determinou leve aumento do risco de asma (OR 1,07; 1,01 – 1,14)⁵⁷.

Hegewald e Crapo, em recente revisão, relataram que valores de teste de função pulmonar – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) e a Capacidade Vital Forçada (CVF) – são menores nos indivíduos com nível socioeconômico mais baixo⁵⁸. A magnitude desse efeito é variável, mas, em relação aos mais favorecidos, reduções dos níveis de VEF1 de mais de 300 e 200 ml são observados, em homens e mulheres de níveis menos favorecidos, respectivamente⁵⁸.

Considerando-se os estudos citados acima, não existe, portanto, uma definição em relação à associação entre asma e NSE. Muitos fatores de risco associados à ocorrência de asma como tabagismo, baixo peso ao nascimento, poluição ambiental e obesidade são mais prevalentes nos setores mais pobres das comunidades, no entanto, febre do feno, atopia e eczema são mais freqüentes nas classes mais favorecidas⁵³.

1.4 Diagnóstico da asma

História e exame físico

O diagnóstico da asma é realizado através de uma avaliação conjunta da história médica, do exame físico, da avaliação da reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo e da exclusão de diagnósticos alternativos. Não há um exame que isoladamente identifique um paciente asmático com absoluta segurança.

O diagnóstico correto é essencial para o manejo adequado da doença. Assim, a enfermidade pode tanto ter curso indolente, com sintomatologia intermitente, subvalorizada por pacientes e pelos médicos, quanto, em outro extremo, apresentar-se como evento grave e potencialmente fatal^{59, 60}. Episódios intermitentes de dispnéia, chiado, sibilância, tosse seca e dor torácica são os principais sintomas - sobretudo se desencadeados por exposição aos alérgenos, associados ao relato de história familiar de alergia ou histórico de sazonalidade. Como a ocorrência da limitação ao fluxo aéreo é variável, o exame físico do sistema respiratório poderá encontrar-se normal. Nas exacerbações, no entanto, a alteração mais freqüente é a presença de chiado à ausculta pulmonar, correspondendo à limitação ao fluxo aéreo.

Estudos epidemiológicos têm aplicado questionários sobre sintomas ou utilizado o relato de diagnóstico médico para definição do desfecho. O instrumento do projeto ISAAC, previamente traduzido do idioma inglês para o idioma português e re-traduzido (*backtranslation*) do português para o inglês, após sua reprodutibilidade ter sido avaliada (teste Kappa de 0,89), foi considerado válido no Brasil^{61, 62}. As perguntas, “*Alguma vez na vida TU TIVESTE chiado no peito?*”, “*Desde <mês> do ano passado, TU*

TIVESTE chiado no peito?” e “Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> tinha asma ou bronquite?” são exemplos de perguntas utilizadas no estudo ISAAC⁶³.

Testes diagnósticos

Conforme exposto previamente, o diagnóstico de asma é geralmente realizado pela presença dos sintomas característicos da doença, associados ao reconhecimento de fatores de risco identificáveis para esta condição clínica. Entretanto, considerando-se que a auto-percepção dos sintomas e da gravidade da crise é baixa⁵⁹ e que os próprios médicos podem não avaliar sintomas como dispnéia e sibilância precisamente, as provas de função pulmonar podem ser úteis⁶⁴. Mesmo sendo reconhecido que as medidas de função pulmonar não se correlacionam bem com sintomas ou controle da doença⁶⁵, ao fornecer uma avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo e sua reversibilidade após o uso de broncodilatador, elas aumentam a probabilidade de um diagnóstico correto.

Dois dos principais métodos para avaliação da limitação ao fluxo aéreo são a espirometria e a medida do pico de fluxo expiratório¹⁹. Através do monitoramento diário do pico de fluxo expiratório pode-se aferir a variação da limitação ao fluxo de ar. A espirometria, melhor teste para avaliar o funcionamento mecânico do aparelho respiratório, é acessível, reprodutível e de relativamente fácil realização^{2, 19}. Entretanto, requer um estrito controle de qualidade para a otimização de seu uso⁶⁶. O Projeto Latino Americano PLATINO, estudo multicêntrico realizado em cinco países da América Latina, utilizou e padronizou os resultados de um espirômetro portátil para a medida dos fluxos respiratórios, validando o método para realizações em pesquisas de campo^{67, 68}.

Testes não invasivos podem ser utilizados na avaliação do paciente asmático. A análise do número de células inflamatórias, presença de eosinófilos e neutrófilos no escarro espontâneo ou induzido por solução salina^{69, 70}, e a dosagem dos níveis de óxido nítrico (NO)⁷¹ e monóxido de carbono (CO)⁷² exalados têm sido avaliados como métodos de aferição da inflamação das vias aéreas. No entanto, apesar da potencial utilidade na determinação do controle da doença^{73, 74}, não podem ainda ser utilizados como métodos diagnósticos.

A presença de alergia aumenta a probabilidade do diagnóstico de asma em pessoas com sintomas respiratórios¹⁹. Além disso, em asmáticos pode ajudar a identificar fatores de risco associados a exacerbações. A sensibilização alérgica pode ser confirmada através de provas *in vitro* como a determinação da concentração sanguínea⁷⁵ e salivar da imunoglobulina E (IgE)^{76, 77}, além de testes cutâneos de atopia. Entretanto, uma importante limitação à utilização desses testes é que mesmo quando positivos não necessariamente indicam que a enfermidade é de natureza alérgica.

1.5 Classificação da asma

A classificação da asma é utilizada para a instituição de terapêutica adequada. O relatório GINA, publicado em 2006, apresenta uma proposta de classificação baseada na presença e frequência de sintomas aliada à avaliação objetiva da função e variabilidade pulmonar (Quadro 1)¹⁹.

Quadro 1. Classificação da gravidade da asma
Intermitente
Sintomas menos de 1 vez por semana Exacerbações leves Sintomas noturnos não mais do que 2 vezes por mês VEF1 ou PFE \geq 80% dos valores previstos* Variabilidade do VEF1 ou do PFE < 20%
Persistente Leve
Sintomas mais de 1 vez por semana, mas menos de 1 vez por dia Exacerbações podem afetar atividades diárias e sono Sintomas noturnos mais do que 2 vezes por mês VEF1 ou PFE \geq 80% dos valores previstos Variabilidade do VEF1 ou do PFE entre 20%-30%
Persistente Moderada
Sintomas diários Exacerbações podem afetar atividades diárias e sono Sintomas noturnos mais do que 1 vez por semana Uso diário de broncodilatador inalatório VEF1 ou PFE entre 61% e 79% dos valores previstos Variabilidade do VEF1 ou do PFE > 30%
Persistente Grave
Sintomas diários Exacerbações freqüentes Sintomas noturnos freqüentes VEF1 ou PFE \leq 60% dos valores previstos Variabilidade do VEF1 ou do PFE entre 20%-30%

* VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo

* PFE = pico de fluxo expiratório

Salientam-se a importância da frequência diária e da ocorrência à noite dos sintomas como sinais de persistência e gravidade. Da mesma forma, uma grande variabilidade nos valores de função pulmonar pode sugerir severidade da enfermidade. Estima-se que cerca de 60% dos casos sejam classificados como leve,

intermitente ou persistente; 25% a 30% persistente moderada e de 5% a 10% persistente grave².

No entanto, é importante ressaltar que a avaliação de gravidade da asma deve ser dinâmica, com pacientes alterando sua classificação ao longo dos anos conforme evolução natural da doença, aderência ao tratamento e desenvolvimento de fatores prognósticos favoráveis ou desfavoráveis.

02 – REVISÃO DA LITERATURA – OBESIDADE E ASMA

Adolescentes com sobrepeso e obesidade tendem a manter essas condições na vida adulta⁷⁸. Em 2000, Monteiro *et al.* observaram que na cidade de Pelotas, em adolescentes com idade entre 15 e 16 anos, a prevalência de sobrepeso foi de 20,5%. Nessa mesma pesquisa, a ocorrência de obesidade nos homens e nas mulheres foi 8,8% e 6,6%, respectivamente⁷⁹.

Apesar da evidência de que crianças asmáticas relatem menor tolerância ao exercício físico⁸⁰, e de que a obesidade possa mecanicamente produzir sintomas respiratórios⁸¹, a relação desta com a asma parece ser mais complexa. Recentes artigos de revisão apontam para direções ainda diferentes⁸²⁻⁸⁷.

Ford, em 2005, considerou que a associação entre obesidade e asma deveria ser melhor esclarecida. Algumas das inadequações citadas foram a utilização de distintas definições para os desfechos, a utilização de medidas antropométricas pouco adequadas - auto-relato de peso e altura, o viés de causalidade reversa – potencial problema de estudos transversais – e o incompleto ou inadequado controle de possíveis fatores de confusão como atividade física, uso de corticosteróide e dieta⁸⁷.

No entanto, alguns autores defendem uma possível relação causal entre obesidade e asma^{88, 89}. Esses autores se amparam em várias considerações, dentre elas: (a) que em muitos estudos longitudinais a ocorrência de obesidade precede a da asma (temporalidade)^{31, 90, 91}, (b) que quanto maior o grau de obesidade maior a gravidade da doença respiratória (efeito dose-resposta)⁹²⁻⁹⁴, (c) que a perda de peso produz redução dos sintomas⁹⁵ e (d) que conhecidos mecanismos como, pleiotropismo

genético, compartilhamento de vias inflamatórias, alterações na mecânica respiratória explicam a possível associação entre ambas enfermidades (plausibilidade biológica)⁹⁶.

Segundo Beuther e Sutherland, obesidade e sobrepeso aumentam o *odds* de incidência de asma, em adultos, em 51% em relação aos indivíduos com IMC normal⁸³. Em comparação com o grupo de referência, foi evidenciado um efeito dose-resposta, visto que os *odds* nos grupos de sobrepeso e obeso foram 1,38 (1,17 – 1,62) e 1,92 (1,42 – 2,59), respectivamente⁸³. No maior e mais longo estudo prospectivo realizado em adultos – 135 mil indivíduos acompanhados por 21 anos -, a incidência de asma aumentou 10% e 7% para cada unidade de aumento do IMC entre 25 kg/m² e 30 kg/m², em homens e mulheres, respectivamente⁹⁷. Aproximadamente 5% das crianças de uma coorte – 4993 crianças acompanhadas até os 14 anos - desenvolveram asma no período⁹⁸. Nessa pesquisa, os meninos com IMC acima do percentil 85, aos 2 e 3 anos, apresentaram maior risco de desenvolvimento de asma do que aqueles com menores percentis (*Hazard Ratio* – HR 2,4 ; 1,4 – 4,4)⁹⁸.

Sin *et al.* em um estudo transversal com 16.171 indivíduos, maiores de 17 anos, observaram que em comparação com indivíduos com menores quintis de IMC, os obesos apresentaram maiores *odds ratios* de auto-relato de asma (OR 1,5 ; 1,2 – 1,8), uso de broncodilatadores (OR 1,9; 1,4 – 2,7) ou dispnéia ao exercício (OR 2,7; 2,4 – 3,0)⁹⁹. No entanto, não foi encontrada associação entre maiores quintis de IMC com limitação ao fluxo aéreo, avaliada através da espirometria⁹⁹.

Alguns autores vêm sugerindo que a obesidade possa estar associada à gravidade da asma. Cassol *et al.*, ao estudarem adolescentes com idade entre 13 a 14 anos, encontraram maior prevalência de asma grave nos indivíduos com maiores percentis de obesidade, definida através de medidas de peso e pregas cutâneas⁹². Em

um estudo retrospectivo, Akerman *et al.* observaram uma associação linear positiva entre IMC e gravidade da asma¹⁰⁰. Além disso, parece ser mais difícil controlar a asma em obesos do que em magros. Mesmo não encontrando associação entre obesidade e gravidade da asma, Lavoie *et al.* observaram que pacientes com maiores IMC apresentaram maiores escores no questionários de controle da asma – *Asthma Control Questionnaire* - e menores escores no questionário de qualidade de vida – *Asthma Quality of Life Questionnaire* – indicando um pior controle da enfermidade e um significativo comprometimento da qualidade de vida⁹³. Em um estudo longitudinal em pacientes com asma persistente segundo o relatório GINA (1997), Saint-Pierre *et al.* relataram que, independentemente do tratamento, asmáticos obesos que apresentavam asma pouco controlada no início do acompanhamento, em comparação com doentes magros, mais provavelmente permaneceram assim até o final do seguimento¹⁰¹.

Stenius-Aarniala *et al.*, em um estudo randomizado, controlado e não cego, estudaram o efeito de um programa supervisionado para perda de peso – dieta de muito baixa caloria por 8 semanas - em pacientes asmáticos com IMC entre 30 kg/m² e 42 kg/m². Após um ano, houve melhoria na função pulmonar, nos sintomas e na morbidade por asma no grupo submetido ao programa¹⁰². Em um estudo prospectivo realizado em enfermeiras, de 1991 a 1995, o risco de desenvolver asma apresentou associação direta com o aumento do IMC ($p < 0,001$)⁹⁴. Na análise multivariada, após controle para o efeito da idade, raça, tabagismo, atividade física e dieta, o risco relativo de asma incidente foi 0,8 (0,6 – 1,1) e 2,5 (2,0 – 3,1) naquelas que perderam 5kg e ganharam 25 kg nos 4 anos de seguimento, respectivamente⁹⁴.

Diversas hipóteses procuram estabelecer a relação entre asma e obesidade. A obesidade pode afetar o fenótipo asma por efeitos mecânicos diretos, através de aumento da resposta imune, via mecanismos genéticos e por influências hormonais. Fatores ambientais como atividade física, dieta e peso do nascimento podem estar ligados à obesidade. A combinação desses fatores ambientais com a susceptibilidade genética pode ocasionar o aumento do risco de asma (Quadro 2).

Quadro 2. Mecanismos propostos para a associação entre obesidade e asma.
Etiologia comum
Programação fetal
Pleiotropismo genético
Comorbidades
Refluxo gastro-esofágico
Distúrbios respiratórios do sono
Diabete tipo 2
Hipertensão arterial sistêmica
Hipercolesterolemia
Efeitos da obesidade na mecânica pulmonar
Baixa capacidade residual funcional
Redução do volume de ar corrente
Adipocinas
Interleucina 6 (IL-6)
Proteína quimiotática dos monócitos (MCP-1)
Fator de necrose tumoral (TNF α)
Leptina
Adiponectina

Estudos do genoma humano têm evidenciado que existe considerável semelhança nos *loci* associados à ocorrência de asma - 5q, 6p, 11q e 12 q – e as regiões cromossômicas candidatas à associação com a obesidade¹⁰³⁻¹⁰⁵. Efeitos genéticos ou de programação fetal em comum têm sido utilizados por Weiss para explicar a hipótese das etiologias compartilhadas⁸². Ao estudar mil pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, do registro de gêmeos da Universidade de Washington, Hallstrand *et al.* demonstraram que a associação entre asma e obesidade pode ser causada por predisposição genética em comum¹⁰⁶.

A obesidade pode aumentar o risco de asma através dos seus efeitos sobre outras enfermidades. Obesidade é um conhecido fator de risco para doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) e distúrbios respiratórios do sono (DRS), os quais são fatores de risco independentes para asma¹⁰⁷. Sullit *et al.*, procurando avaliar se os DRS seriam a ligação que explicaria a associação entre obesidade e asma, avaliaram 788 indivíduos com idade entre 8 e 11 anos, em uma coorte de base populacional¹⁰⁸. A análise por regressão logística revelou que o chiado ocorreu mais frequentemente em crianças do sexo masculino (OR 1,6; 1,2 – 2,3), de cor da pele preta (OR 1,9; 1,6 – 2,3), obesas (OR 1,6; 1,1 – 2,4) e com história materna de asma (OR 1,9; 1,2 – 3,2). Ao realizar ajuste para os DRS, a associação entre asma e obesidade foi atenuada (OR de 1,82; 1,09 – 3,03 para OR de 1,72; 1,03 – 2,90), permanecendo, porém, estatisticamente significativa. Os autores sugerem que a associação entre obesidade e asma pode ser parcialmente mediada por fatores associados aos DRS¹⁰⁸.

O papel pró-inflamatório da hipercolesterolemia vem sendo recentemente estudado. A possível associação entre hipercolesterolemia e asma foi avaliada em um estudo retrospectivo realizado em Wisconsin. Os níveis sanguíneos médios de

colesterol total em pacientes sem diagnóstico médico de asma e com diagnóstico médico de asma foram 162,9 e 176,7, respectivamente (valor $p = 0,03$)¹⁰⁹. Nesse estudo, através da análise de regressão logística, evidenciou-se que tanto a hipercolesterolemia quanto a obesidade apresentaram-se independentemente associadas à asma¹⁰⁹. Outras comorbidades associadas à obesidade – tecido adiposo - que apresentam potencial relação com a ocorrência de asma são a diabetes mellitus, a aterosclerose e a hipertensão arterial sistêmica.

Indivíduos obesos apresentam alterações nos volumes e capacidades pulmonares, em virtude do depósito de tecido adiposo e da redução da força de contração muscular. Portanto, fatores mecânicos são possíveis mecanismos fisiopatológicos explanatórios da associação entre obesidade e asma⁸². A redução do volume de reserva expiratório (VRE), com conseqüente redução da capacidade residual funcional (CRF), leva a um padrão respiratório rápido e superficial que ocorre próximo ao volume de fechamento da via aérea. A obesidade também causa redução no diâmetro das vias aéreas periféricas, o que pode levar à hiperreatividade brônquica devido a alterações na estrutura e função do músculo liso (Figura 4)⁸².

Dados obtidos de estudos em animais e seres humanos sugerem que o tecido adiposo de indivíduos obesos possa produzir um estado pró-inflamatório sistêmico¹¹⁰. Este tecido secreta um grande número de moléculas pró-inflamatórias como leptina, fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR)¹¹¹,

112.

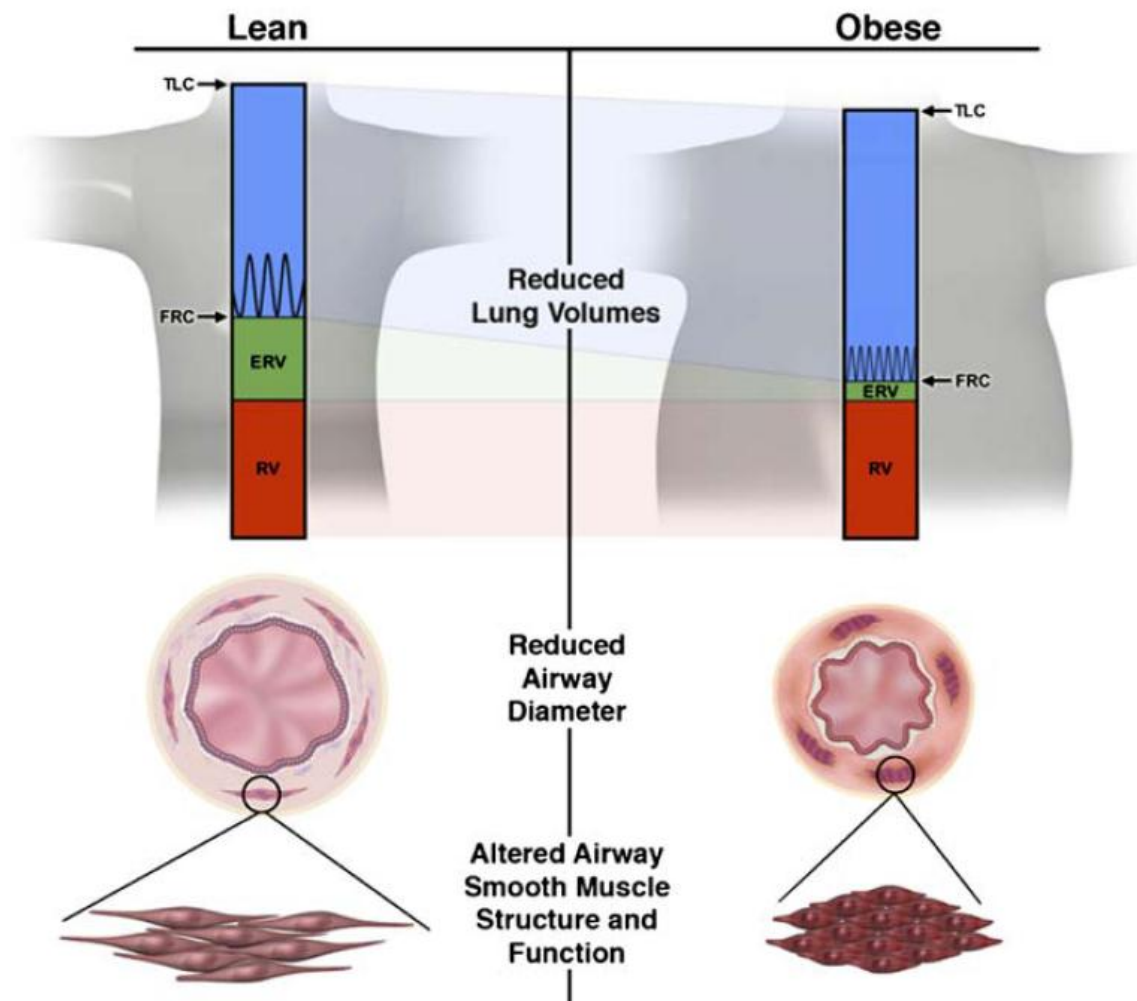


Figura 4. Alterações dos volumes pulmonares, diâmetro das vias aéreas além de estrutura e função da musculatura lisa associados à obesidade. Segundo Beuther *et al.*⁸².

TLC = capacidade pulmonar total (CPT); FRC = capacidade residual funcional (CRF); ERV = volume de reserva expiratória (VRE) e RV = volume residual (VR)

O baixo peso ao nascer está associado à obesidade centrípeta em adolescentes do sexo feminino¹¹³, e a macrossomia está associada ao acúmulo de tecido adiposo na infância¹¹⁴. Crianças expostas à pobre nutrição durante os primeiros três meses de gestação podem ser programadas a aumentar sua produção de leptina e subsequentemente o depósito de tecido adiposo, enquanto que crianças com sobrepeso expostas a uma rica nutrição no final da gestação apresentam os típicos elevados índices de leptina encontrados em adultos obesos. Logo, a leptina pode ser o elo de ligação da associação entre os extremos de peso ao nascer, o excesso de peso

ao longo da vida^{113, 114} e uma pior função pulmonar na vida adulta¹¹⁵. Em 2006, *Sood et al.* observaram que pessoas com diagnóstico médico de asma apresentaram maiores níveis sanguíneos de leptina do que aquelas sem esse diagnóstico, 9,2 mcg/l e 7,6mcg/l, respectivamente (valor $p = 0,02$)¹¹⁶. No entanto, os autores ressaltam que, mesmo ajustando-se para os níveis de leptina, elevados valores de IMC estão associados à asma atual nas mulheres, sugerindo que a leptina não tenha papel fundamental nessa associação¹¹⁶.

Dado o exposto, podemos observar que a maioria dos autores - dados obtidos em estudos transversais, de caso-controle e longitudinais - concorda que a asma está associada à obesidade. Além disso, estudos prospectivos têm evidenciado que a ocorrência de asma é precedida pela obesidade. Sintomas respiratórios - tosse, dispnéia e cansaço - e evidência de obstrução ao fluxo aéreo - menor relação VEF1/CVF - são mais freqüentes nos indivíduos obesos do que nos não obesos. A idade parece interagir importantemente na relação entre obesidade, gênero e asma. Pesquisas realizadas em crianças e adolescentes têm observado uma associação mais forte entre obesidade e asma nas meninas, porém, essa diferença pode reduzir-se e até mesmo desaparecer com o avançar da idade. Em adultos, o sexo parece não afetar a relação entre obesidade e asma.

03 – QUADRO DE ARTIGOS RELEVANTES – OBESIDADE E ASMA

Ano	Autor^{referência} País	Tipo de estudo	Amostra (N) Idade (anos) Contexto	Principais resultados positivos	Principais resultados negativos
1984	Somerville¹¹⁷ Reino Unido	Transversal	7800 5 – 11 anos	Peso para altura esteve associado com bronquite, chiados no tórax	
1990	Schwartz¹¹⁸ EUA	Transversal	6839 0,5 – 11 anos Base populacional nacional	Chiados freqüentes associados com prega triptal (TSF) aumento do <i>odds</i> de asma para 2 dp de aumento da prega, OR 1,6	
1998	Gennuso¹¹⁹ EUA	Caso-controle	85 asma 89 controles	IMC P95 maior nos asmáticos 30,6% do que no grupo controle 11,6% (p=0,004)	Gravidade da asma não associada a obesidade.
1998	Luder¹²⁰ EUA	Caso-controle	209 asma 1017 controles 2 – 18 anos	Sobrepeso associado a asma moderada e severa e mais graves sintomas	
1999	Huang¹²¹ EUA	Transversal	1459 13 – 15 anos Base populacional	IMC (maior quintil) associado com atopia (OR ajustado 1,77; 1,15 – 2,73) em meninas. IMC inversamente associado com HRB (OR 0,40; 0,20 – 0,81)	IMC não associado com atopia ou HRB nos meninos
2000	Belamarich¹²² EUA	Série de casos	13 – 22 anos 4 – 9 anos	Crianças obesas usam mais corticosteróide oral (30% x 24%), maior número de dias de chiados em 2 semanas (4% x 3,4%)	Sem diferenças nos valores basais das provas de função pulmonar, hospitalização ou sintomas noturnos.
2000	Epstein¹²³ EUA	Transversal	5154 6 – 16 anos Base populacional nacional	IMC (20,9 x 19,4) e prevalência de obesidade (1,53; 1,25 – 2,46) maior nas crianças com asma	
2001	Brenner¹²⁴ EUA	Caso-controle		Prevalência de obesidade no grupo asmático foi de 20% e 17% no controle	Sobrepeso similar entre asmáticos e controles. Sem diferença entre diferentes estágios.
2001	Castro-Rodriguez³¹ EUA	Coorte	708 13 anos Coorte de nascimento (80-84) Estudo TCRS	Em mulheres sobrepeso e obesidade aos 11 anos com chiados nos últimos 12 meses aos 11 e 13 anos, mas não aos 6 ou 8 anos. Maior efeito se menarca antes de 11 anos. Em mulheres, sobrepeso ou obesidade entre 6 e 11 anos associada com 7x maior chance de asma aos 11 ou 13 anos (p=0,0002), aumento da variabilidade ao pico de fluxo e reposta ao broncodilatador.	IMC aos 6 anos não associado com sibilância. Nos meninos não foi encontrada associação entre obesidade ou sobrepeso pré-puberal e novo início de asma ou HRB na adolescência
2001	Chinn¹²⁵	Transversal	16096		Prevalência de asma aumentou de 1982

	Reino Unido		8 – 9 anos Base populacional nacional		para 1994. OR bruto e ajustado por ano para asma, chiados e asma ou bronquite foram virtualmente idênticas nos meninos e meninas
2001	Figueroa-Munoz¹²⁶ Reino Unido	Transversal	14908 4 – 11 anos Base populacional nacional	IMC (10º x 90º percentil) associado com asma (OR 1,28; 1,11 – 1,48)	Somatório das pregas não associado à asma na maioria das análises
2001	von Kries Alemanha	Transversal	9357 5 – 6 anos Base populacional	Em meninas associação de asma com Sobre; peso (OR 2,1; 1,2 – 3,7) Obesidade (OR 2,3; 1,3 – 4,8)	Ausência de relação nos meninos Eczema e sem relação com peso
2001	von Mutius EUA	Transversal	7505 4 – 17 anos População geral	IMC associado com asma (OR ajustado 1,8; 1,4 – 2,2) entre o menor e maior quartil	Sem relação independente entre IMC e atopia ou eosinofilia. Sem modificação de efeito pelo sexo ou grupo étnico.
2002	Rodriguez¹²⁷ EUA	Transversal	12388 0 – 16 anos População geral	Asma associada com IMC (>85percentil) OR 1,94; 1,1 - 3,5	
2003	Gilliland⁹⁰ EUA	Coorte	3792 7 – 18 anos (33-96) Acompanhamento de 4 anos	Início de asma associada com sobrepeso (RR=1,5; 1,1 – 2,0) e obesidade (RR=1,6; 1,1 – 2,4). Sobrepeso afeta principalmente: - meninos (RR=2,1; 1,3 – 3,2) do que meninas (RR=1,25; 0,8 – 1,9) - crianças não alérgicas (RR=1,8; 1,3 – 2,5) do que alérgicas (RR=1,2; 0,6 – 2,2).	
2003	Gold¹²⁸ EUA	Coorte	9828 Menores de 10 anos (74-79) Acompanhamento de ± 5 anos Estudo Six-city	Início de asma associado com maiores IMC na entrada do estudo (p=0,009) e com maior aumento do IMC no acompanhamento (p=0,0003) somente em meninas	Novo início de asma não associado com maiores IMC nos meninos.
2003	Mai¹²⁹ Suécia	Caso-controle	161 chiados 12m 296 controles 12 anos	Chiados 12 meses assoc com sobrepeso (OR 1,9; 1,0 – 3,6). Gravidade da asma assoc com IMC (OR 2,0; 1,0 – 4,0)	
2003	Schachter¹³⁰ AUS	Transversal	5993 7 – 13 anos Base populacional	IMC associado com chiado alguma vez (OR 1,6 p=0,007) e tosse (OR-1,1 p<0,001). Nas meninas, maior IMC associado com atopia (p<0,005), chiado alguma vez (p<0,001) e tosse (p<0,001)	IMC sem associação com asma recente (OR 1,0 p=0,4) e HRB (OR 0,9 p=0,2)
2003	Tantisira	Série de casos	1039	IMC associado a piora na resposta ao BD	IMC não associado com: absenteísmo,

	EUA		5 – 12 anos		visitas a Emergência, internações, tosse e chiados no repouso, contagem de eosinófilos, IgE total e teste da metacolina
2004	Bibi¹³¹ Israel	Transversal	5984	Crianças obesas versus não obesas Chiado (14,5% x 10,5%) p=0,04 Diagnóstico médico (7,2% x 3,9%) p=0,008 Uso de inalador (15,9% x 8,8%) p<0,001	HRB maior nos não obesos 55,1 x 27,8%
2004	Blandon¹³² Espanha	Série de casos	100	Questionário de qualidade de vida foi pior nos asmáticos	Sobrepeso e peso normal sem diferenças no questionário de qualidade de vida.
2004	Guerra⁹¹ EUA	Coorte	781 16 anos (80-84) C. de nascimento – TCRS	Sobrepeso ou obesidade aos 11 anos associados com asma difícil após a puberdade com pré-puberal: chiados infrequentes (OR 5,2; 1,6 – 17) e asma (OR 8,9; 1,7 – 46,8). Em ambos os grupos, puberdade precoce foi associada com persistência de sibilância após a puberdade p=0,02 e p=0,02	
2004	Mai¹³³ Suécia	Caso-controle	72 muito bpn 64 peso normal	Nos mbpn sobrepeso associado com asma OR ajustado 5,8 (1,2 – 27)	
2004	Pianos¹³⁴ Canada	Série de casos	64 8 – 12 anos	Crianças com sobrepeso e obesidade relatam mais limitação a atividades físicas e escores de sintomas (relacionados com uso de medicamentos)	Valores de função pulmonar não diferiram entre os grupos. Obesas, sobrepeso e “normais” tem mesmos resultados em testes de capacidade aeróbica.
2004	Rizwan¹³⁵ Reino Unido	Transversal	5503 5 – 11 anos Base populacional	Obesidade associada com diagnóstico médico (OR 1,7; 1,3 – 2,4), e tosse, chiado e dispnéia (OR 1,9; 1,2 – 2,9)	
2004	To Canadá	Transversal	11199 4 – 11 anos		OR para asma entre a maior e menor categoria de IMC foram: Meninos: 1,0 (0,7 – 1,5) Meninas: 1,1 (0,7 – 1,9)
2005	Calvert¹³⁶ África do Sul	Caso-controle	380 asma induz exercício 393 controles 8 – 12 anos	IMC associado com broncoespasmo induzido pelo exercício. Maior força de associação com IgE e testes cutâneos	
2005	Hancox³² EUA	Coorte	1037 26 anos (72-73) C. de nascimento - DMHDS	Em mulheres, um maior IMC após a puberdade está associado a início de asma, menor rel. VEF1/CVF, maior IgE total	Sem associações nos homens

2005	Saha¹³⁷ EUA	Transversal	2544 5 – 18 anos Postos de atendimento	Diagnóstico médico de asma associado com sobrepeso (IMC percent 95) Meninas OR = 1,8 Meninos OR = 1,6	
2005	Sulit¹⁰⁸ EUA	Transversal	788 8 – 11 anos Base populacional	Chiados associados com obesidade OR 1,6; 1,1 – 2,4	
2005	Vignolo¹³⁸ Itália	Caso-controle	554 asma 625 controles 2 – 16 anos	IMC – DP maior nos controles do que nos asmáticos (p=0,04)	Sobrepeso e obesidade similar entre asmáticos e controles
2005	Wickens¹³⁹ Nova Zelândia	Transversal	1765 12 anos	Aumentar 1 DP do IMC associado a chiado atual (p=0,002), uso de corticóide inalado (p=0,004) uso de qualquer medicação (p=0,001)	Não associado ao sexo Mudança na prevalência de asma não acompanhada de mudança na prevalência de obesidade
2006	Cassol⁹² Brasil	Transversal	4010 13 – 14 anos Escolas públicas e privadas	Obesidade (TSF e IMC ≥ P85) chiado na vida (OR 1,28), chiado exercício (OR 1,36), diagnóstico médico (OR 1,29), asma grave (OR 1,55). Nas meninas associação com diagnóstico médico (OR 1,38) e chiado no exercício (OR 1,39).	Nos meninos associação apenas entre obesidade e chiado na vida (OR 1,46)

04 — JUSTIFICATIVA

As doenças crônicas, tais como doença cardíaca, acidente vascular cerebral, câncer, doenças respiratórias crônicas e diabetes, causam 60% do total de mortes no mundo¹⁴⁰. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que exista, mundialmente, um bilhão de adultos com sobrepeso e 300 milhões com obesidade¹⁴¹. Reconhecidos fatores de risco para as principais doenças crônicas que afligem o mundo, sobrepeso e obesidade vêm sendo associados à ocorrência de asma. Atualmente, endêmicas nos países desenvolvidos, tanto a asma quanto a obesidade, estão se tornando epidêmicas nos países em desenvolvimento que se encontram em fase de transição epidemiológica^{7, 142, 143}. A OMS, no ano de 2005, incluiu ambas condições clínicas entre as principais doenças crônicas, considerando-as prioridades na saúde pública mundial¹⁴⁰.

Em 2004, o *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* publicou um artigo sugerindo linhas de pesquisa sobre a relação entre obesidade e asma⁸⁴. Dentre as recomendações, salienta a necessária investigação de como a vida intra-uterina e os primeiros meses de vida se relacionam com o desenvolvimento da obesidade e da asma. Questiona se fatores ambientais e genéticos podem estar envolvidos. Refere ser importante a investigação da associação de fenótipos, como peso ao nascer ajustado para idade e comprimento, ou crescimento no primeiro ano de vida, com a ocorrência de asma ou obesidade. Considerando-se que o nascimento pré-termo parece influenciar tanto o desenvolvimento de asma quanto obesidade, é plausível que genes ligados ao nascimento prematuro possam influenciar a ocorrência de ambas as condições⁸⁴. Apesar do crescente corpo da literatura mundial investigando a

associação entre obesidade e asma, a exata natureza dessa associação permanece não bem esclarecida.

Dadas as tendências das prevalências de asma e obesidade, a procura de respostas definitivas para essa associação causal tem impacto em políticas de saúde pública. Ford *et al.* assumindo uma prevalência de obesidade, nos adultos americanos, de 30% e um risco relativo variando de 1,6 a 3,0 de ocorrência de asma nos obesos em relação aos não obesos, calcularam a fração de risco atribuível à população. Os autores sugerem que em torno de 15% a 38% da prevalência da asma em adultos possa ser causada pela obesidade, sendo, portanto, possivelmente prevenível⁸⁷.

Coortes de nascimento oferecem oportunidade de examinar os efeitos dos fatores de risco precoces e tardios, e suas inter-relações no desenvolvimento de doenças crônicas como a asma, além de possibilitar o entendimento do papel de fatores de confundimento e de mediação nesse processo¹⁴⁴.

Considerando-se: 1) que tanto asma como obesidade apresentam prevalências elevadas em todo o mundo; 2) que o estudo de coorte de nascimento prospectivo é o delineamento ideal para o entendimento do papel dos fatores sociais, ambientais, nutricionais e comportamentais na saúde dos adolescentes⁵⁶; 3) que poucos estudos têm sido conduzidos em países em desenvolvimento; 4) que a identificação de fatores de risco no desenvolvimento da asma é necessária para sua prevenção, esse trabalho se justifica.

05 – OBJETIVOS

5.1 Objetivos Gerais

- Avaliar a ocorrência de asma na população de adolescentes da coorte de nascimentos de 1993 em Pelotas, RS.
- Avaliar a ocorrência de obesidade nessa população de adolescentes.
- Avaliar a associação entre obesidade e asma nessa população.
- Determinar a função pulmonar nesses adolescentes.
- Determinar a associação entre obesidade e valores de função pulmonar.
- Avaliar a associação entre asma e função pulmonar.

5.2 Objetivos Específicos

- Calcular, no acompanhamento de, as prevalências de asma, sobrepeso e obesidade nos adolescentes.
- Medir a incidência, entre os acompanhamentos de 2004 e 2008, de asma e obesidade nessa população.
- Avaliar a incidência cumulativa de asma, entre 2004 e 2008, nos indivíduos considerados obesos no acompanhamento de 2004.
- Avaliar a associação entre a mudança de estado nutricional e o risco do desenvolvimento de asma, entre os acompanhamentos de 2004 e 2008.

- Descrever os valores médios dos testes de função pulmonar (VEF1, CVF, VEF1/CVF) em toda a população do estudo.
- Verificar a associação da presença de asma com: características demográficas, socioeconômicas, antropométricas, comportamentais e de função pulmonar.

06 – HIPÓTESES

- A prevalência de asma na população de adolescentes é de aproximadamente 15%.
- A prevalência de sobrepeso e obesidade é cerca de 20% e 10%, respectivamente.
- O risco de desenvolvimento de asma, entre os acompanhamentos de 2004 e 2008, nos adolescentes com sobrepeso e obesidade é maior do que naqueles sem essas condições, especialmente nos indivíduos do sexo feminino.
- O risco de desenvolvimento de asma, entre os acompanhamentos de 2004 e 2008, é menor nos adolescentes que mudaram seu estado nutricional de obeso/sobrepeso para normal.
- Os valores médios de função pulmonar dos adolescentes portadores de sobrepeso e obesidade são menores do que nos adolescentes sem essas condições.

07 – METODOLOGIA

7.1 Delineamento

Este projeto faz parte do estudo de coorte de nascimento de 1993 da cidade de Pelotas, RS¹⁴⁵. O delineamento escolhido para o projeto de pesquisa será o longitudinal prospectivo, considerando-se todos os acompanhamentos realizados na coorte: um, três, seis e 12 meses, quatro a cinco, 11 a 12 e 14 a 15 anos.

7.2 População Alvo

Indivíduos nascidos na zona urbana do município de Pelotas no ano de 1993.

7.3 Critérios de inclusão do estudo

Indivíduos pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas – RS de 1993.

7.4 Critérios de exclusão do estudo

Indivíduos com impossibilidade física ou mental para responder ao questionário.

7.5 Acompanhamentos

Com objetivos bem definidos de (a) avaliar as tendências dos indicadores de saúde ao longo da vida, comparando com a coorte de nascimento do ano de 1982; (b)

testar novas hipóteses específicas e (c) melhorar a qualidade dos dados obtidos, a coorte de nascimento de Pelotas – RS de 1993 foi iniciada. A Tabela 1 mostra os principais acompanhamentos dessa coorte¹⁴⁶.

Coorte original em 1993

Todos os recém-nascidos vivos durante o ano de 1993 na zona urbana do município de Pelotas foram considerados elegíveis. Visitas diárias às cinco maternidades da cidade foram realizadas de primeiro de janeiro até 31 de dezembro daquele ano. As mães que viviam na zona urbana responderam a um questionário, contendo informações demográficas, socioeconômicas, reprodutivas, comportamentais e de assistência médica e morbidade. Medidas antropométricas e dados maternos e do recém nascido foram coletados. No período neonatal, a partir dos 5304 nascimentos – 55 óbitos fetais e 16 recusas – foram obtidas informações de 5249 nascidos vivos.

Amostragem dos acompanhamentos de um e três meses (1993)

Através da amostragem sistemática de 13% da coorte inicial, foram selecionados 655 membros. Nesse acompanhamento, questionários padronizados foram preenchidos pelas mães com ênfase em morbidades, padrões de aleitamento materno, serviços de saúde e utilização de medicamentos. Medidas antropométricas das crianças foram novamente aferidas.

Amostragem dos acompanhamentos dos seis meses, um ano e quatro anos

Uma nova estratégia amostral foi realizada. Todos os 510 recém-nascidos com baixo peso (< 2.500 g) foram acrescentados a uma amostra composta por 20% das crianças da coorte inicial, totalizando 1460 indivíduos. Essa estratégia, que sobre-representou os membros com baixo peso, exige que análises ponderadas sejam realizadas quando se utilizam dados desses acompanhamentos.

Acompanhamento de 2004

Realizou-se uma nova visita, com objetivo de reexaminar todos os adolescentes participantes da coorte inicial. Após 11 anos de acompanhamento, foram encontrados e entrevistados 87,5% da amostra inicial.

Acompanhamento de 2008

Realizar-se-á o oitavo acompanhamento da Coorte de nascimento de Pelotas – RS, 1993. Todos os indivíduos vivos da coorte original – adolescentes com idade entre 14 e 15 anos – serão alvo do estudo. Ampliando os objetivos e qualificando os métodos de pesquisa, esse acompanhamento planeja acrescentar informações, sobre comportamento sexual e reprodutivo, pesquisa genética – coleta de DNA – e função pulmonar, às visitas anteriores.

Tabela 1. Principais visitas de acompanhamento da Coorte de nascimentos de Pelotas – RS, 1993

Ano	Idade	Estratégia amostral	Indivíduos elegíveis (N)	Taxa de acompanhamento (%) *
1993	Nascimento	Todos os nascimentos de 5 maternidades hospitalares	5249	-
1993 - 1994	1 mês	Amostragem sistemática de 13% de todos os membros da coorte	655	99,1
1993 - 1994	3 meses	Idem ao anterior	655	98,3
1993 - 1994	6 meses	Todas as crianças nascidas com baixo peso (<2.500 g) e 20% dos restantes membros da coorte (inclusive aqueles acompanhados no primeiro e terceiro mês de vida)	1460	96,8
1994 - 1995	12 meses	Idem ao anterior	1460	93,4
1997 - 1998	4 anos	Idem ao anterior	1460	87,2
2004 - 2005	10-11 anos	Todos os membros da coorte original	5249	87,5
2008	14 anos	Todos os membros da coorte original	5249	

* porcentagem dos membros da coorte original elegíveis para acompanhamento que foram entrevistados ou que já haviam morrido. Conforme Victora *et al.*¹⁴⁶

7.6 Tamanho da população

Espera-se que sejam encontrados 80% de todos os indivíduos em acompanhamento na coorte, o que corresponde a aproximadamente 4000 a 4500 adolescentes. Este tamanho esperado de amostra permite uma estimativa de prevalência de chiado atual de 15% com erro aceitável de 0,75 pontos percentuais. Simulações de diferentes prevalências e erros aceitáveis são demonstradas na Tabela 2.

Tabela 2. Erro aceitável para diferentes estimativas de prevalência de chiado atual em indivíduos com idade entre 14 e 15 anos – acompanhamento de 2008 – coorte de nascimento Pelotas, RS.

Prevalência (%)	Erro aceitável (pontos percentuais)
25	1
20	1
15	0,75
10	0,65
5	0,5

Para o estudo da associação entre chiado no último ano e as diferentes variáveis independentes, definiram-se como fixos o nível de confiança e o poder, 95% e 80%, respectivamente. No programa estatístico EpiInfo versão 6.0, foi realizado o cálculo do menor risco relativo detectável. A Tabela 3 mostra o menor risco relativo detectável para cada uma das variáveis independentes, considerando uma prevalência de chiado atual de 15%.

Tabela 3. Cálculo do tamanho da amostra, necessária para detectar o menor risco relativo, para as respectivas associações das exposições com o desfecho chiado atual. Considerando-se um poder de 80% e um nível de significância de 95%. (acompanhamento conforme operacionalização das variáveis)

Fator de risco	Freqüência da Exposição (%)	RR
Sexo masculino	51	1,30
Cor da pele não branca	34	1,30
Menor quintil do índice de bens	20	1,30
Baixa escolaridade materna	25	1,30
Historia familiar asma	35	1,30
História familiar de alergia	35	1,30
Pré-natal inadequado (0-4 consultas)	5	1,65
Obesidade materna	22	1,35
Tabagismo materno na gestação	33	1,30
Baixo peso ao nascer (<2.500 g)	10	1,50
Prematuridade (< 37 semanas)	11	1,45
Aleitamento materno predominante	30	1,30
Infecções no primeiro ano de vida	18	1,35
Obesidade na infância	10	1,45
Aglomeracão (>3 pessoas)	25	1,30
Freqüente creche	10	1,50
Animais no domicílio	65	1,30
Tabagismo materno atual	33	1,30
Tabagismo paterno atual	40	1,30
Tabagismo atual do adolescente	4	1,75
Atividade física – inativo	40	1,30
Sobrepeso e obesidade do adolescente	20	1,35
Sintomas de refluxo gastro-esofágico	7	1,55

7.7 Instrumentos

A coleta de dados será feita através da aplicação ao adolescente de um questionário estruturado contendo perguntas específicas para estudar as variáveis propostas. As medidas de função pulmonar serão realizadas no domicílio do entrevistado, por entrevistadoras previamente treinadas pelo próprio doutorando, conforme normas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)¹⁴⁷.

Variáveis dependentes

As variáveis dependentes do estudo serão a asma e a função pulmonar.

Asma

O instrumento de pesquisa escolhido para definição da variável dependente asma foi o questionário, já validado, do estudo ISAAC⁶¹. A operacionalização das variáveis será descrita abaixo. O desfecho principal do estudo será asma representada pela questão de chiado atual (nos últimos doze meses). As demais perguntas serão utilizadas para avaliação de gravidade e avaliação de consistência.

a) Asma

Definição: chiado no peito nos últimos doze meses

Operacionalização: *Desde <MÊS> do ano passado, o/a <NOME> teve chiado no peito?*

b) Asma na vida – chiado cumulativo

Definição: chiado no peito alguma vez na vida

Operacionalização: *Alguma vez na vida o/a <NOME> já teve chiado no peito?*

c) Diagnóstico médico de asma cumulativa

Definição: diagnóstico médico de asma alguma vez na vida

Operacionalização: *Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> tinha asma ou bronquite?*

d) Diagnóstico médico de asma último ano

Definição: diagnóstico médico de asma no último ano

Operacionalização: *Alguma vez no último ano o médico disse que o/a <NOME> tinha asma ou bronquite?*

e) Número de crises de chiado

Definição: número de crises de chiado nos últimos 12 meses

Operacionalização: *Desde <MÊS> do ano passado, quantas crises de chiado no peito o/a <NOME> teve?*

f) Sono perturbado

Definição: sono perturbado por chiado no peito

Operacionalização: *Desde <MÊS> do ano passado, quantas noites o/a <NOME> deixou de dormir bem por causa do chiado no peito?*

g) Chiado no exercício

Definição: chiado no peito após o exercício físico

Operacionalização: Desde <MÊS> do ano passado, o/a <NOME> teve algum chiado durante ou depois de fazer exercício?

h) Fala prejudicada pelo chiado

Definição: fala prejudicada pelo chiado no peito

Operacionalização: Desde <MÊS> do ano passado, o chiado no peito do/a <NOME> foi tão forte que ele não conseguiu dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

i) Tosse noturna

Definição: ocorrência de tosse seca à noite nos últimos 12 meses, sem estar com infecção respiratória

Operacionalização: Desde <MÊS> do ano passado, o/a <NOME> teve tosse seca à noite, sem estar gripado?

Avaliação da Função Pulmonar

A função pulmonar será avaliada através da realização da prova ventilatória completa com teste broncodilatador – Espirometria. Para o estudo, selecionamos um espirômetro portátil, à bateria, baseado no sistema de ultra-som para medida dos fluxos respiratórios (Easy-one. da companhia NDD, Suíça). Com capacidade de armazenagem de até 400 testes, incluindo as três melhores manobras e gráficos de cada indivíduo.

Os indivíduos do estudo realizarão até 8 manobras expiratórias forçadas com o objetivo de obter três provas aceitáveis com os dois melhores valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF) dentro de 150 ml, padrão de qualidade requerido pela *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS)^{66, 148}.

Todas as provas espirométricas serão realizadas com o sujeito sentado, com pinças nasais e bocal descartável. Os valores da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e da relação VEF1/CVF serão avaliados. As manobras serão repetidas 15 minutos após a administração do medicamento broncodilatador (BD) inalatório (salbutamol 200 mcg), através de um espaçador de 500 ml, conforme realizado em outros estudos¹⁴⁹.

Será oferecida consulta no ambulatório de pneumologia para os indivíduos com alterações no exame espirométrico. Os critérios de exclusão do exame espirométrico estão disponíveis na Tabela 4. Serão obtidas informações sobre infecção respiratória nas últimas 3 semanas, uso de medicamentos para o pulmão nas últimas 3 horas, tabagismo nas últimas 2 horas e exercício intenso na última hora; no entanto, não serão considerados critérios de exclusão¹⁴⁹.

Tabela 4. Critérios de exclusão para a espirometria auto-referidos.

Tuberculose pulmonar em tratamento no momento
Internação por problemas no coração nos últimos 3 meses
Cirurgia torácica ou abdominal nos últimos 3 meses
Gestação
Doença do coração
Cirurgia nos olhos (ou descolamento de retina) nos últimos 3 meses

Os valores obtidos nas manobras espirométricas serão avaliados de maneira contínua e como porcentagem do previsto. A SBPT sugere em suas diretrizes equações para estimação de valores previstos, conforme sexo e idade (Anexo) ¹⁴⁷. Para classificar os indivíduos quanto à gravidade da asma serão utilizados as porcentagens em relação aos valores de VEF1 previstos (Tabela 5).

Tabela 5. Classificação da asma conforme a porcentagem do VEF1* previsto

Classificação	Porcentagem do VEF1 previsto
Intermitente	≥ 80
Persistente Leve	≥ 80
Persistente Moderada	60 – 79
Persistente Grave	< 60

* VEF1 – volume expiratório forçado no primeiro segundo

São indicativos de asma: (1) obstrução das vias aéreas caracterizada por VEF1 inferior a 80% do previsto e sua relação com a capacidade vital forçada abaixo de 80% em adolescentes e (2) obstrução ao fluxo aéreo, que desaparece ou melhora significativamente após o uso do broncodilatador^{2, 147, 150}. Será considerada resposta ao broncodilatador o aumento no VEF1 de 7% em relação aos valores previstos, ou de 200 ml, em relação aos valores da manobra pré-broncodilatador¹⁴⁷.

Variáveis independentes

As variáveis independentes serão definidas a partir de perguntas presentes nos instrumentos dos acompanhamentos da coorte de nascimento de 1993. Para facilitar o

entendimento da operacionalização das variáveis, decidiu-se dividi-las em Tabelas conforme nível hierárquico de análise (Tabelas 6 a 9).,

Tabela 6. Caracterização e operacionalização das variáveis independentes do primeiro nível.

Primeiro nível	Acompanhamento	Tipo de variável	Operacionalização
Sexo	1993	Catégorica dicotômica	Masculino e feminino
Idade	1993	Numérica discreta	Idade referida em anos completos
Cor da pele	1993	Catégorica nominal	auto-referida Branca, preta/parda e outra
Nível socioeconômico	1993	Catégorica ordinal	Índice de bens em quintis
Escolaridade materna	1993	Numérica contínua	Número de anos de estudo completos
		Catégorica ordinal	Categorias 0-4 / 5-8 / 9-11 / >11 anos de estudo
História familiar de asma e alergia	2004	Catégorica dicotômica	História de uma dessas enfermidades sim/não
		Catégorica ordinal	Relato de nenhuma, uma ou duas dessas enfermidades

Tabela 7. Caracterização e operacionalização das variáveis independentes do segundo nível.

Segundo nível	Acompanhamento	Tipo de variável	Operacionalização
“Adequação do pré-natal”	1993	Categórica ordinal	Nenhuma, 1-4, 5-9 e 10 ou mais
Número de consultas pré-natal			
Estado nutricional materno pré-gestacional	1993	Numérica contínua Categórica ordinal	IMC contínuo IMC categórico: desnutrição <18,5 kg/m ² categoria de referência 18,5-24,9 kg/m ² , sobrepeso – 25 – 29,9 kg/m ² , e obesidade materna – IMC ≥ 30 kg/m ²
Tabagismo materno na gestação	1993	Categórica dicotômica	Fumo materno na gestação sim / não
Idade materna no momento do parto	1993	Categórica ordinal	Idade da mãe no momento do parto em anos <20 anos, 20 a 34 anos e 35 anos ou mais
Peso ao nascer	1993	Numérica discreta Categórica ordinal	Em gramas Categorias 2.500g, 2500-4000 e > 4000 gramas)
Idade gestacional	1993	Numérica discreta Categórica ordinal	Número de semanas de gestação (DUM, Dubowitz e US) Prematuro (<37 semanas), a termo (37-40 semanas) e pós-termo (>40 semanas)
Aleitamento materno	1994	Categórica dicotômica Categórica ordinal	Aleitamento materno exclusivo sim / não Número de meses de aleitamento predominante 0-0,9; 1-1,9; 2-2,9, 3-3,9 4 ou mais meses

Tabela 8. Caracterização e operacionalização das variáveis independentes do terceiro nível.

Terceiro nível	Acompanhamento	Tipo de variável	Operacionalização
Infecções na infância	1994	Catagórica dicotômica	Febre, escarro e coriza primeiro ano de vida (sim / não)
		Catagórica ordinal	Nenhum, um, dois ou todos os sintomas acima
Estado nutricional da criança e adolescente	1997	Numérica discreta	Em gramas
	2004	Catagórica ordinal	Categorias conforme OMS e quintis de IMC
Aglomerção	1997	Numérica discreta	Número de pessoas que moram no mesmo domicílio
		Catagórica ordinal	Até três, 4 a 5 e 6 ou mais pessoas na casa
Animais no domicílio	1997	Catagórica dicotômica	Presença de cão ou gato no domicílio (sim / não)
Tabagismo do adolescente aos 11 anos	2004	Catagórica dicotômica	Adolescente já fumou (sim / não)
Tabagismo materno	1997	Catagórica dicotômica	Mãe fumante (sim / não)
Tabagismo paterno	1997	Catagórica dicotômica	Pai fumante (sim / não)

Tabela 9. Caracterização e operacionalização das variáveis independentes do quarto nível.

Quarto nível	Acompanhamento	Tipo de variável	Operacionalização
Tabagismo atual do adolescente	2004	Catagórica dicotômica	Alguma vez já fumou (sim / não) – 2008
		Catagórica ordinal	Idade de início do uso experimental
			Idade de início fumo diário
		Catagórica dicotômica	Fumo nos últimos 30 dias
			Número de cigarros geralmente fumados
Atividade física	2004	Numérica discreta	Número de minutos que pratica atividade física por semana
		Catagórica dicotômica	Ativo (≥ 300) e inativo (< 300)
História de rinite e eczema	2004	Catagórica dicotômica	História de uma dessas enfermidades sim/não
		Catagórica ordinal	Relato de nenhuma, uma ou duas dessas enfermidades
Estado nutricional	2004	Catagórica ordinal	Magro, eutrófico, risco de sobrepeso e obeso
		Numérica contínua	IMC contínuo
Sintomas de refluxo gastro-esofágico	2004	Numérica discreta	Número de dias da semana que sentiu azia (pirose) no último ano ¹⁵¹ .
		Catagórica ordinal	Azia nenhuma, uma e duas ou mais vezes por semana
Uso de corticosteróide	2004	Catagórica dicotômica	Usou corticosteróide nos últimos 15 dias

Descrição das variáveis antropométricas

O peso, a altura, o perímetro da cintura, as pregas cutâneas tricipital e subescapular serão avaliadas. Serão tomadas duas medidas de cada adolescente para assegurar a repetibilidade dos valores. Para pregas cutâneas serão feitas três medidas seqüenciais. Todas as medidas serão tomadas por entrevistadoras treinadas que se submeterão ao teste de padronização anterior ao início do estudo para assegurar a qualidade das medidas obtidas. Além disso, o teste de padronização será repetido a cada dois meses.

Peso: o adolescente deve estar vestindo apenas roupas leves. Será utilizada uma balança digital, marca Tanita, com precisão de 100 gramas.

Altura: a medida deve ser coletada com o adolescente em pé e sem sapatos ou tênis. Será utilizado um estadiômetro de alumínio, com precisão de um milímetro, desenvolvido pelo Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel, o qual vem sendo utilizado em diversos estudos.

Pregas cutâneas: serão coletadas as medidas de pregas cutâneas tricipital e subescapular, com a mesma técnica e equipamento utilizados no acompanhamento anterior (2004/5). O medidor de prega cutânea é um plicômetro fabricado pela Cescorf, modelo científico, com precisão de um milímetro. Esta medida utiliza uma técnica não invasiva e, portanto, não oferece risco ou desconforto ao adolescente. A prega cutânea tricipital será medida no ponto médio posterior do braço esquerdo, entre o acrômio (extremo superior do braço) e o olécrano (extremo inferior do cotovelo). A prega cutânea subescapular é medida nas costas, no lado esquerdo, abaixo do ângulo inferior da escápula.

Perímetro da cintura: a medida deve ser feita na parte mais estreita da cintura (cintura natural). Será fornecido um avental para uso do adolescente, de modo a permitir que a área a ser medida fique exposta. A medida é feita com uma fita métrica não extensível, com largura máxima de sete milímetros e precisão de um milímetro. A fita é colocada no plano horizontal e deverá circundar todo o perímetro da cintura. Será registrado o valor da medida ao final de uma expiração normal.

Conforme preconizado pela OMS em 1995, as categorias das variáveis antropométricas serão definidas como segue: **Normal:** definido como IMC menor do que o percentil 85 da população de referência (NHANES I), específico para sexo e idade. **Risco de sobrepeso:** definido como IMC igual ou maior ao percentil 85 da população de referência (NHANES I), específico para sexo e idade. **Obesidade:** definida como a associação do critério de sobrepeso e pregas cutâneas, subescapular e triptal, maiores ou iguais ao percentil 90 da população de referência (NHANES I), específico para sexo e idade.

7.8 Logística

O início do trabalho de campo está previsto para janeiro de 2008, com duração aproximada de cinco meses. Os indivíduos participantes do estudo serão localizados através do cadastro de endereços residenciais e de parentes e telefones obtidos nos acompanhamentos anteriores. Para os não-localizados, serão utilizados dados das

escolas para auxiliar na identificação dos adolescentes, além de várias outras estratégias já usadas em fases anteriores do estudo.

Para realização das entrevistas e aplicação dos testes da pesquisa, serão selecionadas aproximadamente 30 entrevistadoras, necessariamente com segundo grau completo e preferencialmente com experiência em pesquisa. O processo de seleção incluirá avaliação de currículo, experiência prévia em pesquisa, disponibilidade integral de tempo e desempenho no treinamento. O treinamento terá duração de 40 horas, com explicações teóricas e simulações práticas, incluindo aplicações do questionário entre as próprias candidatas e para indivíduos da comunidade (estudo piloto). O estudo piloto será realizado como elemento final do processo de treinamento e incluirá adolescentes nascidos em 1992 e 1994 (sorteados aleatoriamente em um setor censitário). As entrevistadoras serão instruídas a efetuar, em média, quatro entrevistas diárias.

No presente estudo, todas as entrevistadoras receberão treinamento teórico e prático sobre espirometria por dois dias. Durante o treinamento, elas deverão realizar, sob supervisão, ao menos 10 provas em indivíduos saudáveis. Ao final do treinamento, serão submetidas a uma avaliação teórica e prática sobre critérios de qualidade e técnicas de aplicação da espirometria. As entrevistadoras mais bem colocadas serão selecionadas.

Cada entrevistadora receberá um aparelho de espirometria, bocais, espaçadores e medicamento broncodilatador spray oral. Após assinatura do termo de consentimento inicia-se a entrevista. Inicialmente ocorrerá a aferição das medidas antropométricas, pulso e pressão arterial. Posteriormente serão avaliados critérios de inclusão e exclusão para realização do teste espirométrico. Aqueles indivíduos que não

apresentarem critérios de exclusão serão submetidos ao teste pré-broncodilatador com posterior aplicação de 200 mcg da medicação broncodilatadora inalatória (salbutamol). O questionário é então reiniciado e, após 15 minutos, o teste pós-broncodilatador é realizado.

Serão realizadas reuniões semanais individuais com as entrevistadoras para recebimento de material e esclarecimento de dúvidas. A cada duas semanas, uma reunião com todas as entrevistadoras será realizada.

7.9 Controle da qualidade

Questionários

Inicialmente, todos os questionários entregues serão revisados detalhadamente por um supervisor do trabalho de campo. Posteriormente, 50% dos adolescentes que tiverem telefone em casa serão aleatoriamente sorteados para confirmar se a entrevista foi realizada. Finalmente, dez por cento dos adolescentes serão aleatoriamente sorteados para uma nova visita com aplicação de um questionário reduzido.

Função pulmonar

A *American Thoracic Society* (ATS), com a finalidade de garantir a qualidade dos testes, equipamentos, interpretação dos exames e controle de qualidade, tem publicado recomendações em relação à espirometria e aos espirômetros^{66, 150}. Idealmente, todos os espirômetros devem ser calibrados diariamente. No entanto, o

equipamento padrão – sugerido pela ATS – para testar a qualidade e calibrar os espirômetros é sofisticado, dispendioso e pouco acessível. Um espirômetro portátil que mantenha sua calibração é extremamente importante para pesquisa de campo, à medida que garante a qualidade dos dados obtidos.

Em 2006, Pérez-Padilla *et al.* publicaram os resultados de um estudo de validação da estabilidade dos espirômetros utilizados no Projeto PLATINO⁶⁸. Nessa pesquisa, durante três a seis meses, foram utilizados 70 espirômetros – EasyOne da nnd Medical Thecnologies – e realizadas 3486 revisões de suas calibrações. A calibração foi realizada diariamente, no momento da passagem dos dados para os computadores, através de uma seringa de 3 litros. Aproximadamente 98% dos aparelhos mantiveram-se calibrados, apresentando variações de apenas ± 50 ml (1,7) nos volumes obtidos. Os autores concluem que durante o estudo nem a calibração nem a linearidade foram alteradas, sugerindo que o equipamento possa ser utilizado em pesquisas de campo sem a necessidade de calibração diária⁶⁸.

Durante a aplicação do questionário, após a aferição da pressão arterial, será realizada a manobra espirométrica pré-broncodilatador (BD). Após a inalação de 200 mcg de salbutamol, aplicado através de espaçador de 500 ml, o teste é repetido. Conforme os critérios de qualidade, sugeridos pela ATS e utilizados pela SBPT¹⁴⁷, a qualidade da manobras é avaliada (Tabela 10).

A cada semana os resultados dos testes serão enviados via correio eletrônico e avaliados por um pesquisador externo (Dr. Rogelio Pérez-Padilla). Serão então classificados quanto à qualidade. As médias das avaliações de cada entrevistadora serão encaminhadas ao supervisor. As entrevistadoras receberão informações a

respeito da qualidade dos testes aplicados com objetivo de estimular a melhor realização dos mesmos.

Tabela 10. Classificação da qualidade dos testes de função pulmonar

Classificação	Crítérios
A = 5 pontos	3 manobras aceitáveis, com os 2 melhores valores de CVF e VEF1 diferindo no máximo 150 ml
B = 4 pontos	2 manobras aceitáveis, com os 2 melhores valores de CVF e VEF1 dentro de 200 ml
C = 3 pontos	2 ou 3 manobras aceitáveis e reprodutíveis mas com valores de CVF e VEF1 entre 200 e 250 ml
D = 2 pontos	2 ou 3 manobras aceitáveis mas sem reprodutibilidade
E = 0 ponto	Sem manobras aceitáveis

CVF = capacidade vital forçada; VEF1 = volume expirado no primeiro segundo; PFE pico de fluxo expiratório

08 – MODELO DE ANÁLISE

Conforme discutido previamente na Introdução, múltiplos fatores estão associados à ocorrência dos sintomas da asma e à determinação da “função pulmonar” ao longo da vida. A adoção de um modelo conceitual hierarquizado orienta a forma como se processa a análise multivariada, ajudando no entendimento dos efeitos dos diversos determinantes na ocorrência dos desfechos em estudo¹⁵². O modelo teórico proposto procura estabelecer de maneira longitudinal e hierarquizada as contribuições dos fatores de confusão, mediação e causais, do período gestacional à adolescência do indivíduo, até a ocorrência dos sintomas da asma e as alterações da função pulmonar.

Considerando o conjunto de determinantes, no nível mais distal de causalidade, serão analisadas as características demográficas (sexo, idade e cor da pele), socioeconômicas (índice de bens e escolaridade materna), e hereditárias (história familiar de asma ou alergia). O nível socioeconômico será avaliado através do índice de bens, em quintis.

No segundo nível hierárquico estarão as variáveis relacionadas à gestação (adequação pré-natal, idade materna no parto, estado nutricional materno, tabagismo materno) e perinatais (peso ao nascer, idade gestacional e aleitamento materno).

No terceiro nível estarão incluídos fatores da infância (infecções no primeiro ano de vida e estado nutricional). Nesse mesmo nível estarão as variáveis de exposições ambientais (aglomeração, frequência à creche, presença de animais no domicílio, tabagismo dos pais).

Experiências e características da infância influenciam as variáveis do quarto nível hierárquico de análise. Nesse nível estarão as características do adolescente

(tabagismo atual dos pais e do próprio adolescente, atividade física, sobrepeso, obesidade, padrão de sibilância e sintomas de refluxo gastro-esofágico). O possível fator de confusão ou mediação, distúrbio respiratório do sono não será avaliado.

Modelo de análise

Demográficos Sexo Idade Cor da pele	Socioeconômicos Índice de bens Escolaridade materna	Inflamação* & Genética*	Hereditárias História familiar de asma ou alergia
	Gestacionais e perinatais Adequação pré-natal Estado nutricional materno Idade materna no parto Tabagismo materno Peso ao nascer Idade gestacional Aleitamento materno		
Próprios da criança Infecções na infância Estado nutricional aos 4 anos Estado nutricional aos 11 anos		Ambientais Aglomeração Frequência a creche Animais no domicílio Tabagismo aos 11 anos Tabagismo materno e paterno	
	Próprios da adolescência Tabagismo do adolescente Atividade física História pessoal de rinite e eczema Estado nutricional aos 14 anos Sintomas de refluxo gastro-esofágico Uso de corticosteróide Sintomas de distúrbios respiratórios do sono*		
Asma Função pulmonar			

Figura 5. Modelo de análise. * não será avaliado no modelo de análise

09 – PLANO DE ANÁLISE

Os dados serão duplamente digitados no programa Epi-Info 6.0 por digitadores distintos. Um arquivo executável será elaborado no programa Stata 9.0 para alertar combinações improváveis ou impossíveis nas respostas do questionário.

A coorte de 1993, nas suas visitas iniciais (1, 3, 6 e 12 meses e aos 4 anos) não avaliou todos os indivíduos, sobre-representando os recém-nascidos de peso menor do que 2.500 gramas. Para utilizar as variáveis desses acompanhamentos, compensando a sobre-representação, os autores planejam ponderar as amostras desde o início, objetivando atingir um número amostral maior.

Na análise inicial, algumas variáveis serão transformadas em categóricas ordinais. Inicialmente a análise descritiva incluirá, para variáveis categóricas, os cálculos de percentuais e intervalos de confiança de 95% e para as variáveis numéricas, média, mediana, desvio-padrão, coeficiente de assimetria e curtose.

A análise bruta das variáveis dependentes e sua associação com as variáveis independentes será realizada através do teste exato de Fisher para associação, qui-quadrado para tendência linear e análise de variância (ANOVA) com teste de Bonferroni. Serão estimadas as razões de prevalência e seus intervalos de confiança de 95% (IC95%) usando regressão de Poisson. As médias dos valores de função pulmonar das categorias de exposição – por exemplos: sexo, idade, obesidade - serão calculadas usando regressão linear múltipla.

Entre os acompanhamentos de 2004 e 2008 serão avaliadas a incidência cumulativa de asma nos indivíduos da coorte. A razão de incidência de asma entre obesos e não obesos será estimada através de Regressão de Poisson.

Através de um modelo hierarquizado será realizado o ajustamento para os fatores mediadores e de confusão¹⁵². Variáveis com valor $p < 20\%$ na análise multivariável serão mantidas no modelo de regressão como possíveis fatores de confusão. Todas as variáveis serão avaliadas na regressão multivariável, independentemente de sua associação bruta com o desfecho. O pacote estatístico Stata 9.0 será utilizado em toda análise. Em todos os testes será considerado significativo um alfa menor do que 5%, bilateralmente.

10 – ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto será submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Os dados pessoais dos participantes da pesquisa serão mantidos em sigilo. Será ainda requerido consentimento por escrito dos pais, ou responsáveis – para resposta às perguntas do questionário – e do adolescente para realização das medidas e entrevistas (Anexo I – Termo de consentimento do responsável e do adolescente).

11 – LIMITAÇÕES DO ESTUDO

São limitações do estudo:

Não realização dos testes de função pulmonar em laboratórios de função pulmonar com técnicos capacitados.

Ausência de uma medida direta de hiperreatividade brônquica.

Ausência de avaliação de atopia com dosagem sérica de IgE.

Ausência do diagnóstico ou suspeita de distúrbios respiratórios do sono.

12 – ORÇAMENTO

Este estudo faz parte do Estudo Longitudinal das Crianças Nascidas em 1993 na Cidade de Pelotas, RS, o qual obteve financiamento da fundação *Wellcome Foundations Trust*. Além disso, o acompanhamento de 2008 será financiado pela Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Ministério da Saúde (MS) e CNPq sob edital – PPSUS II – Nº 06/2006 (Tabela 11). Os equipamentos da espirometria – espirômetros e seringa para calibração – foram obtidos através do ESTUDO PLATINO por financiamento da *Boehringer-Ingelheim*. Sendo assim, os gastos com este projeto estão incluídos nos orçamentos supracitados, não sendo necessário financiamento extra.

Tabela 11. Orçamento do projeto de pesquisa

Tipos de recursos	FAPERGS	Ministério da Saúde	Total
Proporção da verba por entidade	23%	77%	100%
Discriminação dos gastos aprovados	12.535,00	41.965,00	54.500,00
Bocais descartáveis – 12,40 R\$ a unidade (4000 unidades)			
Espaçadores – 61,00 R\$ a unidade (30 unidades)			
Espirômetro – 11.900,00 R\$ unidade (1 unidade)*			
Material de consumo			
Diárias			
Passagens e despesas de locomoção			
Serviços de terceiros e encargos	3.648,05	7.195,00	11.000,00
Supervisor do trabalho de campo			
Entrevistadoras			
Batedores			
Equipamentos e material permanente	31,95	4.968,95	5.000,00
Notebook			
Totais	16.215,00	54.285,00	70.500,00

* compra será efetuado se não forem usados bocais descartáveis

13 – CRONOGRAMA

	2007												2008												2009					
	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	
Revisão de literatura	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Seleção e treinamento dos avaliadores										■	■																			
Estudo Piloto										■																				
Coleta de dados												■	■	■	■	■														
Digitação												■	■	■	■	■														
Limpeza dos dados													■	■	■	■	■													
Análise dos dados																		■	■	■	■									
Redação dos artigos												■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Defesa da tese																											■	■	■	

14 – DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

As formas de divulgação dos resultados do estudo serão: a) artigos para publicação em periódicos científicos; b) tese de conclusão de curso de doutorado em Epidemiologia; c) um resumo dos principais resultados do estudo, a ser divulgado na imprensa local.

Os três artigos propostos para cumprir as exigências do programa são:

- 1) Obesidade e asma em adolescentes aos 11 anos, prevalência e fatores associados: coorte de nascimentos de 1993 Pelotas-RS.
- 2) Obesidade e asma na adolescência: estudo de revisão sistemática e meta-análise.
- 3) Obesidade, asma e função pulmonar aos 15 anos: estudo longitudinal de base populacional - coorte de nascimentos de 1993, Pelotas-RS.

15 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(5):350-62.
2. IV Brazilian Guidelines for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 7:S447-74.
3. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804-13.
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
5. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy*. 1998;28 Suppl 5:52-66; discussion 90-1.
6. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12(2):315-35.
7. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(21):2226-35.
8. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallof J, Keil U, Mitchell EA, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007.
9. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.

- 10.** Maia JG, Marcopito LF, Amaral AN, Tavares Bde F, Santos FA. Prevalence of asthma and asthma symptoms among 13 and 14-year-old schoolchildren, Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2004;38(2):292-9.
- 11.** Chatkin MN, Menezes AM. Prevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil. *Jornal de pediatria*. 2005;81(5):411-6.
- 12.** Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. 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. *Jornal de Pediatria*. 2006;82(5):341-6.
- 13.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas. Estatísticas de saúde e mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
- 14.** Santo AH. Asthma-related mortality, Brazil, 2000: a study using multiple causes of death. *Cadernos de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública*. 2006;22(1):41-52.
- 15.** Rio EM, Gallo PR, Siqueira AA. Asthma mortality in the city of Sao Paulo, Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2002;36(2):149-54.
- 16.** Chatkin JM, Barreto SM, Fonseca NA, Gutierrez CA, Sears MR. Trends in asthma mortality in young people in southern Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82(3):287-92.
- 17.** Chatkin G, Chatkin JM, Fritscher CC, Cavalet-Blanco D, Bittencourt HR, Sears MR. Asthma mortality in southern Brazil: is there a changing trend? *J Asthma*. 2007;44(2):133-6.

- 18.** Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.
- 19.** Global initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. [update Sep 2006; cited 2007 Jul 20]. Bethesda: NHLBI/WHO; 2006. Available from: www.ginasthma.com.
- 20.** Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey HA. Textbook of Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Company 2000.
- 21.** Bosken CH, Hunt WC, Lambert WE, Samet JM. A parental history of asthma is a risk factor for wheezing and nonwheezing respiratory illnesses in infants younger than 18 months of age. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(6):1810-5.
- 22.** Hall IP. Genetics and pulmonary medicine 8: asthma. *Thorax*. 1999;54(1):65-9.
- 23.** Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(6):1139-46.
- 24.** Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989;299(6710):1259-60.
- 25.** Chatkin MN, Menezes AM, Victora CG, Barros FC. High prevalence of asthma in preschool children in Southern Brazil: a population-based study. *Pediatric Pulmonology*. 2003;35(4):296-301.
- 26.** Menezes AM, Hallal PC, Muino A, Chatkin M, Araujo CL, Barros FC. Risk factors for wheezing in early adolescence: a prospective birth cohort study in Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(5):427-31.

- 27.** Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(1):45-54.
- 28.** Sibbald B. Genetic basis of sex differences in the prevalence of asthma. *British Journal of Diseases of the Chest*. 1980;74(1):93-4.
- 29.** Moraes SA, Beltran Rosas J, Mondini L, Freitas IC. Prevalence of overweight and obesity, and associated factors in school children from urban area in Chilpancingo, Guerrero, Mexico, 2004. *Cadernos de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública*. 2006;22(6):1289-301.
- 30.** Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 2000. WHO Technical Report Series, No. 894.
- 31.** Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(6):1344-9.
- 32.** Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, Taylor DR, Greene JM, McLachlan CR, et al. Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(5):440-5.
- 33.** Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *The New England Journal of Medicine*. 1990;323(8):502-7.
- 34.** Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt 1):763-9.

- 35.** Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renstrom A, Hedren M, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(3 Pt 1):694-8.
- 36.** Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, Berglind N, Pershagen G, Nordvall SL, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):800-6.
- 37.** Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):307-14.
- 38.** Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet*. 2002;360(9335):781-2.
- 39.** Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*. 2002;288(8):963-72.
- 40.** Ownby DR, Johnson CC. Does exposure to dogs and cats in the first year of life influence the development of allergic sensitization? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2003;3(6):517-22.
- 41.** Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(5):1501-7.
- 42.** Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at

age 13. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;171(2):137-41.

43. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet. 1999;354(9178):541-5.

44. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. BMJ (Clinical research ed. 2001;322(7283):390-5.

45. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. The New England Journal of Medicine. 2000;343(8):538-43.

46. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. Thorax. 1998;53(3):204-12.

47. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax. 2002;57(3):226-30.

48. Livingston E, Chaudhuri R, McMahon AD, Fraser I, McSharry CP, Thomson NC. Systemic sensitivity to corticosteroids in smokers with asthma. Eur Respir J. 2007;29(1):64-71.

49. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2003;168(11):1308-11.

- 50.** Shaheen S, Barker DJ. Early lung growth and chronic airflow obstruction. *Thorax*. 1994;49(6):533-6.
- 51.** Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J*. 1998;12(6):1366-70.
- 52.** Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutrition*. 2001;4(2B):611-24.
- 53.** Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax*. 2000;55(3):239-44.
- 54.** Mielck A, Reitmeir P, Wjst M. Severity of childhood asthma by socioeconomic status. *Int J Epidemiol*. 1996;25(2):388-93.
- 55.** Hedlund U, Eriksson K, Ronmark E. Socio-economic status is related to incidence of asthma and respiratory symptoms in adults. *Eur Respir J*. 2006;28(2):303-10.
- 56.** da Costa Lima R, Victora CG, Menezes AM, Barros FC. Do risk factors for childhood infections and malnutrition protect against asthma? A study of Brazilian male adolescents. *Am J Public Health*. 2003;93(11):1858-64.
- 57.** Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Social class in asthma and allergic rhinitis: a national cohort study over three decades. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1064-8.
- 58.** Hegewald MJ, Crapo RO. Socioeconomic status and lung function. *Chest*. 2007;132(5):1608-14.
- 59.** Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162(2 Pt 1):490-6.

- 60.** Manning HL, Schwartzstein RM. Respiratory sensations in asthma: physiological and clinical implications. *J Asthma*. 2001;38(6):447-60.
- 61.** Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8(6):376-82.
- 62.** Sole D, Yamada E, Vana AT, Costa-Carvalho BT, Naspitz CK. Prevalence of asthma and related symptoms in school-age children in Sao Paulo, Brazil--International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC). *J Asthma*. 1999;36(2):205-12.
- 63.** Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91.
- 64.** Celli BR. The importance of spirometry in COPD and asthma: effect on approach to management. *Chest*. 2000;117(2 Suppl):15S-9S.
- 65.** Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. 1994;49(11):1109-15.
- 66.** Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
- 67.** Perez-Padilla R, Valdivia G, Muino A, Lopez MV, Marquez MN, Montes de Oca M, et al. Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(7):317-25.

- 68.** Perez-Padilla R, Vazquez-Garcia JC, Marquez MN, Jardim JR, Pertuze J, Lisboa C, et al. The long-term stability of portable spirometers used in a multinational study of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Care*. 2006;51(10):1167-71.
- 69.** Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J*. 2000;16(1):150-8.
- 70.** Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;154(4 Pt 1):866-9.
- 71.** Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1997;10(7):1683-93.
- 72.** Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(9):1276-80.
- 73.** Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006;27(3):483-94.
- 74.** Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715-21.
- 75.** Settiple RJ, Settiple GA. IgE and the allergy-asthma connection in the 23-year follow-up of Brown University students. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21(4):221-5.

- 76.** Vernejoux JM, Tunon de Lara JM, Villanueva P, Vuillemin L, Taytard A. Salivary IgE in allergic patients and normal donors. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1994;104(1):101-3.
- 77.** Negretti F, Casetta P. Remarkable increases of salivary IgE levels in allergic syndromes. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*. 1990;92(1):103-4.
- 78.** Wright CM, Parker L, Lamont D, Craft AW. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;323(7324):1280-4.
- 79.** Monteiro PO, Victora CG, Barros FC, Tomasi E. Diagnosis of overweight in adolescents: comparative study of the performance different criteria for body mass index. *Revista de Saúde Pública*. 2000;34(5):506-13.
- 80.** Wirrell E, Cheung C, Spier S. How do teens view the physical and social impact of asthma compared to other chronic diseases? *J Asthma*. 2006;43(2):155-60.
- 81.** Deane S, Thomson A. Obesity and the pulmonologist. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(2):188-91.
- 82.** Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;174(2):112-9.
- 83.** Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(7):661-6.
- 84.** Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(8):963-8.

- 85.** Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*. 2001;56 Suppl 2:ii64-73.
- 86.** Shore SA. Obesity and asthma: implications for treatment. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2007;13(1):56-62.
- 87.** Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):897-909; quiz 10.
- 88.** Castro-Rodriguez JA. Relationship between obesity and asthma. *Archivos de Bronconeumologia*. 2007;43(3):171-5.
- 89.** Shaheen SO. Obesity and asthma: cause for concern? *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3):291-3.
- 90.** Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *American Journal of Epidemiology*. 2003;158(5):406-15.
- 91.** Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(1):78-85.
- 92.** Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Centenaro DF, Maldonado M, et al. Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from southern Brazil. *J Asthma*. 2006;43(1):57-60.
- 93.** Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respiratory Medicine*. 2006;100(4):648-57.

- 94.** Camargo CA, Jr., Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(21):2582-8.
- 95.** Dixon JB, Chapman L, O'Brien P. Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity. *Obes Surg*. 1999;9(4):385-9.
- 96.** Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol*. 2007;102(2):516-28.
- 97.** Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(10):969-76.
- 98.** Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Camargo CA, Friedman M, Greves HM, et al. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *International Journal of Obesity (2005)*. 2006;30(1):6-13.
- 99.** Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(13):1477-81.
- 100.** Akerman MJ, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *J Asthma*. 2004;41(5):521-6.
- 101.** Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*. 2006;61(1):79-84.
- 102.** Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7238):827-32.

- 103.** Palmer LJ, Cookson WO. Genomic approaches to understanding asthma. *Genome Research*. 2000;10(9):1280-7.
- 104.** Clement K, Philippi A, Jury C, Pividal R, Hager J, Demenais F, et al. Candidate gene approach of familial morbid obesity: linkage analysis of the glucocorticoid receptor gene. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(6):507-12.
- 105.** Wermter AK, Reichwald K, Buch T, Geller F, Platzer C, Huse K, et al. Mutation analysis of the MCHR1 gene in human obesity. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2005;152(6):851-62.
- 106.** Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, Afari N, Buchwald D, Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1235-41.
- 107.** Gunnbjornsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jogi R, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 2004;24(1):116-21.
- 108.** Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, Kirchner HL, Redline S. Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(6):659-64.
- 109.** Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Titus G, Abu-Hasan M. Hypercholesterolemia is a potential risk factor for asthma. *J Asthma*. 2006;43(3):231-3.
- 110.** Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9; quiz 20.
- 111.** Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocrine reviews*. 2006;27(7):762-78.

- 112.** Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-45.
- 113.** Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Archives of Disease in Childhood*. 1997;77(5):381-3.
- 114.** Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A, Kuczmarski RJ, Maurer KR, Davis WW. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics*. 1999;104(3):e33.
- 115.** Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ (Clinical research ed)*. 1991;303(6804):671-5.
- 116.** Sood A, Ford ES, Camargo CA, Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006;61(4):300-5.
- 117.** Somerville SM, Rona RJ, Chinn S. Obesity and respiratory symptoms in primary school. *Archives of Disease in Childhood*. 1984;59(10):940-4.
- 118.** Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *The American Review of Respiratory Disease*. 1990;142(3):555-62.
- 119.** Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA, Cerny F. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1998;152(12):1197-200.

- 120.** Luder E, Melnik TA, DiMaio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *The Journal of Pediatrics*. 1998;132(4):699-703.
- 121.** Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3):323-9.
- 122.** Belamarich PF, Luder E, Kattan M, Mitchell H, Islam S, Lynn H, et al. Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma? *Pediatrics*. 2000;106(6):1436-41.
- 123.** Epstein LH, Wu YW, Paluch RA, Cerny FJ, Dorn JP. Asthma and maternal body mass index are related to pediatric body mass index and obesity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Obesity Research*. 2000;8(8):575-81.
- 124.** Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *J Asthma*. 2001;38(6):509-15.
- 125.** Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax*. 2001;56(11):845-50.
- 126.** Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax*. 2001;56(2):133-7.
- 127.** Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, Kraemer HC. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2002;156(3):269-75.

- 128.** Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatric Pulmonology*. 2003;36(6):514-21.
- 129.** Mai XM, Nilsson L, Axelson O, Braback L, Sandin A, Kjellman NI, et al. High body mass index, asthma and allergy in Swedish schoolchildren participating in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Phase II. *Acta Paediatr*. 2003;92(10):1144-8.
- 130.** Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax*. 2003;58(12):1031-5.
- 131.** Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, et al. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? *J Asthma*. 2004;41(4):403-10.
- 132.** Blandon Vijil V, del Rio Navarro B, Berber Eslava A, Sienna Monge JJ. Quality of life in pediatric patients with asthma with or without obesity: a pilot study. *Allergologia et Immunopathologia*. 2004;32(5):259-64.
- 133.** Mai XM, Bottcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):523-30.
- 134.** Pianosi PT, Davis HS. Determinants of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):e225-9.
- 135.** Rizwan S, Reid J, Kelly Y, Bundred PE, Pearson M, Brabin BJ. Trends in childhood and parental asthma prevalence in Merseyside, 1991-1998. *Journal of Public Health (Oxford, England)*. 2004;26(4):337-42.

- 136.** Calvert J, Burney P. Effect of body mass on exercise-induced bronchospasm and atopy in African children. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(4):773-9.
- 137.** Saha C, Riner ME, Liu G. Individual and neighborhood-level factors in predicting asthma. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* 2005;159(8):759-63.
- 138.** Vignolo M, Silvestri M, Parodi A, Pistorio A, Battistini E, Rossi GA, et al. Relationship between body mass index and asthma characteristics in a group of Italian children and adolescents. *J Asthma.* 2005;42(3):185-9.
- 139.** Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, et al. Obesity and asthma in 11-12 year old New Zealand children in 1989 and 2000. *Thorax.* 2005;60(1):7-12.
- 140.** World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva, Switzerland: WHO, 2005.
- 141.** World Health Organization. Obesity and Overweight: Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva, Switzerland: WHO, 2003.
- 142.** World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva, Switzerland, WHO, 2000.
- 143.** World Health Organization. Risk factors. World Health Report 2002. Geneva, Switzerland: WHO, 2002.
- 144.** Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax.* 1999;54(5):396-402.
- 145.** Victora CG, Barros FC, Halpern R, Menezes AM, Horta BL, Tomasi E, et al. Longitudinal study of the mother and child population in an urban region of southern

Brazil, 1993: methodological aspects and preliminary results. *Revista de Saúde Pública*. 1996;30(1):34-45.

146. Victora CG, Araujo CL, Menezes AM, Hallal PC, Vieira Mde F, Neutzling MB, et al. Methodological aspects of the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40(1):39-46.

147. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar 2002. *J Bras Pneumol*. 2002;28 Suppl 3:S2-238.

148. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.

149. Menezes AM, Victora CG, Perez-Padilla R. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC medical research methodology*. 2004;4:15.



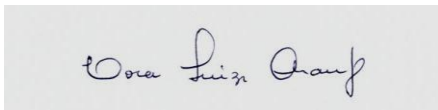
150. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.

151. de Oliveira SS, dos Santos Ida S, da Silva JF, Machado EC. Gastroesophageal reflux disease: prevalence and associated factors. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2005;42(2):116-21.

152. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol*. 1997;26(1):224-7.

16 – ANEXOS

I - Termos de consentimentos

	Universidade Federal de Pelotas Faculdade de Medicina Departamento de Medicina Social
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-INFORMADO Responsável	
Investigadores responsáveis: Dra. Ana Maria Baptista Menezes (Faculdade de Medicina) Prof. Cora Luiza Araújo (Faculdade de Nutrição)	
Concordo em participar do estudo <i>“Transição epidemiológica e de saúde em adolescentes acompanhados desde o nascimento”</i> . Estou ciente de que todas as pessoas nascidas em Pelotas, em 1993, e que residam na cidade, participarão voluntariamente do estudo.	
PROCEDIMENTOS: Fui informado de que responderei a um questionário sobre a situação socioeconômica e de saúde da minha família. O questionário contém perguntas gerais, cujas respostas serão mantidas em sigilo e somente serão usadas para fins de pesquisa.	
RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES: Fui informado de que não existem riscos no estudo.	
BENEFÍCIOS: Os resultados das análises poderão servir de base para programas visando prevenir doenças comuns na fase adulta.	
PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Como já me foi dito, minha participação neste estudo será voluntária e poderei interrompê-la a qualquer momento.	
DESPESAS: Eu não terei que pagar por nenhum dos procedimentos.	
CONFIDENCIALIDADE: Estou ciente que a minha identidade permanecerá confidencial durante todas as etapas do estudo.	
CONSENTIMENTO: Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores do estudo responderam a todas as minhas perguntas, até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Formulário de Consentimento Pré-Informado será assinado por mim e arquivado na instituição responsável pela pesquisa.	
ASSINATURA: _____	
DATA: __ __ / __ __ / 2008	
DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR: Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e as respondi em sua totalidade. O participante compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento.	
ASSINATURA DOS INVESTIGADORES	
	



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-INFORMADO
Adolescente

Investigadores responsáveis: Dra. Ana Maria Baptista Menezes (Faculdade de Medicina)
Prof. Cora Araújo (Faculdade de Nutrição)

Concordo em participar do estudo "*Transição epidemiológica e de saúde em adolescentes acompanhados desde o nascimento*". Estou ciente de que todas as pessoas nascidas em Pelotas, em 1993, e que moravam na cidade, participarão voluntariamente do estudo.

PROCEDIMENTOS: Serão realizadas medidas de peso, altura, dobras da pele e circunferência da cintura, conforme já feito na visita de três anos atrás. Além disso, responderei a dois questionários, sendo que o primeiro terá perguntas gerais, como saúde, escolaridade e trabalho. No segundo, que têm perguntas mais íntimas, meu nome não aparecerá. Fui informado de que ainda será feita coleta de saliva, por entrevistador treinado, a fim de análise de DNA da saliva, que será depois usado para ajudar na prevenção de doenças comuns como diabetes, doenças do coração, doenças mentais, tumores, entre outras. Os resultados serão mantidos em sigilo e serão usados apenas para fins científicos. Também fui informado de que será feita coleta de sangue na ponta do dedo, com material estéril e descartável. Além disso, fui informado de que vou realizar um teste para medir a minha capacidade dos pulmões, antes e depois de aplicar por spray uma substância chamada Salbutamol, conhecido como bombinha, que não oferece nenhum perigo à minha saúde.

RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES: Fui informado de que a coleta de sangue na ponta do dedo será realizada com material estéril e descartável, portanto, sem riscos de contaminação. Esta coleta será com uma agulha que me fará sentir uma leve picada. O uso da bombinha pode levar, em alguns casos, a tremores nas mãos e aceleração dos batimentos do coração, sendo que esses sintomas rapidamente desaparecem.

BENEFÍCIOS: Os resultados das análises poderão servir de base para programas visando prevenir doenças comuns na fase adulta: diabetes, doenças do coração, doenças mentais, tumores, entre outras. Caso seja detectado algum resultado fora do normal em um dos testes, serei encaminhado para um tratamento adequado.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Como já me foi dito, minha participação neste estudo será voluntária e poderei interrompê-la a qualquer momento.

DESPESAS: Eu não terei que pagar por nenhum dos procedimentos.

CONFIDENCIALIDADE: Estou ciente que a minha identidade permanecerá confidencial durante todas as etapas do estudo.

CONSENTIMENTO: Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores responderam a todas as minhas perguntas até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Formulário de Consentimento Pré-Informado será assinado por mim e por um responsável e arquivado na instituição responsável pela pesquisa.

ASSINATURAS: _____

DATA: ___ ___ / ___ ___ / 2008

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR: Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e as respondi em sua totalidade. O (a) jovem compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento.

ASSINATURA DOS INVESTIGADORES:

II – Instrumento da coorte de nascimento do ano 1993 (ISAAC)

129) Se o/a <NOME> precisar consultar, a Sra. leva ao médico... (ler opções)		
(1) do SUS, posto de saúde	(2) de convênio	(3) particular
130) Alguma vez na vida o/a <NOME> já teve chiado no peito? (se não, pule p/135)		
		(0) não (1) sim
131) SE SIM: Desde <MÊS> do ano passado, o/a <NOME> teve chiado no peito?		
		(0) não (1) sim
132) SE SIM: Desde <MÊS> do ano passado, quantas crises de chiado no peito o/a <NOME> teve?		
		____ crises
133) SE SIM: Desde <MÊS> do ano passado, quantas noites o/a <NOME> deixou de dormir bem por causa do chiado no peito?		
(0) nenhuma	(1) menos de 1 vez por semana	(2) 1 vez ou mais por semana
134) SE SIM: Desde <MÊS> do ano passado, o chiado no peito do/a <NOME> foi tão forte que ele não conseguiu dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?		
		(0) não (1) sim
135) Alguma vez na vida o/a <NOME> teve asma ou bronquite?		
		(0) não (1) sim
136) Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> tinha asma ou bronquite?		
		(0) não (1) sim
137) Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> teve rinite alérgica?		
		(0) não (1) sim
138) Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> teve alergia de pele ou eczema?		
		(0) não (1) sim
139) Desde <MÊS> do ano passado, o/a <NOME> teve algum chiado durante ou depois de fazer exercício?		
		(0) não (1) sim
140) Desde <MÊS> do ano passado, o/a <NOME> teve tosse seca à noite, sem estar gripado?		
		(0) não (1) sim

III – Cálculos dos valores previstos da Função pulmonar (Diretrizes SBPT)

SEXO MASCULINO

Obs.: Todos os logs são naturais (base 2,7183)

Idade de 6-14 anos

CVF

$$= 2,7183(\log n \text{ estatura (cm)} \times 2,7093 - 12,6205);$$

$$\text{Limite inferior} = \text{previsto} \times 0,79$$

VEF1

$$= 2,7183(\log n \text{ estatura (cm)} \times 2,5431 - 11,8832)$$

$$\text{Limite inferior} = \text{previsto} \times 0,80$$

FEF25-75

$$= 2,7183(\log n \text{ estatura (cm)} \times 1,8309 - 8,5219)$$

$$\text{Limite inferior} = \text{previsto} \times 0,78$$

$$\text{VEF1/CVF previsto} = 93$$

$$\text{Limite inferior} = 83\%$$

$$\text{FEF25-75/CVF previsto} = 118$$

$$\text{Limite inferior} = 91\%$$

Idade de 15-24 anos

CVF

$$= 2,7183(\log n \text{ estatura (cm)} \times 1,31 + \log n \text{ idade} \times 0,317 + \log \text{ peso} \times 0,3529 - 7,6487)$$

$$\text{Limite inferior} = \text{previsto} \times 0,81$$

VEF1

$$= 2,7183(\log n \text{ estatura (cm)} \times 1,2158 + \log n \text{ idade} \times 0,19 + \log \text{ peso} \times 0,3077 - 6,6830)$$

$$\text{Limite inferior} = \text{previsto} \times 0,82$$

FEF25-75

$$= 2,7183(\log \text{ estatura (cm)} \times 0,7513 + \log \text{ peso} \times 0,3303 - 3,6530)$$

$$\text{Limite inferior} = \text{previsto} \times 0,68$$

$$\text{VEF1/CVF previsto} = 94\%$$

$$\text{Limite inferior} = 82\%$$

$$\text{FEF25-75/CVF previsto} = 94\%$$

$$\text{Limite inferior} = 82\%$$

SEXO FEMININO

Sem diferenças brancos x negros em crianças ou adultos

Obs: Todos os logs são naturais (base = 2,7183)

Idade de 6-14 anos

CVF

= estatura (cm) 0,02417 + idade x 0,0561 + peso x 0,010 – 2,2197

Limite inferior = previsto – 0,477

VEF1

= estatura (cm) x 0,02336 + idade 0,0499 + peso x 0,008 – 2,1240

Limite inferior = previsto – 0,429

FEF25-75

= 2,7183(logn estatura (cm). 2,0561 + logn idade. 0,2791 – 9,9287)

Limite inferior = previsto x 0,74

VEF1/CVF = 93 (fixo)

Limite inferior = 81%

FEF25-75/CVF = 120

Limite inferior = 90%

Idade de 15-19 anos

CVF

= 2,7183(logn estatura x 1,7374 + logn idade. 0,2823 + logn peso (Kg) 0,1491 – 9,0562)

Limite inferior = previsto x 0,87

VEF1

= 2,7183(logn estatura. 1,9293 + log idade. 0,2255 + log peso. 0,1105 – 9,8100)

Limite inferior = previsto x 0,87

FEF25-75

= 2,7183(log estatura (cm). 2,0561 + log idade. 0,2791 – 9,9287)

Limite inferior = previsto x 0,91

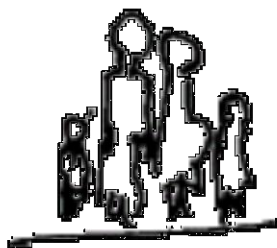
VEF1/CVF previsto = 97%

Limite inferior = 88%

FEF/CVF previsto = 124

Limite inferior = 100%

Relatório do trabalho de campo



Universidade Federal de Pelotas

Faculdade de Medicina

Departamento de Medicina-Social

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

**ESTUDO DE COORTE DE NASCIMENTOS DE 1993 EM
PELOTAS-RS: ACOMPANHAMENTO DE 2008**

Relatório do Trabalho de Campo

Ricardo Noal

Samanta Madruga

Samuel Dumith

Pelotas-RS-Brasil 2008

ÍNDICE

1. HISTÓRIA DA COORTE DE NASCIMENTOS DE 1993	97
1.1. AMOSTRAGEM DOS ACOMPANHAMENTOS DE UM E TRÊS MESES (1993)	97
1.2. AMOSTRAGEM DOS ACOMPANHAMENTOS DOS SEIS MESES, UM ANO E QUATRO ANOS	97
1.3. ACOMPANHAMENTO DOS 11 ANOS (2004)	98
2. ACOMPANHAMENTO DOS 15 ANOS (2008).....	101
ALGUMAS ATIVIDADES FORAM REALIZADAS ANTERIORMENTE AO INÍCIO DO TRABALHO DE CAMPO E SERÃO DESCRITAS A SEGUIR.	
101	
2.1. LOCALIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DA COORTE	101
2.1.1. BANCO DE DADOS DO ACOMPANHAMENTO DE 2004-2005	101
2.1.2. BOLSA FAMÍLIA	102
2.1.3. INTERNET	102
2.1.4. ACOMPANHAMENTO DE MORTALIDADE	102
2.1.5. DIVULGAÇÃO NA IMPRENSA	103
2.2. REUNIÕES PARA A CONFEÇÃO DOS QUESTIONÁRIOS E MANUAIS	104
2.3. RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DE ENTREVISTADORAS	104
2.3.1. RECRUTAMENTO.....	104
2.3.2. TREINAMENTO	105
2.3.3 AVALIAÇÃO E SELEÇÃO DAS ENTREVISTADORAS.....	105
3. INÍCIO DO TRABALHO DE CAMPO (2008).....	105
3.1. CENTRAL DE MEDIDAS	106
3.1.1. RECRUTAMENTO DAS MEDIDORAS	106
3.1.2. TREINAMENTO DAS MEDIDORAS.....	106
3.1.3. AVALIAÇÃO E SELEÇÃO DAS CANDIDATAS.....	108
3.1.4. LOGÍSTICA DA CM93.....	108
3.2. ENTREVISTAS	110
3.2.1. NOVAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	110
A. RASTREAMENTO	110
B. ESCOLAS	110
C. CENTRAL DE VAGAS	110
D. CRIANÇAS ADOTADAS	111
E. BANCO DE DADOS (BUSCA REFINADA)	111
F. REDE SOCIAL	111
→ INFORMAÇÕES ESPONTÂNEAS OBTIDAS NO CAMPO	111
3.2.2. TREINAMENTO	112
3.2.3. MANUAL DE INSTRUÇÕES	112
3.2.4. DIVULGAÇÃO NA IMPRENSA	112
3.2.5. BANCO DE CONTROLE DE ENTREVISTAS (SPSS)	113
3.2.6. BRINDES E FOLDER	113

4. RECURSOS MATERIAIS.....	113
4.1. MOBÍLIA	113
4.2. EQUIPAMENTOS	114
5. INSTRUMENTOS DA PESQUISA.....	114
5.1. QUESTIONÁRIO DAS ENTREVISTADORAS	114
A. BLOCO DE IDENTIFICAÇÃO	115
B. BLOCO DA MÃE	115
C. BLOCO DO ADOLESCENTE	115
D. BLOCO CONFIDENCIAL	115
5.2. QUESTIONÁRIOS E FICHAS DA CENTRAL DE MEDIDAS	115
6. MANUAIS DE INSTRUÇÕES.....	116
6.1. MANUAL DE INSTRUÇÕES DOS QUESTIONÁRIOS	116
6.2. MANUAL DE INSTRUÇÕES DA CENTRAL DE MEDIDAS	116
7. CONTROLE DE QUALIDADE DO TRABALHO.....	116
7.1. CONTROLE DE QUALIDADE DAS MEDIDAS	116
7.2. CONTROLE DE QUALIDADE DAS ENTREVISTAS	117
8. HIGIENIZAÇÃO DE EQUIPAMENTOS E DESTINO DO LIXO BIOLÓGICO.....	118
8.1. DESCARTE DO LIXO BIOLÓGICO E DAS AGULHAS	118
8.2. DESINFECÇÃO DE ALTO PADRÃO DOS ESPIRETES	119
9. DADOS.....	119
9.1. MONTAGEM DO BANCO DE DADOS	119
9.2. MONTAGEM DE LOTES	119
9.3. DIGITAÇÃO E VALIDAÇÕES	120
9.4. DIGITADORES	120
10. REVERSÃO DE RECUSAS.....	121
11. OUTRAS CIDADES.....	121
12. EQUIPE E FEEDBACK.....	122
12.1. ESTRUTURA DE CARGOS DO ESTUDO	122
12.2. REUNIÕES DE TRABALHO	123
12.3. CONFRATERNIZAÇÕES	123

<u>13. ASPECTOS FINANCEIROS.....</u>	<u>123</u>
<u>14. QUESTÕES ÉTICAS.....</u>	<u>124</u>
14.1. RETORNO AOS PAIS	124
<u>15. ALGUNS RESULTADOS DO TRABALHO DE CAMPO</u>	<u>125</u>
<u>PERCENTUAIS DE LOCALIZAÇÃO, PERDAS E RECUSAS</u>	<u>127</u>
<u>16. SUGESTÕES PARA O PRÓXIMO ACOMPANHAMENTO</u>	<u>131</u>

1. História da Coorte de nascimentos de 1993

Todos os nascidos vivos no ano de 1993 na zona urbana do município de Pelotas, cujas famílias residiam no município, foram considerados elegíveis para participarem do estudo. Visitas diárias às cinco maternidades da cidade foram realizadas de primeiro de janeiro a 31 de dezembro daquele ano. As mães responderam um questionário contendo informações demográficas, socioeconômicas, reprodutivas, comportamentais e de assistência médica e morbidade da família. Foram coletadas medidas antropométricas e dados maternos e do recém nascido. Ocorreram 5304 nascimentos, 55 óbitos fetais e 16 recusas, sendo obtidas informações para 5249 nascidos vivos.

1.1. Amostragem dos acompanhamentos de um e três meses (1993)

Através da amostragem sistemática de 13% da coorte inicial, foram selecionados 655 membros para os acompanhamentos de um e três meses. Nesses acompanhamentos, questionários padronizados foram preenchidos pelas mães, buscando-se obter informações sobre morbidades, padrões de aleitamento materno, serviços de saúde e utilização de medicamentos. Medidas antropométricas das crianças foram novamente aferidas.

1.2. Amostragem dos acompanhamentos dos seis meses, um ano e quatro anos

Nestes três períodos, uma nova estratégia amostral foi realizada. Todos os 510 recém-nascidos com baixo peso (< 2.500 g) foram acrescidos a uma amostra composta por 20% das crianças da coorte inicial, totalizando 1460 indivíduos. Os 13% selecionados aos um e três meses faziam parte da amostra desse acompanhamento. Essa estratégia, que sobre-representou os participantes com baixo peso, exige que

análises ponderadas sejam realizadas quando se utilizam dados desses acompanhamentos. Os fatores de ponderação a serem empregados são 0,33 e 1,28.

1.3. Acompanhamento dos 11 anos (2004)

Em 2004 (adolescentes com 11 anos), realizou-se uma nova visita com objetivo de encontrar os 5249 nascidos vivos participantes da coorte inicial, tendo sido encontrados e entrevistados 87,5% da amostra inicial.

O quadro 1 mostra o resumo dos acompanhamentos e dos sub-estudos da coorte de nascimentos de 1993.

QUADRO 1. PRINCIPAIS VISITAS DE ACOMPANHAMENTO DA COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS – RS, 1993

ANO	IDADE	ESTRATÉGIA AMOSTRAL	INDIVÍDUOS ACOMPANHADOS (N)	TAXA DE ACOMPANHAMENTO (%) *	SUB-ESTUDOS
1993	NASCIMENTO	TODOS OS NASCIMENTOS DE CINCO MATERNIDADES HOSPITALARES	5249	--	ETNOGRÁFICO N= 80 AMOSTRA ESTRATIFICADA POR ESCOLARIDADE DA MÃE E RENDA FAMILIAR
1993-1994	1 MÊS	AMOSTRAGEM SISTEMÁTICA DE 13% DE TODOS OS MEMBROS DA COORTE	655	99,1	
1993-1994	3 MESES	IDEM AO ANTERIOR	655	98,3	
1993-1994	6 MESES	TODAS AS CRIANÇAS NASCIDAS COM BAIXO PESO (<2.500 G) E 20% DOS RESTANTES	1460	96,8	

		MEMBROS DA COORTE (INCLUSIVE AQUELES ACOMPANHADOS NO PRIMEIRO E TERCEIRO MÊS DE VIDA)			
1994-1995	12 MESES	IDEM AO ANTERIOR	1460	93,4	
1997-1998	4 ANOS	IDEM AO ANTERIOR	1460	87,2	<p>ASMA N= 1273 TODOS VISITADOS COM 4 ANOS</p> <p>LESÕES FÍSICAS N= 620 50% DOS VISITADOS COM 4 ANOS</p> <p>SAÚDE MENTAL N= 634 50% DOS VISITADOS COM 4 ANOS</p>
1999					<p>SAÚDE BUCAL N= 359 25% DOS VISITADOS COM 4 ANOS</p> <p>ASMA N= 532 50% DOS VISITADOS COM 4 ANOS</p>
2002					<p>COMPOSIÇÃO CORPORAL N= 172 AMOSTRA</p>

						ESTRATIFICADA POR PESO AO NASCER E GANHO DE PESO DE 1 A 4 ANOS
2004-2005	10-11 ANOS	TODOS OS MEMBROS DA COORTE ORIGINAL	5249	87,5		SAÚDE MENTAL N= 634 IGUAL AO ESTUDO DE SAÚDE MENTAL AOS 4 ANOS ETNOGRÁFICO N= 80 IGUAL AO ESTUDO ETNOGRÁFICO DE 1 ANO SAÚDE BUCAL N= 359 IGUAL AO ESTUDO DE SAÚDE BUCAL AOS 6 ANOS COMPOSIÇÃO CORPORAL N= 644 TODOS OS VISITADOS COM 1 E 3 MESES
* PORCENTAGEM DOS MEMBROS DA COORTE ORIGINAL ELEGÍVEIS PARA ACOMPANHAMENTO QUE FORAM ENTREVISTADOS OU QUE JÁ HAVIAM MORRIDO.						

2. Acompanhamento dos 15 anos (2008)

No ano de 2008 foi realizado o oitavo acompanhamento da coorte de nascimentos de Pelotas – RS, 1993. Todos os indivíduos vivos da coorte original – adolescentes com idades entre 14 e 15 anos – foram alvo do estudo. Ampliando os objetivos e qualificando os métodos de pesquisa, esse acompanhamento acrescentou aos acompanhamentos anteriores informações sobre comportamento sexual e reprodutivo, pesquisa genética – coleta de sangue e saliva – e função pulmonar. Com o intuito de facilitar a logística e melhorar a qualidade das medidas foi instituída a estratégia de uma “Central de Medidas” (CM93) que será explicada posteriormente.

Algumas atividades foram realizadas anteriormente ao início do trabalho de campo e serão descritas a seguir.

2.1. Localização dos participantes da coorte

Diversas estratégias de busca foram adotadas para localizar os participantes do estudo, na maioria das vezes simultaneamente, visando reduzir as perdas de acompanhamento. Cada um dos métodos utilizados será descrito na seqüência. Os adolescentes e/ou pais ou responsáveis encontrados através de qualquer uma das estratégias eram informados sobre a futura realização da visita.

2.1.1. Banco de dados do acompanhamento de 2004-2005

A primeira estratégia de busca foi baseada nos dados de identificação obtidos no último acompanhamento (visita aos 11 anos). Bolsistas e voluntárias do Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), a partir do segundo semestre de 2006 e intensificando a busca a partir de setembro de 2007, atualizaram os endereços e telefones de contato através de ligações telefônicas. Foram confeccionados três livros de identificação contendo o número e o nome do adolescente, o nome da mãe, o nome do pai, o endereço e o telefone (quando disponíveis). Com base nestas informações foram confirmados 2234 telefones e endereços dos adolescentes.

2.1.2. Bolsa Família

Todos os adolescentes da coorte foram procurados nos registros do Programa Bolsa Família cedidos pela Secretaria Municipal de Educação. Os dados de localização obtidos foram acrescentados aos livros de identificação. Através desse procedimento, foram encontrados mais 219 adolescentes.

2.1.3. Internet

No site do Telelistas (<http://www.telelistas.net/>) foram procurados os nomes e sobrenomes dos familiares dos adolescentes e o endereço informado em 2004; foram encontrados 27 adolescentes. Posteriormente, procurou-se o número residencial mais próximo com intuito de localizar um vizinho que pudesse fornecer alguma informação sobre a localização do adolescente ou de seus familiares. A partir dessa estratégia foram encontrados mais 19 adolescentes. Além disso, os adolescentes foram procurados pelo Orkut, pelo nome do adolescente, da mãe e do pai, além da tentativa de comunicação pelo email.

2.1.4. Acompanhamento de mortalidade

No banco de dados original do estudo havia informação de todos os óbitos ocorridos no primeiro ano de vida (75 óbitos neonatais, mais 36 pós-neonatais totalizando 111 óbitos infantis). Durante os acompanhamentos posteriores, outros óbitos foram identificados e registrados. No ano de 2008, iniciamos o trabalho de campo com registro de 142 óbitos. Diferentemente do último acompanhamento, não foram realizadas buscas nos bancos do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) da Secretaria Municipal de Saúde de Pelotas durante o andamento do trabalho. As informações sobre os óbitos ocorridos no período entre o último acompanhamento e o atual (2004-2008) foram obtidas durante o campo, principalmente no momento de

busca dos adolescentes por telefone ou diretamente no domicílio. Ao final do trabalho foram registrados mais seis óbitos, sendo que um foi entrevistado dias antes do óbito, totalizando assim 148 óbitos conhecidos até o ano de 2008.

2.1.5. Divulgação na imprensa

O estudo foi divulgado na imprensa (televisão, jornal e rádio) objetivando informar a população sobre a realização do mesmo, facilitar o acesso dos entrevistadores às famílias e reforçar a importância da participação de todos os membros da coorte.

DIÁRIO POPULAR 20/09/08

Adolescentes de 15 anos que integram análise do Coorte de Nascimento de 1993, do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel, terão sangue e saliva coletados para armazenamento e posterior análise genética

Jovens serão estudados no futuro

Foto: Janus Rodrigues - Especial - DP

Ivelise Alves Nunes

Participantes da pesquisa Coorte de Nascimento desenvolvida pelo Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), 4.452 jovens do total dos 5.265 nascidos vivos no ano de 1993 em Pelotas, inauguram um novo procedimento do estudo. Dentro de duas semanas, através da coleta de uma gota de sangue (retirada da ponta do dedo) e de um pouco de saliva, eles passarão a contribuir para mais um avanço do conhecimento do estado de saúde da população jovem do município. O material, segundo uma das coordenadoras da pesquisa, Ana Menezes, será recolhido mediante autorização dos pais ou responsáveis pelos menores e do próprio participante, e ficará armazenado para futuros estudos genéticos.

No início deste mês foram retomadas as visitas domiciliares aos integrantes da Coorte de 93, conforme prevê a pesquisa. É neste momento que vem a novidade. Depois de receber o entrevistador em casa o participante é convidado a visitar as novas instalações do grupo de estudo, que fica no Centro de Pesquisas em Saúde Doutor Amílcar Gigante (antigo Hospital Santa Teresa).

Um local especial, com televisão e computador com acesso à Internet, foi cuidadosamente preparado para receber os jovens com o objetivo de deixá-los à vontade enquanto aguardam a sua vez de ser atendido. Além da coleta do material (sangue e saliva), serão realizadas medidas de peso, altura, capacidade pulmonar, pressão arterial e pulso. Aos que não têm condições de deslocamento, também será fornecido vale-transporte.



Pamella Anderson Borges Vieira e sua mãe já receberam um membro da equipe de investigação em casa

Acompanhamento ao longo dos anos

Em 1993, 11 anos após a primeira Coorte de Nascimento (1982), o Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel deu início à segunda edição do trabalho, que objetiva avaliar a saúde das mães e das crianças. Ao final daquele ano foram contabilizados ao todo 5.204 nascimentos, sendo 5.265 vivos (39 foram a óbito). Após a primeira entrevista com a mãe, ainda na maternidade, foram feitas visitas domiciliares quando as crianças completaram um, três e seis meses e um, quatro e 11 anos de vida.

No último encontro, registrado entre os anos de 2004 e 2005, o estudo localizou 90% dos 5.265 nascidos vivos, ou seja, os 4.452 que agora passam a incluir o novo procedimento. Este índice é considerado satisfatório pelos pesquisadores, uma vez que estudos de acompanhamento ao longo dos anos são muito importantes e pouco comuns em países em desenvolvimento. Através da Coorte, esclarece Ana, é possível conhecer a saúde destas pessoas, identificar situações de risco e adotar medidas preventivas para doenças na idade adulta.

1993 X 1982

Num comparativo dos resultados das duas primeiras Coortes (1982 e 1993), informações importantes foram obtidas. Os pesquisadores constataram que houve uma melhora, em geral, das condições de vida, em especial da população que teve filhos em 1993. A mortalidade infantil diminuiu e o número de postos de saúde, de crianças vacinadas e as condições de saneamento aumentaram. No último acompanhamento, quando os participantes tinham 11 anos, os problemas de saúde mais frequentes foram asma, rinite, fraturas, problemas de ouvido e visão.

O estudo serve também para verificar pontos que ainda precisam ser melhorados. Na Coorte de 1993, por exemplo, foi detectado que apenas um terço das crianças alcançou a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de que o aleitamento materno deve ser oferecido por pelo menos seis meses, para que a criança esteja protegida contra uma série de doenças ao longo da vida. Também foi apurado que o número de partos por cesárea ainda ultrapassa o limite determinado pela OMS, 15%. Na Coorte de 1993 30% das mulheres foram submetidas a este tipo de procedimento.

Saiba mais

O Centro de Pesquisas Epidemiológicas fica na sede do Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amílcar Gigante Rua Marechal Deodoro, 1.180 - 3º piso Telefone para contato: 3284-1300 www.epidemiologia.ufpel.br

Pesquisadoras coordenadoras: Ana Menezes, César Victora, Fernando Barros, Cora Araujo e Pedro Hallal.

Equipe: Helen Gonçalves, Luciana Anselmi, Marilú Neutzling e Fátima Vieira. O grupo conta ainda com a participação de três alunos de doutorado e quatro de mestrado da Wellcome, fonte financiadora do Coorte, localizada na Inglaterra.

Entrevista e questionário compõem outra etapa

Entrevistadores visitarão as residências dos mais de 4,4 mil participantes

Para avaliar a situação de saúde da população-alvo da Coorte de 1993 ao completar 15 anos e comparar os dados aos resultados obtidos desde o nascimento destes jovens, as visitas foram retomadas no dia 5 deste mês. O trabalho de campo é realizado por entrevistadores devidamente credenciados que, somados aos pesquisadores, integram o grupo de mais 50 pessoas envolvidas no estudo. Nos dez primeiros dias mais de 300 questionários foram aplicados.

A jovem Pamella Anderson Borges Vieira e a mãe dela, a professora universitária Giovanna Bandeira Anderson, 48 anos, integram a Coorte de 1993. Elas já receberam, em casa, os entrevistadores e agora Pamella se prepara para conhecer as instalações do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Nesta visita são aplicados três questionários, um para a mãe e outro para o entrevistado. O terceiro é respondido, confidencialmente, pelo jovem e enviado, lacrado, para o

sexo, por isso é sigiloso e em nenhum momento sabe-se quem é o autor das respostas.

A mãe de Pamella considera importante participar do estudo. "É fundamental para se estabelecer políticas de saúde e um padrão de referência com informações fundamentais sobre a população." "Tímida, Pamella acrescentou que acha interessante participar do mesmo estudo que algumas colegas de escola integram. Professora da Faculdade de Nutrição, a mãe complementa que o estudo serve ainda para trazer os resultados obtidos em informações valiosas. "Querer que continue em todas as faixas etárias", conclui.

Giovanna Anderson, professora universitária

Saiba mais

2.2. Reuniões para a confecção dos questionários e manuais

A elaboração dos questionários iniciou três meses antes do trabalho de campo. Semanalmente, a equipe de pesquisadores envolvidos com a coorte de 1993 se reunia para discussão dos temas, variáveis a serem investigadas e melhores alternativas para a coleta dos dados.

2.3. Recrutamento e seleção de entrevistadoras

2.3.1. Recrutamento

O recrutamento para o cargo de entrevistadora foi realizado de três formas:

(a) consulta a pesquisadores do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) em busca de indicação de pessoas com experiência em outros estudos;

(b) cartazes deixados nas Faculdades da UFPel nos cursos de Nutrição, Educação Física e Enfermagem, além do Centro Federal de Educação Tecnológica (CEFET) e Universidade Católica de Pelotas (UCPel);

(c) contato com o Sistema Nacional de Empregos (SINE).

Os critérios de seleção utilizados foram: idade mínima de 18 anos, segundo grau completo, sexo feminino, disponibilidade de 8 horas diárias de trabalho, inclusive finais de semana. O valor inicial pago por entrevista realizada foi de R\$ 8,00 (oito reais).

As candidatas recrutadas pelos métodos descritos acima foram entrevistadas pela equipe de pesquisa. Aquelas que preencheram os critérios de seleção (responsabilidade, habilidade de expressão, seriedade, simpatia, pontualidade) foram pré-selecionadas para o período de treinamento.

2.3.2. Treinamento

Foi realizado um treinamento teórico-prático de aproximadamente 40 horas incluindo leitura do questionário e manual de instruções, aplicações simuladas entre os próprios candidatos, entrevista com adolescentes e mães não pertencentes à coorte de 1993.

2.3.3 Avaliação e Seleção das entrevistadoras

As candidatas foram avaliadas através de uma prova teórico-prática (Anexo 1). A seleção levou em consideração o desempenho objetivo em cada questão e a opinião de observadores (coordenadores) sobre atitude e comportamento.

Um total de 35 candidatas foram aprovadas e selecionadas como entrevistadoras titulares. As demais candidatas aprovadas ficaram como reservas, e foram sendo chamadas conforme a disponibilidade de vagas.

3. Início do trabalho de campo (2008)

O trabalho de campo iniciou no dia 5 de janeiro de 2008, contando com 35 entrevistadoras para a aplicação dos questionários nos domicílios identificados pelas buscas anteriormente descritas.

Foi criado o chamado “livrão” que foi o ponto de partida para a entrega e devolução dos questionários. Os nomes dos 5249 participantes da coorte de 1993 e de suas mães estavam registrados no mesmo. Quando a entrevistadora recebia o questionário registrava-se no livro o seu nome e data. Quando o questionário retornava, a data desse retorno era preenchida. Os nomes dos participantes já falecidos estavam grifados. Os entrevistadores receberam uniformes para auxiliar a identificação da equipe de pesquisa nas ruas da cidade. O uso de uniforme ajudou no

reconhecimento das entrevistadoras, nos diversos bairros da cidade e foi adotado como medida de segurança.

Montou-se uma “Central de Medidas”, no segundo andar do Centro de Pesquisas em Saúde Amilcar Gigante, para onde os adolescentes entrevistados nos domicílios eram encaminhados. O objetivo dessa Central era realizar algumas medidas e coletas (antropometria: peso, altura, circunferência da cintura, dobras cutâneas tricipital e subescapular; espirometria, coleta de sangue, saliva e pressão). A mesma contava com uma sala de espera com computador/internet, vídeo-game e televisão para entretenimento dos adolescentes e de outras salas onde eram realizadas as medidas e coletas. Após a realização das medidas era oferecido um lanche aos adolescentes (pacote de bolachas e suco de caixinha). A Central de Medidas começou no dia 28 de janeiro de 2008 com uma sala disponível, sendo que dois dias depois a segunda sala já estava em funcionamento. Esse atraso em relação às entrevistas no domicílio foi devido à demora no recebimento dos kits de saliva (material importado). Após dois meses de atividades na CM93, foi necessário mais uma sala de coleta, devido à grande demanda de adolescentes.

3.1. Central de Medidas

3.1.1. Recrutamento das medidoras

Dentre as entrevistadoras já selecionadas para as entrevistas domiciliares, escolhemos seis delas para que fossem treinadas para a coleta das medidas a serem realizadas na “Central de Medidas”.

3.1.2. Treinamento das medidoras

As cinco selecionadas foram submetidas ao treinamento das medidas.

A) Pressão arterial: o treinamento das candidatas foi realizado através da leitura do manual de instruções, aplicação da técnica e avaliação comparativa dos dados obtidos pela aferição manual. (Responsável: Ricardo Noal)

B) Peso, altura, circunferência da cintura e dobras cutâneas tricipital e subescapular: tais medidas foram treinadas e padronizadas conforme o método do “erro técnico da medida” (ETM), baseado nos valores do NCHS, 1977. Durante o trabalho de campo, as entrevistadoras foram submetidas a mais dois testes de padronização das medidas antropométricas e, quando necessário, eram re-treinadas. (Responsáveis: Marilda Neutzling, Fernanda Mendonça e Samanta Madruga)

C) Espirometria: treinamento com duração de quatro turnos, composto pela leitura do manual, exposição teórica sobre os objetivos da técnica espirométrica, configuração do espirômetro, técnica de calibração, explicação sobre registro dos dados e avaliação das mensagens automáticas dos aparelhos, avaliação da qualidade das manobras, uso do medicamento broncodilatador e do espaçador. Treinamento prático com aplicação dos testes em voluntários. (Responsável: Ricardo Noal)

D) Coleta de saliva e sangue: As candidatas assistiram a uma apresentação oral e visual de slides, onde foram expostos os objetivos da coleta de material biológico e os procedimentos a serem realizados com os kits para coleta (ORAGENE® para coleta de saliva e Papel Whatman 903® para coleta de sangue da polpa digital), seguido da distribuição dos respectivos manuais de coleta. Após, foram montadas duas bancadas de coleta de material biológico, uma para saliva e outra para sangue, onde as candidatas foram informadas de como seriam avaliadas. Nestas duas bancadas de simulação, as responsáveis pelo treinamento das candidatas a medidoras (Isabel Oliveira e Ana Paula Nunes) simularam todas as ações que as candidatas deveriam proceder, enquanto as mesmas acompanhavam em seus manuais de coletas. Passada esta etapa, foram elucidadas todas as dúvidas levantadas pelas candidatas, e em alguns casos demonstrado novamente os procedimentos de coleta. As candidatas foram a seguir organizadas em rodízio, de forma que todas executassem a coleta de material biológico, sendo assim avaliadas. Todos os procedimentos do treinamento para coleta de material biológico foram realizados com equipamentos de proteção individual (EPI) e simulando exatamente a mesma situação que as mesmas

encontrariam na sala de medidas da Central de Medidas. O treinamento foi realizado em um total de 16 horas.

3.1.3. Avaliação e seleção das candidatas

Em cada uma das medidas, as candidatas foram avaliadas isoladamente. Uma ordem classificatória deste treinamento foi elaborada e confrontada com os demais treinamentos/padronizações, para serem selecionadas as medidoras ao final de todos estes. Foram selecionadas quatro medidoras e uma secretária.

3.1.4. Logística da CM93

A CM93 foi organizada para ter capacidade de receber aproximadamente três adolescentes por hora por sala. Os atendimentos iniciavam às 09:00h e terminavam às 19:00h. Nos meses de verão, o atendimento se estendeu até as 20:30h. O número de adolescentes (média semanal) encontra-se no item 13 - “Alguns resultados do trabalho de campo”.

Meninas e meninos eram agendados para diferentes dias no CM93. Esta estratégia foi utilizada por dois motivos: a) necessidade de levantar a blusa para avaliação das pregas cutâneas e b) as meninas vinham mais à CM93 e demoravam um maior tempo para realizar a espirometria, o que tornava a bateria de exames mais demorado.

Logística da central: o adolescente ao chegar apresentava-se com seus dados de identificação para a secretária (nome, sobrenome e data de nascimento) e em seguida a medidora aplicava um questionário de frequência alimentar Block (Anexo 8a); posteriormente o mesmo era encaminhado às salas de medidas para a realização dos exames.

Nas primeiras semanas, os doutorandos e outros membros da equipe acompanharam o trabalho das medidoras corrigindo possíveis erros e detectando falhas no sistema de coleta de dados. O agendamento ficou, inicialmente, sob

responsabilidade das entrevistadoras; ao visitarem os domicílios e aplicarem o questionário, as entrevistadoras marcavam o dia e horário para o adolescente comparecer a CM93.. Uma planilha, atualizada semanalmente, fornecia horários para agendamento das medidas (Anexo 2). O número de entrevistas realizadas, alternando adolescentes do sexo masculino e do sexo feminino por dia, e a produtividade individual das entrevistadoras nas semanas anteriores, definia a organização e confecção das planilhas para a semana seguinte. Após algum tempo, outras estratégias de marcação de medidas foram adotadas. As informações de localização obtidas pelas entrevistadoras e rastreadoras foram utilizadas para organização de listas com adolescentes entrevistados – atualizadas semanalmente – e ainda não medidos. De posse das informações geradas pelas listas das entrevistadoras e pela análise das informações do banco, foram criadas “listas de busca”. Essas listas foram distribuídas para as próprias medidoras e para bolsistas do CPE a fim de agendarem as medidas por telefone; as batedoras também agendavam a visita à CM93 indo aos domicílios daqueles adolescentes que já haviam sido agendados mas não tinham ainda comparecido à CM93.

Após alguns meses do início do trabalho de campo, mudou-se a estratégia de agendamento para a CM já que havia um número bem maior de adolescentes entrevistados em relação aos que haviam comparecido na CM. A partir das planilhas onde constava a situação de cada adolescente (entrevistado, não localizado, não entrevistado, recusa, mudou de endereço, etc.) foram geradas listas de adolescentes conforme a situação de faltosos, recusas, medidas solicitadas para sábados e domingos, além de medidas no domicílio (última estratégia para a coleta das medidas) (Anexo 3). Após identificação de uma demanda suficiente – entre 15 e 20 adolescentes – foram marcados exames para sábados. As medidas e coletas realizadas nos domicílios contaram com a presença de algum coordenador da coorte – Ana Paula, Ricardo, Samanta ou Samuel– além da medidora. O transporte foi realizado em carros particulares e motorista contratado; algumas entrevistas e exames foram realizados, em mutirões, em cidades próximas à Pelotas.

Uma outra estratégia utilizada para incentivar os adolescentes a comparecerem à CM93 foi o oferecimento de R\$ 5,00 para cada adolescente que trouxesse um amigo,

participante da coorte, que ainda não havia sido entrevistado e/ou medido. O vale-transporte era fornecido, quando solicitado.

3.2. Entrevistas

Este item descreve o que foi modificado ao longo do andamento do trabalho de campo, a fim de melhorar a qualidade da pesquisa e conseqüentemente, dos resultados finais do trabalho.

3.2.1. Novas estratégias de busca

Algumas estratégias de busca dos adolescentes que ainda não haviam sido encontrados e entrevistados foram sendo criadas.

A. Rastreamento

Duas rastreadoras, Joeci e Rosely, foram contratadas com objetivo de localizar o domicílio daqueles adolescentes que não tinham telefone. Foram localizados 591 adolescentes que permaneciam residindo no mesmo endereço de 2004.

B. Escolas

Foi elaborada uma lista com os nomes dos adolescentes acompanhados em 2004 que estudavam nas escolas, e até então não tinham sido encontrados; após contato com a Secretaria de Educação (SE) do município de Pelotas, a equipe da pesquisa visitou as escolas - públicas e privadas, incluindo CAVG e CEFET - e conferiu a lista de adolescentes não encontrados com as listas de matrículas das escolas, a fim de encontrar adolescentes pertencentes à Coorte.

C. Central de Vagas

A rede pública de ensino fundamental de Pelotas iniciou a realização do registro de matrículas a partir de dezembro de 2004 (Central de Vagas). No presente acompanhamento, foi possível através desse registro obter informações sobre nome do adolescente e dos pais, endereço e telefone, escola e data de nascimento. Adolescentes ainda não localizados, mas com informações neste registro, foram rastreados.

D. Crianças adotadas

Através de uma lista dos casos de adoção encontrados em 2004, pela mestranda Beatriz Velásquez que estava fazendo sua dissertação de mestrado com estes dados, encontrou-se cerca de 20 adolescentes sobre os quais não tínhamos informação anterior.

E. Banco de dados (busca refinada)

Busca mais minuciosa no banco original do perinatal onde havia telefones e endereços de parentes, amigos ou conhecidos, para que os adolescentes cujos questionários retornavam do campo com a informação de mudança de cidade, pudessem ser procurados pelos números de telefones existentes nos livrões e nos bancos de identificação, referente a qualquer acompanhamento.

Nas situações em que o questionário retornava como “endereço não encontrado”, as rastreadoras (Joeci e Roseli), de posse dos endereços do adolescente (2004) ou de algum parente (dado fornecido pela família em algum momento do estudo) compareciam pessoalmente nos endereços. As rastreadoras encontraram 1400 adolescentes.

F. Rede social

→ Informações espontâneas obtidas no campo

Algumas vezes, durante a realização das entrevistas, o próprio entrevistado ou seu responsável comentava sobre outra criança nascida em 1993. Os entrevistadores haviam sido orientados a anotar todas as informações (nome da criança, nome da mãe, endereço, telefone, etc.), sendo as mesmas repassadas para a equipe da pesquisa. Foram encontrados oito adolescentes através desta estratégia.

→ Ônibus circulares

Com a autorização da Secretaria de Trânsito e Transporte foram afixados 200 cartazes nos ônibus circulares da cidade com informações sobre o estudo e convidando os adolescentes nascidos em Pelotas em 1993 a procurarem o Centro de Pesquisas Epidemiológicas.

3.2.2. Treinamento

Tendo em vista as desistências e demissões ocorridas no decorrer do trabalho de campo, o processo de seleção de entrevistadores foi realizado mais uma vez, no período de 25 a 29 de fevereiro de 2008.

3.2.3. Manual de instruções

Com o andamento do trabalho de campo, semanalmente, as dúvidas trazidas pelas entrevistadoras eram discutidas com todos os colaboradores. Após estas reuniões eram entregues os chamados “avisos” (Anexo 4), com o esclarecimento das dúvidas e atualização do manual de instruções do questionário.

3.2.4. Divulgação na imprensa

Com o intuito de esclarecer e divulgar para a população a realização do acompanhamento de 2008, uma reportagem foi publicada no jornal de maior circulação da cidade e informações foram divulgadas em rádios comunitárias (Rádio Universidade-UCpel e Rádio Federal FM-UFPEl). Ressalta-se aqui a importância desta divulgação para a segurança do trabalho de campo em áreas de maior violência e perigo da cidade, já que, nesses locais, as rádios são o principal meio de comunicação .

3.2.5. Banco de controle de entrevistas (SPSS)

Criação das variáveis de informação da situação do adolescente. A criação de novas variáveis no banco de dados ajudou na definição da “atual situação” do andamento da pesquisa. As variáveis mais importantes foram: data do envio do questionário ao campo, data da entrega do questionário ao Quartel General (QG) e data da realização das medidas.

3.2.6. Brindes e folder

Todos os participantes entrevistados no acompanhamento de 2008 receberam, como forma de agradecimento por sua participação, um folder contendo alguns resultados de acompanhamentos anteriores e um porta CDs (Anexo 5). Todos os adolescentes que participaram deste acompanhamento, exceto os que moravam em outras cidades, concorreram a um sorteio de cinco bicicletas. O sorteio foi realizado na Estação Diário Popular, já citada anteriormente.

4. Recursos materiais

4.1. Mobília

QG: 2 estantes de metal, 4 mesas, um gaveteiro, 8 cadeiras, 1 computador, 1 impressora, 1 armário com chave, 2 lixeiras, 1 quadro branco, 1 quadro ímã e 1 quadro de cortiça.

A Central de Medidas foi estruturada conforme planta baixa (Anexo 6).

Sala de espera: 5 bancos para 4 pessoas cada, 2 cadeiras para computador, 2 computadores, 1 vídeo game, 2 televisões, almofadas e revistas;

Recepção: 1 mesa, 1 cadeira, armário de 2 portas, 1 estante de metal e telefone;

Salas de medidas: 3 cadeiras de braço, 1 mesa grande, 1 estante, 1 armário com chave de 2 portas, 2 caixas térmicas, 2 lixos grandes (comum e material biológico);

4.2. Equipamentos

Sala de medidas:

- Medida da pressão arterial: esfigmomanômetro OMRON – modelo HEM 629 – classe II

- Avaliação antropométrica (peso, altura, cintura e dobras cutâneas): balança (Tanita), estadiômetro (alumínio), fita métrica inextensível e plicômetro (CESCORF científico)

- Avaliação de função pulmonar (espirometria): espirômetro ND Easyone, espaçador 600 ml, broncodilatador spray (salbutamol 100 mcg spray) e bocal descartável;

- Coleta de sangue: lancetas ACCU-CHEK (Roche), sistema de punção digital, algodão e luvas látex, suporte para secagem de cartões, caderno com etiquetas para identificação dos cartões filtro, cartões filtro (Whatman 903®), caneta para identificação da data e hora de coleta do sangue.

- Coleta de saliva: recipientes (kits) para coleta de saliva (Oragene®), açúcar, colheres de sobremesa descartáveis, caderno com etiquetas para identificação dos recipientes para coleta de saliva, caneta para identificação na tampa do tubo de coleta de saliva com o mesmo número de Coorte do adolescente, caixa de isopor com tampa para armazenamento dos recipientes com saliva coletada.

5. Instrumentos da pesquisa

5.1. Questionário das entrevistadoras

O questionário do acompanhamento de 15 anos foi dividido em quatro grandes blocos, podendo ser encontrados no seguinte endereço eletrônico: <http://www.epidemioufpel.org.br>. A aplicação completa do questionário durava, em média, 70 minutos.

A. Bloco de identificação

Este bloco continha 53 perguntas e deveria ser respondido pela mãe ou responsável pela criança. O objetivo principal deste bloco era coletar o máximo de dados de identificação possível para facilitar a localização dos participantes da coorte no futuro. Nome completo da criança, pai e mãe (naturais ou não), data de nascimento da criança, endereço atual e futuro (para famílias que pretendiam se mudar), telefone, bairro e ponto de localização foram coletados. Além disso, endereços e telefones de amigos, parentes e local de trabalho do pai e mãe foram perguntados.

B. Bloco da mãe

Este bloco continha 212 perguntas e deveria ser respondido pela mãe ou responsável pelo participante da coorte.

C. Bloco do adolescente

Este bloco continha 114 perguntas e deveria ser respondido pelo próprio participante da coorte.

D. Bloco confidencial

Este bloco continha 66 perguntas e deveria ser respondido pelo próprio participante da coorte, de forma confidencial e sem ajuda de outras pessoas. As exceções estão destacadas no Manual de Instruções.

5.2. Questionários e fichas da Central de Medidas

Na Central de Medidas era preenchida, pela medidora, uma ficha com os resultados dos valores obtidos das medidas de pressão arterial e antropometria; os valores das espirometrias eram armazenados no próprio equipamento. Anteriormente à realização dos exames, os adolescentes respondiam ao questionário de frequência alimentar de Block.

“Questionário Block”

Esse bloco era realizado logo após a identificação do adolescente ao chegar na CM93, pela própria medidora. Composto por 25 perguntas relativas à frequência de consumo de alguns alimentos.

6. Manuais de instruções

6.1. Manual de instruções dos questionários

O manual de instruções do estudo (Anexo 8) servia como guia para os entrevistadores no caso de dúvidas no preenchimento ou codificação do questionário. O mesmo apresentava ainda algumas informações de postura geral e importância do cargo de entrevistador. Telefones de contato dos coordenadores do trabalho de campo também eram apresentados.

6.2. Manual de instruções da central de medidas

O manual de instruções da medidas e a logística do trabalho da central de medidas encontra-se no anexo 9.

7. Controle de qualidade do trabalho

7.1. Controle de qualidade das medidas

Espirometria: Diariamente, as informações obtidas de cada espirômetro eram captadas através de um cabo USB para o computador do pesquisador (Ricardo Noal). Uma vez por semana, um arquivo contendo as espirometrias e as informações da qualidade dos exames eram encaminhadas a um pesquisador externo (Rogelio Perez Padilla, na cidade do México) que retornava ao pesquisador um arquivo com a qualidade dos testes. Esse arquivo gerava um escore de qualidade, discutido posteriormente com cada medidora. Uma nova padronização das medidas foi realizada

durante o trabalho de campo com intuito de manter a qualidade do registro das medidas antropométricas e de função pulmonar

Antropometria: Durante os oito meses de trabalho de campo mais duas re-padronizações foram realizadas, repetindo-se todo o processo inicial de adequação das medidoras aos padrões de avaliação.

Material biológico: O controle de qualidade da coleta de saliva era realizado diariamente, na própria sala das medidas, através da orientação direta às medidoras pela bolsista PRODOC Ana Paula Nunes, no sentido de: adequar o volume de 4 mL de saliva colhido e a confirmação de ter sido anotado na tampa o número do adolescente referente à coorte, além de ter sido colada a etiqueta na parte de baixo do frasco. Ao final do dia, todas as amostras de saliva eram conferidas pela Ana Paula, confrontando-as com o número dos adolescentes que haviam comparecido na CM93 no mesmo dia, para verificar se todas as amostras estavam distribuídas nas caixas que se destinariam ao Laboratório da UFPel. Ao serem enviadas para o Laboratório da UFPel, as bolsistas que lá trabalhavam no processamento e armazenamento das amostras repassavam alguma informação se necessário como, por exemplo, volumes pequenos ou muito grandes de saliva coletada. Nesta caso, havia o contato com a Ana Paula a qual reorientava as medidoras quanto à quantidade de material a ser coletado. A lista dos procedimentos referentes à utilização e descarte de materiais utilizados na coleta de material biológico encontram-se no anexo 10.

O controle de qualidade da coleta de sangue da polpa digital foi realizado diariamente, na própria sala de medidas, através da orientação direta às medidoras pela Ana Paula, no sentido de orientá-las quanto ao volume de sangue coletado, e os cuidados ao descartar lancetas imediatamente após a realização do exame.

7.2. Controle de qualidade das entrevistas

O controle de qualidade do trabalho de campo é fundamental para assegurar a qualidade do estudo. Três aspectos qualitativos foram considerados nesta etapa: (a) avaliar a satisfação das famílias visitadas quanto ao entrevistador, pois sendo esse um estudo longitudinal faz-se necessário que as relações e interações sejam satisfatórias;

(b) identificar possíveis fraudes no trabalho das entrevistadoras; (c) avaliar a repetibilidade de algumas perguntas do questionário.

Para detectar estes aspectos, um questionário reduzido foi aplicado em 10% dos entrevistados em nova visita domiciliar. Para outros 20% dos entrevistados com telefone no domicílio foi aplicado o mesmo questionário reduzido.

O controle de qualidade no domicílio era aplicado apenas por uma pessoa, Graciela Kruger, enquanto que por telefone isto era realizado por uma bolsista de iniciação científica - Marta Duval.

O sorteio dos questionários, para o controle de qualidade, era realizado na quinta feira, entre aqueles questionários que haviam sido feitos até quarta-feira. Ou seja, toda semana havia a realização de sorteio à medida que os questionários retornavam do campo. Através do número de questionários entregues na semana checava-se quanto seriam os 30% para o controle, e dividia-se o número de questionários pelo número de controles (30%); assim era atribuído o pulo para a posterior seleção dos questionários.

Os primeiros 10% dos questionários sorteados eram para realização no domicílio e o restante (20%) ficava no QG para ser feito por telefone.

Exemplo: entrega de 40 questionários na semana. 30% dos 40 entregues = 12; divisão dos 40 por 12 = 3,33 (pulo = 3); 10% dos 40 = 4 questionários; 20% dos 40 = 8 questionários.

Na lista com os números dos questionários entregues começando pelo primeiro e pulando de 3 em 3 até o final da lista eram encontrados os números dos adolescentes a serem re-entrevistados. Em alguns casos, ocorria de serem sorteados mais de 12 questionários, mas sempre os primeiros eram para o domicílio e o restante ficava para ser realizado por telefone.

Os resultados do controle de qualidade indicaram satisfação com o trabalho das entrevistadoras e nenhum indício de fraude no preenchimento dos questionários.

8. Higienização de equipamentos e destino do lixo biológico

8.1. Descarte do lixo biológico e das agulhas

Imediatamente após a perfuração da polpa digital com lanceta descartável auxiliada pelo sistema de punção, a lanceta era descartada em caixa de 13 litros para material perfurocortante devidamente revestida internamente com saco plástico branco para coleta de lixo hospitalar. Cada sala de medida possuía uma caixa de coleta de material perfurocortante, de forma que apenas ao final dos 8 meses do trabalho de campo de coleta de medidas as mesmas foram retiradas e destinadas à incineração, junto ao local destinado a lixo hospitalar do Centro de Pesquisas em Saúde Amílcar Gigante, próximo à sala doas freezer -80⁰C.

8.2. Desinfecção de alto padrão dos espiretes

Os espiretes utilizados pela pesquisa foram submetidos à desinfecção de alto padrão com glutaraldeído (solução a 2%). Esses espiretes foram coletados em sacos de resíduos contaminados e desinfectados conforme normas de desinfecção de alto padrão. 1-lavagem com água, 2-limpeza com álcool, 3-imersão por 20 minutos em solução de glutaraldeído a 2%, 4 – novamente lavados com água 5- secar com guardanapo de papel 6 – embalagem plástica.

9. Dados

9.1. Montagem do banco de dados

Sete bancos de dados foram construídos no programa Epi-Info 6.0, um para cada bloco: apresentado no item 5 mais as fichas das medidas, controle de qualidade e questionário da Block. Tais bancos, previamente testados, foram modificados três vezes ao longo do trabalho de campo, para adequar ao número de dígitos das questões abertas.

9.2. Montagem de lotes

Conforme mencionado no item 11, 30 questionários formavam um lote. O lote 1 do bloco da mãe continha os mesmos questionários que o lote 1 do bloco

confidencial e dos demais blocos. Todos os questionários estavam etiquetados para assegurar a identificação. Cada folha de rosto dos lotes continha os números dos questionários que o compunham, mantendo o padrão com etiquetas. Os lotes eram montados e enviados para os digitadores por um responsável por esta função.

Ao receberem os lotes, os digitadores conferiam se os mesmos realmente continham todos os questionários indicados na folha de rosto. Estando tudo correto, assinavam um documento confirmando o recebimento do lote completo. Os lotes, então, eram digitados e, após validação, armazenados em local destinado para este fim.

9.3. Digitação e validações

Duas pessoas realizavam digitações independentes com base nos questionários originais. Os dados eram então comparados, usando-se a rotina “validate” do Epi-Info 6.0 e Stata 8.0.

Nos casos de inconsistências entre as duas digitações, uma folha de erros era impressa para os digitadores e os mesmos conferiam nos questionários originais, as respostas corretas. O processo era repetido até que não fossem detectados outros erros. As dúvidas eram repassadas ao supervisor de digitação. Após validados, os bancos de dados eram transferidos do Epi-Info 6.0 para o Stata 8.0. Depois da finalização da digitação e validações, os dados foram transferidos para os pacotes estatísticos Stata 9.2 e SPSS 11.5, para a realização da limpeza dos dados e posterior análise.

As fichas das medidas também foram agrupadas em lotes com intervalos de 300 unidades. Por exemplo, 1-299, 300-599 e assim por diante. Elas eram digitadas concomitantemente com os outros questionários. Já os questionários Block ficaram junto com a ficha das medidas, mas foram digitados posteriormente. O controle de qualidade ficou agrupado em dois lotes, tendo sido digitados durante o trabalho de campo.

9.4. Digitadores

O recrutamento de digitadores foi realizado através de informações de pesquisadores do Centro de Pesquisas. Inicialmente dois digitadores foram selecionados, e após, em virtude da demanda, mais dois foram contratados. Um deles foi substituído por não ter conseguido atingir o rendimento esperado. Estes quatro digitadores permaneceram até o final do trabalho de campo. O processo de digitação iniciou no mês de fevereiro de 2008 e terminou em setembro de 2008.

10. Reversão de recusas

Algumas famílias recusaram participar do estudo por ocasião do primeiro contato do entrevistador. Tais famílias foram re-visitadas, pelo menos mais duas vezes em dias e horários diferentes. Caso a recusa não fosse revertida, um coordenador do trabalho de campo (Marilda ou Luciana) telefonava com intuito de esclarecer os objetivos do estudo e a importância da participação de todos. Nos raros casos de persistência da recusa, um pesquisador realizava uma última tentativa, via telefone ou pessoalmente.

11. Outras cidades

No dia 17.06.08 uma equipe de uma entrevistadora e uma medidora começaram a visitar os adolescentes que moravam em outras cidades. Em Porto Alegre alguns adolescentes foram medidos no Hospital de Clínicas, onde foi cedida uma sala para a realização das medidas; para aqueles que não compareceram na central no HCPOA, as medidas foram feitas em domicílio; foram visitados adolescentes da grande POA e também Estância Velha, Nova Hamburgo e Guaíba. Nas cidades como Povo Novo, Rio grande, Capão do Leão, Pedro Osório a entrevistadora e a medidora foram com um membro da equipe que conhecia a cidade para facilitar o deslocamento de uma residência à outra. Na cidade de Caxias e na colônia de Pelotas foi contratado um motorista que levava a equipe nos domicílios. Em Caxias, Dom Pedrito e Bagé, a entrevistadora e a medidora se deslocaram sozinhas, pois conheciam essas cidades.

Para as cidades mais distantes e fora do estado decidiu-se realizar as entrevistas por telefone, apesar de não podermos fazer as medidas. Alguns adolescentes que

moravam nas cidades próximas de Pelotas foram contactados e vieram até a nossa CM93 para serem entrevistados e medidos (era fornecido o transporte ao adolescente e responsável).

12. Equipe e *feedback*

12.1. Estrutura de cargos do estudo

A coordenação geral do Estudo de Coorte de Nascimentos de 1993 em Pelotas, RS é dos professores Cesar Victora e Fernando Barros. O acompanhamento de 2008 foi coordenado pelos professores Ana Menezes, Cora Araújo e Pedro Hallal. A supervisão e coordenação do trabalho de campo foi realizada pelos doutorandos Ricardo Noal, Samanta Madruga e Samuel Dumith. Além destes, atuaram ativamente no trabalho de campo as professoras Maria de Fátima Alves Vieira, Marilda Neutzling, Helen Gonçalves e Luciana Anselmi. A supervisão do trabalho de campo incluía, entre outras atividades: localização dos participantes da coorte, revisão de dúvidas nos questionários, contato diário com os entrevistadores, agrupamento de endereços por bairro, resolução de problemas com familiares, entre outras. A doutoranda Samanta Madruga foi responsável pelo Quartel General (QG) da pesquisa e organização dos questionários em lotes (30 questionários por lote); o doutorando Ricardo Noal ficou responsável pela Central de Medidas; e, o doutorando Samuel Dumith, pela confecção dos bancos de dados, coordenação da digitação e validações. Os três doutorandos foram responsáveis pela organização, sistematização e sumarização do “andamento” do trabalho de campo, apresentado semanalmente, nas reuniões da equipe como um “feedback” geral do trabalho.

Quatro mestrandas da Wellcome Trust mantiveram contato direto com as entrevistadoras tirando dúvidas e realizando a primeira revisão dos questionários.

Foi contratada uma secretária e uma auxiliar: Fernanda Mendonça e Graciela Kruger para a realização de tarefas administrativas. Estas contaram com o auxílio de bolsistas de iniciação científica e alunos de graduação voluntários que realizaram tarefas diversas, como visitas a escolas, etiquetagem de material e organização dos questionários. Para a realização de revisão e codificação dos questionários, a bolsista

Ludmila Muniz era responsável. Um bolsista de Iniciação Científica (IC), estudante de Medicina, Paulo Caruso, foi responsável pela codificação das doenças relatadas nos questionários conforme o Código Internacional de Doenças (CID 10). O controle de qualidade das entrevistas foi realizado pelas estudantes Graciela Kruger e Marta Duval (outra bolsista de IC).

12.2. Reuniões de trabalho

Durante os três primeiros meses do trabalho de campo foram realizadas reuniões semanais com as entrevistadoras com o objetivo de esclarecer dúvidas, apontar qualidades e falhas, estimular as mesmas, corrigir problemas de preenchimento do questionário. Com a uniformização das formas de preenchimento, nos demais meses do trabalho de campo, as reuniões tornaram-se menos frequentes; cerca de uma reunião a cada dois meses.

Durante o trabalho de campo, também foram realizadas reuniões com o pessoal administrativo (secretárias, bolsistas e auxiliares de pesquisa). Nelas, os investigadores principais orientavam para a melhor organização e andamento do estudo, possibilitando maximizar a qualidade do trabalho de campo.

12.3. Confraternizações

Ao longo do trabalho, quatro jantares foram promovidos. O objetivo principal desses encontros foi manter uma integração entre o grupo e promover um encontro informal entre toda a equipe de pesquisa.

13. Aspectos financeiros

O controle financeiro do estudo ficou a cargo de um dos pesquisadores e do administrador do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas. A secretária (Fernanda Mendonça) informava mensalmente ao administrador o total a ser pago para cada entrevistadora e para outros membros da equipe. Os digitadores e demais funcionários receberam salários mensais fixos. A distribuição de

vales-transporte era feita pela secretária. O administrador entregava o número de vales suficientes, semanalmente, e estes eram distribuídos pela secretária do estudo para os entrevistadores e o restante da equipe. No anexo 11 encontra-se a planilha de gastos do acompanhamento.

14. Questões éticas

Alguns participantes da coorte ou familiares, durante a realização da entrevista, solicitavam atendimento médico com especialista por algum problema de saúde da criança pertencente ao estudo ou de outro filho. Os pesquisadores eram comunicados e os casos eram avaliados um a um por uma médica e pesquisadora do estudo. Sempre que possível, os casos foram encaminhados para atendimento gratuito e de qualidade. Contamos com a colaboração de profissionais como: Victor Castagno (consulta oftalmológica), Ricardo Noal (clínica médica e função pulmonar) e Samanta Madruga (avaliação nutricional e dietoterapia).

14.1. Retorno aos pais

Os resultados de alguns exames tais como, pressão arterial, estado nutricional e função pulmonar foram entregues aos pais ou responsáveis na CM93. As estratégias para a entrega desses resultados foram: entrega pelo correio, entrega no CPE para os pais e no caso de endereços difíceis ou que eram devolvidos pelo correio, um membro da equipe (Vera) os entregava diretamente nos domicílios (Anexo 11).

→ Estação Diário Popular

No dia 30 de agosto (um sábado), a equipe de pesquisa do estudo de coorte 1993 participou de um evento promovido pelo Jornal Diário Popular - Estação Diário Popular – na Av. Dom Joaquim. Obteve-se um estande onde foram expostos banners contendo informações de alguns resultados de acompanhamentos anteriores. Neste mesmo estande foi entregue aos pais ou responsáveis os resultados dos exames realizados neste acompanhamento. Todos os adolescentes pertencentes ao estudo concorreram a um sorteio de

cinco bicicletas, exceto os que moravam em outra cidade. No total foram entregues 67 cartas neste evento. As bicicletas foram entregues em uma solenidade realizada no Centro de Pesquisas Epidemiológicas, no dia 10 de setembro de 2008.

15. Alguns resultados do trabalho de campo

Abaixo estão apresentados alguns resultados do trabalho de campo realizado. Obtivemos ao final do trabalho de campo um número de 4349 indivíduos localizados (Tabela 1).

Em relação à CM93, dos 4110 que foram medidos na Central (Tabela 2).

Tabela 1. Taxas de acompanhamento de acordo com características do início do estudo (2008). → N = 4349 localizados.

Variável	N original (1993)	% entrevistado (2008)*	Valor p**
Sexo	5248		0,044
Masculino	2606	84,7	
Feminino	2642	86,6	
Renda familiar (salários mínimos)	5249		<0,001
≤ 1	967	85,2	
1,1 a 3,0	2260	86,6	
3,1 a 6,0	1204	87,3	
6,1 a 10,0	433	79,5	
> 10,0	385	82,9	
Escolaridade materna (anos)	5246		<0,001
0	134	80,6	
1 a 4	1338	85,6	
5 a 8	2424	87,9	
≥ 9	1350	82,1	
Peso ao nascer (g)	5232		0,069
< 2500	510	88,6	
2500 a 3499	3361	84,9	
≥ 3500	1361	86,1	
Idade gestacional (semanas)	5193		0,048
< 37	611	88,3	
≥ 37	4582	85,3	
Peso/comprimento (escore z)	4947		0,678
< -2	179	85,5	
Entre -2 e +2	4572	85,4	
> +2	196	83,2	
Comprimento/idade (escore z)	5118		0,645
< -2	551	86,6	
Entre -2 e +2	4509	85,3	
> +2	58	87,9	
Peso/idade (escore z)	5189		0,031
< -2	448	89,1	
Entre -2 e +2	4679	85,2	
> +2	62	91,9	
Total	5249	85,7	-

* Aqueles que haviam morrido foram considerados como sendo encontrados (n=147)

** Teste qui-quadrado.

Tabela 2. Taxas de acompanhamento de acordo com características do início do estudo (2008). → N = 4110 medidos.

Variável	N original (1993)	% entrevistado (2008)*	Valor p**
Sexo	5248		0,049
Masculino	2606	78,0	
Feminino	2642	82,1	
Renda familiar (salários mínimos)	5249		<0,001
≤ 1	967	80,9	
1,1 a 3,0	2260	81,9	
3,1 a 6,0	1204	83,6	
6,1 a 10,0	433	74,6	
> 10,0	385	75,8	
Escolaridade materna (anos)	5246		<0,001
0	134	76,1	
1 a 4	1338	80,9	
5 a 8	2424	83,5	
≥ 9	1350	77,2	
Peso ao nascer (g)	5232		0,008
< 2500	510	85,3	
2500 a 3499	3361	79,9	
≥ 3500	1361	82,0	
Idade gestacional (semanas)	5193		0,093
< 37	611	83,5	
≥ 37	4582	80,6	
Peso/comprimento (escore z)	4947		0,934
< -2	179	81,6	
Entre -2 e +2	4572	80,6	
> +2	196	80,1	
Comprimento/idade (escore z)	5118		0,286
< -2	551	83,3	
Entre -2 e +2	4509	80,6	
> +2	58	82,8	
Peso/idade (escore z)	5189		0,002
< -2	448	86,2	
Entre -2 e +2	4679	80,4	
> +2	62	90,3	
Total	5249	81,1	-

* Aqueles que haviam morrido foram considerados como sendo encontrados (n=147)

** Teste qui-quadrado.

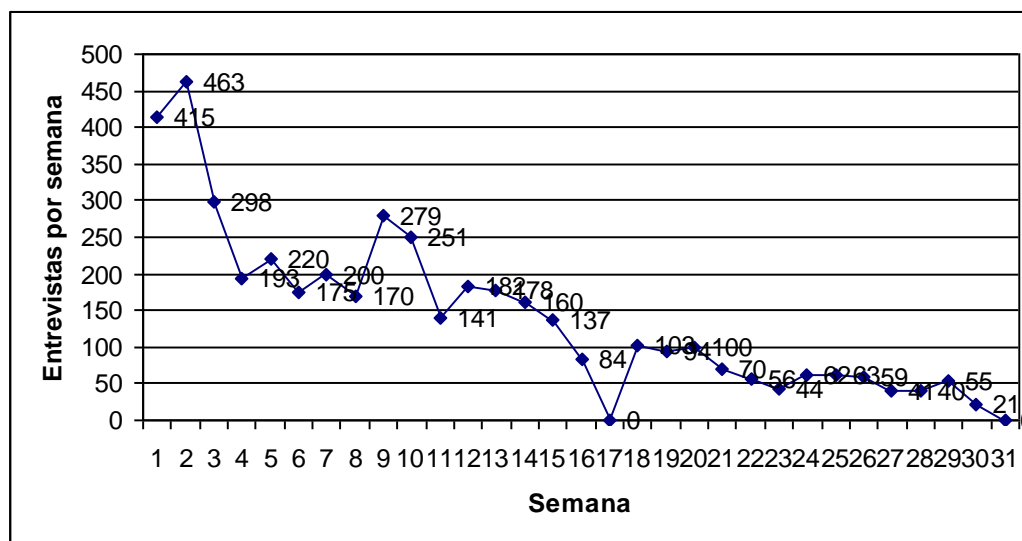
Percentuais de localização, perdas e recusas

Das 5249 crianças nascidas vivas em 1993, 148 foram detectadas como óbitos (até dezembro de 2008). Dentre os 5108 restantes, 4325 foram entrevistados, as quais, somadas aos óbitos, representam um percentual de acompanhamento de 85,2%. A seguir são especificados alguns detalhes sobre o número de indivíduos que foram localizados e medidos:

- Em 24 casos foi entrevistada somente a mãe e em 5 casos apenas o adolescente, mas foi decidido que ambos entram como localizados (total=4349)
 - o De los indivíduos entrevistados 133 não moravam mais em Pelotas, sendo que 51 dessas entrevistas foram realizadas por telefone.
- Foram medidos 4.110 adolescentes (94,5% dos entrevistados)
 - o Destes, 3818 (93%) foram medidos na central de medidas e 292 (7%) foram medidos no domicílio.
 - ☐ 4103 foram medidos, e o jovem e a mãe entrevistados
 - ☐ 4 foram medidos e apenas a mãe foi entrevistada
 - ☐ 3 foram medidos e apenas o jovem foi entrevistado
 - ☐ No final, todos são considerados como medidos (N=4110)
 - o 93 se recusaram a realizar as medidas
- A idade média foi de 14,7 anos (amplitude: 14,0 a 15,5), sendo que 51% dos entrevistados foram do sexo feminino
- Foi reaplicado um questionário resumido a 30% dos adolescentes (20% por telefone e 10% no domicílio)

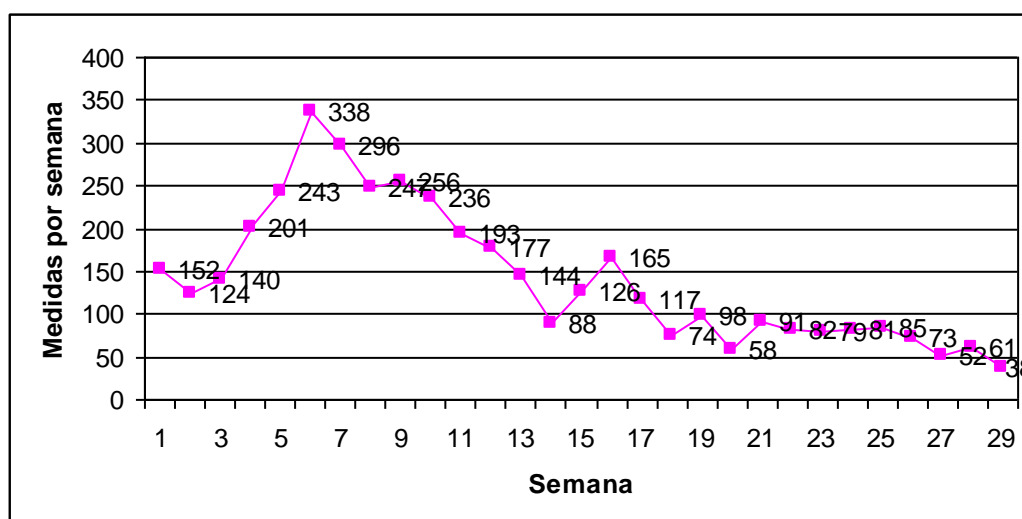
Um panorama geral do andamento da Coorte 93 – Acompanhamento 2008

1 - Número de entrevistas por semana

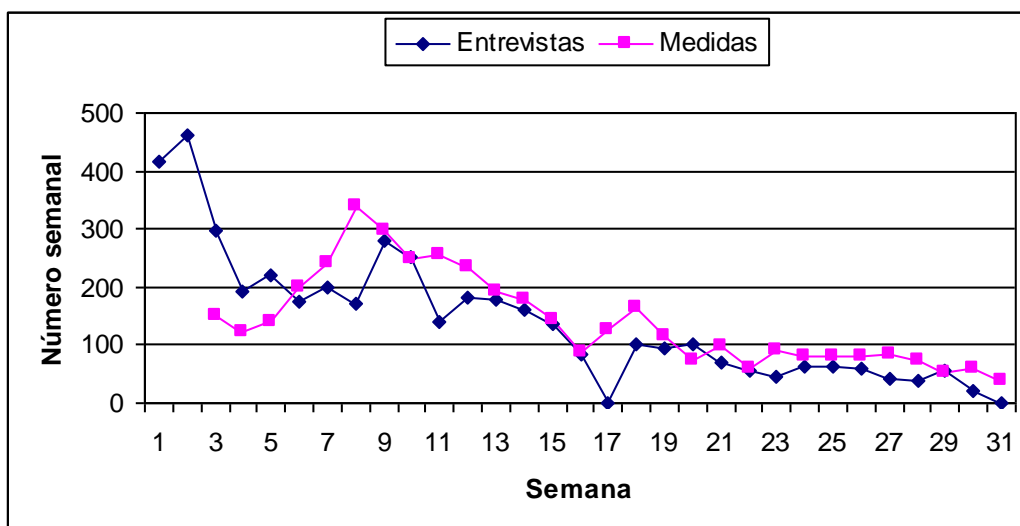


Na semana 17 não foram entregues questionários para as entrevistadoras. Foi realizada a retirada de todos os questionários do campo a fim de reorganizar as etiquetas e atualizar os endereços confirmados dos adolescentes e atualizar o banco de dados de controle de entrevistas. Esta estratégia rendeu nas próximas 3 semanas um número bom de entrevistas feitas, como mostrado no gráfico.

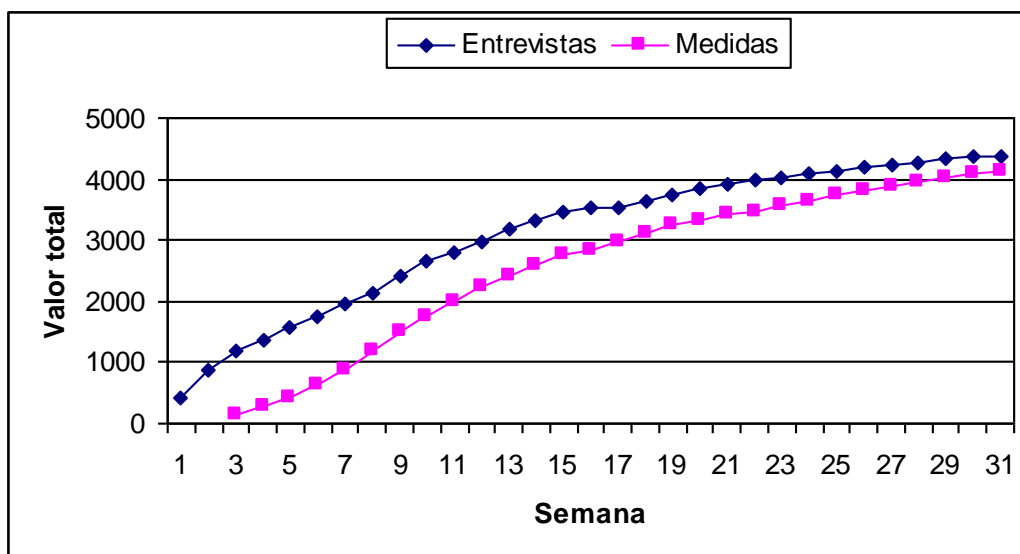
2 – Número de medidas por semana



3 – Entrevistas x medidas (semanal)



4 – Entrevistas x medidas (cumulativo)



16. Sugestões para o próximo acompanhamento

* Entregar aos pais o resultado daqueles exames que são passíveis de serem entregues na hora ou o mais rapidamente possível;

* Inserir no banco de atualização de endereços (anterior ao início do campo) variáveis de estratégia de busca, ou seja, por qual estratégia o adolescente foi encontrado e atualizado seu endereço (sim – não);

* Inserir variáveis de entrada e saída de questionários (anterior ao início do trabalho de campo);

* Revisões dos questionários realizadas por pessoas que estejam comprometidas com o trabalho de campo, ou seja, que estejam vinculadas de alguma forma à coorte de 93.

17. Anexos

O método de treinamento e coleta da função pulmonar e das medidas antropométricas estão anexados nas próximas páginas. A versão completa deste relatório, juntamente com os anexos mencionados acima, está disponível na página do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel (em Projetos de Pesquisa – Coorte 93 – Relatório do trabalho de campo) e pode ser acessado na íntegra pelo link http://www.epidemiologia-ufpel.org.br/projetos_de_pesquisa/coorte1993/relatorio_campo_2008.pdf

Anexos

1 - Manual da espirometria

Configuração Espirômetro ndd EasyOne Diagnostic

CONFIGURAÇÃO - configuración / configuration

AJUSTES DE TESTE – configuración test / Test settings

- PREDITO: NHANES III / consigna / predict
- AD PEDIÁ: / adic. Pedia / add pred
- SELEÇÃO VALOR: MEL. VAL / sel. Mejor / Best value
- INTERPRETAÇÃO: / interpretacion / interpretation
- IDADE PULMON: DESLIGADO / edad pulmon / lung age
- CQ AUTOMÁTICO: LIGADO / grado calidad / automat CQ
- SELEÇÃO FVC: FVC / selección / FVC selection
- UNIDADE PARA PEF: L/min / pef unit
- Corr Etnia África: 88%
- Corr Etnia Asiát: 100%
- Corr Etnia hispân: 100% / latino
- Corr Etnia Outras: 100% /
- ARMAZENAGEM: 3 MELHOR / 3 mejores

AJUSTES GERAIS – config generales

- FORMATO HORA: 24 HORAS
- FORMATO DATA: DD.MM.AAAA
- DATA:
- HORA:
- IDENT ALFAN: NÃO
- IDENT DO TÉCNICO: SIM
- VOL SERINGA: 3.0 L

- UNIDADE ALTURA: m/cm
- UNIDADE PESO: KG
- IDADE/NASC: NASCIMENTO
- CONTRASTE LCD: 50%
- IDIOMA: PORTUGUES
- ALTITUDE: 0 m
- MODO: DIAGNÓSTICO
- TEMPERATURA: °C
- UMIDADE: 70%

AJUSTES RELATÓRIO configuração impressora

- IMPRESSORA: VIA PC
- INFORMAÇÃO: 3 MELHORES
- CURVA: 3 MELHORES
- GRÁFICO: PEQUENO FV&V
- CABEÇALHO 1: COORTE NASCIMENTO PELOTAS 1993
- CABEÇALHO 2: ACOMPANHAMENTO 2008
- CABEÇALHO 3: BRASIL
- CABEÇALHO 4:

AJUSTES FÁBRICA

- Apaga as informações do aparelho.

2 - Coorte de nascimento de Pelotas 1993 – acompanhamento 2008

Treinamento medidas – espirometria

Introdução

A espirometria é um teste de função pulmonar; um exame realizado com o objetivo de avaliar a função dos pulmões. É em um aparelho chamado espirômetro que se realiza a espirometria. Através de sensores, o aparelho mede o volume e a velocidade do ar que sai dos pulmões. Os valores obtidos dependem de fatores como idade, sexo e altura do indivíduo. Existem valores considerados normais para cada um, mas dependendo da manobra executada, ou seja, dependendo da vontade do entrevistado e do técnico, mesmo pessoas com exames normais podem apresentar resultados alterados. Portanto, a qualidade das medidas – ou manobras espirométricas – depende muito, mas muito mesmo, da capacidade do técnico e da compreensão das manobras por parte do entrevistado.

Material

A espirometria será realizada em um ambiente adequado, sem janelas abertas, sem ventiladores ou correntes de ar. Abaixo listamos o conjunto de objetos necessários para realização da espirometria.

- 1- Espirômetro ndd EazyOne Modelo 2001
- 2- Unidade Base
- 3- Cabo de conexão com computador
- 4- Espirete descartável
- 5- Baterias alcalinas AA (2)
- 6- Seringa de calibração
- 7- Clipe nasal
- 8- Spray broncodilatador
- 9- Espaçador de 500 ml

Método resumido

Todos os indivíduos do estudo realizarão até 8 manobras com o objetivo de obter três provas aceitáveis com os dois melhores valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF) dentro de 150 ml. Todas as provas espirométricas serão realizadas com o sujeito sentado, com clipe nasal e bocal descartável. Os valores da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e da relação VEF1/CVF serão avaliados (este é o chamado teste pré broncodilatador). Ao término deste teste aplicar o broncodilatador (BD) inalatório (salbutamol 200 mcg), através de um espaçador de 500 ml. As mesmas manobras serão repetidas 15 minutos após a administração do medicamento broncodilatador (este é o chamado teste pós-broncodilatador)

Critérios de exclusão

Serão considerados critérios de exclusão para realização da espirometria o relato de: 1) tuberculose pulmonar em tratamento no momento, 2) internação por problemas no coração nos últimos 3 meses, 3) cirurgia torácica ou abdominal nos últimos 3 meses, 4) gestação, 5) doença do coração e 6) cirurgia nos olhos (ou descolamento de retina) nos últimos 3 meses.

Preparando o entrevistado para a realização do 1º teste ou o chamado teste pré broncodilatador (passos).

O entrevistado deve estar sentado, relaxado e, se possível, sem roupas apertadas. Explique ao entrevistado que o teste visa estabelecer a quantidade e a rapidez com que ele poderá eliminar o ar dos seus pulmões. Importante, não esqueça essa seqüência.

- 1- o entrevistado deverá respirar tão profundamente quanto possível
- 2- deverá colocar o espirete na boca apertando-o firmemente com os lábios
- 3- o entrevistado deve por o ar para fora dos pulmões com toda força e rapidez quanto possível
- 4- o entrevistado deve continuar a por o ar para fora até que todo o ar tenha sido eliminado. O técnico que dirá ao entrevistador quando pode parar o teste

5 – aplicar o broncodilatador utilizando o espaçador

6 – esperar 15 minutos e repetir o teste.

Ordem	Passos
1	Separe o material para início da espirometria
2	Identifique: espirômetro, base do espirômetro, espiretes (descartáveis), clipe nasal, spray de broncodilatador e espaçador.
3	Identifique os entrevistados (e respectivos números de identificação) que comparecerão ao Centro de Pesquisas
4	Verifique a calibração do aparelho conforme descrito abaixo
5	Chame os entrevistados para realização do teste
6	Cumprimente o entrevistado
7	Verifique se o nome do entrevistado confere com o número do questionário
8	Explique o exame e a importância da colaboração do mesmo
9	Verifique contra-indicações
10	Ligue o aparelho
11	Anote peso, altura e sexo
12	Anote os dados do paciente conforme solicitados pelo aparelho
13	Inicie o teste pré-broncodilatador (teste pré-BD)
14	Aplicação do broncodilatador com espaçador
15	15 minutos após a realização do teste pré-BD realize o teste pós-BD
16	Termine o teste após a mensagem no aparelho de teste concluído

Verificando a calibração

No início da manhã, antes de começar a realização dos exames, deve-se verificar a calibração do espirômetro. Será verificada com uma seringa de 3 litros. Serão necessários um aparelho de espirometria, um espirete, um adaptador de calibração e uma bomba de calibração.

1. Ligue o aparelho na tecla ON/LIGAR

2. Escolha o item CALIBRAÇÃO
3. Conecte o espirômetro utilizando o adaptador de calibração. Certifique-se de que o pistão esteja totalmente retraído e na posição parada
4. Aperte a tecla ENTER/ENTRAR
5. Aguarde até que a linha de base tenha sido ajustada e seja emitido um sinal audível
6. Execute um curso inspiratório completo da bomba, seguido de um curso expiratório também completo, a uma velocidade moderada
7. Após a realização desse procedimento, você verá a frase “PRECISÃO CONFIRMADA” no topo da tela; abaixo da mesma, o desvio percentual e a velocidade média do fluxo do curso da bomba.

Se você não atingir uma precisão de $\pm 3\%$, entre em contato com o doutorando Ricardo Noal. Se após repetir a calibração, a precisão permanecer maior do que 3%, troque o espirômetro. Não esqueça de testar a calibração no novo aparelho.

Método detalhado de realização da espirometria

Ligando o aparelho

- Aperte a tecla ON/OFF por 2-3 segundos
- No menu principal escolha o item REALIZAR TESTE
- Selecione o item NOVO apertando a tecla ENTRAR/ENTER

Digitando dados do entrevistado

- Digite os dados do entrevistado linha a linha conforme solicitado pelo aparelho

Iniciar o teste

- Selecione a opção SELEÇÃO DE TESTE
- Escolha o teste CVF e confirme com ENTRAR/ENTER

Colocar o espirômetro no aparelho

- Na frente do entrevistado, retire o espirete do saco protetor
- Coloque o espirete no aparelho, certificando-se que a seta do aparelho esteja alinhada com a seta do espirete.

Explicando novamente o teste ao entrevistado

- Mais uma vez, sumariamente explique o teste ao entrevistado, salientando a importância da colaboração do mesmo para obtenção de um teste adequado
- Quando o entrevistado estiver pronto, aperte ENTRAR/ENTER. Com isso, vocês passam a ouvir o zumbido do sensor

Evite fluxo de ar através do espirete

- O aparelho estará avisando para evitar entrada de ar no espirete, já que nesse momento ele está ajustando a linha de base
- Bloqueie o espirete com a palma da mão, com a finalidade de assegurar que a linha de base esteja ajustada precisamente
- Um sinal audível irá soar quando a linha de base houver sido ajustada
- Você irá ver o aviso de SOPRAR na tela do aparelho, nesse momento ele estará pronto para iniciar o teste

Entregue o aparelho nas mãos do entrevistado

- Relembrando: entrevistado sentado, relaxado, roupas confortáveis, ambiente tranquilo, técnica do teste explicada e fatores de exclusão não presentes
- Coloque o clipe nasal no entrevistado
- Entregue o aparelho para o entrevistado
- Peça que inspire profundamente, o mais profundamente possível. Observe a manobra inspiratória, caso julgue-a não adequada, peça que repita a inspiração
- Peça que inspire profundamente, insira o espirete corretamente em sua boca e peça para ele assoprar o mais rapidamente possível, continuando a assoprar até que todo o ar tenha sido eliminado. Procure estimular o sopro pelo menos até que um sinal seja ouvido (vá dizendo ao entrevistado: CONTINUA,,,,.CONTINUA...NAO PARE..)

- Após a manobra, olhe a tela do aparelho; aparecerá uma mensagem indicando a avaliação do teste. Pelo menos 3 procedimentos aceitáveis devem ser realizados antes de surgir a mensagem “SESSÃO CONCLUÍDA”.

Verificando a qualidade do teste

- Após a realização de cada manobra, o aparelho avalia a qualidade do teste.
- A qualidade do teste depende da cooperação do entrevistado, que por sua vez, depende das instruções recebidas do técnico.
- Uma mensagem na tela graduará o teste da A a F, após cada manobra.
- Todas as espirometrias realizadas serão avaliadas, o nome da técnica que realizou o exame será registrado. As técnicas receberão uma avaliação semanal da qualidade das espirometrias realizadas.
- O próprio aparelho fornece o diagnóstico do problema. Observe os avisos encontrados na tela e as orientações para cada caso.

ANEXO

1 - CONHECENDO AS FUNÇÕES DAS TECLAS DO ESPIRÔMETRO

Na tabela abaixo estão as funções básicas de cada tecla do espirômetro.

Tecla	Função
ON/OFF (LIGA/DESLIGA)	Esta tecla liga ou desliga o espirômetro. Mantenha a tecla pressionada por pelo menos 2 segundo até ouvir um sinal sonoro
(ENTER)	Esta tecla confirma a entrada ou seleção de dados levando-o para o próximo campo
(<)	Apaga o último caractere digitado Rola para a esquerda ou Rola para cima
(>)	Rola para direita ou Rola para baixo

(0, ESC)

Aperte brevemente para inserir (0)

Mantenha a tecla pressionada por mais tempo (pelo menos 1 segundo) a fim de retornar ao campo anterior com (ESC) ou anular a operação

Aperte a tecla brevemente duas vezes a fim de digitar um espaço em branco (a função da tecla opera apenas se letras puderem ser digitadas)

(2,abc)

Aperte brevemente a tecla a fim de digitar "2"

Aperte brevemente a fim de digitar "A" (A função da tecla opera apenas se letras puderem ser digitadas)

Para selecionar as próximas letras pressione seguidamente, as letras rolarão primeiramente para as letras de caixa alta, depois para o número e então para as letras de caixa baixa

SOLUÇÕES PARA MELHORAR A QUALIDADE DOS TESTES

AVISO	REFERE-SE À...	COMO MELHORAR...
NÃO HESITE... Don't	Qualidade do teste	O entrevistado deve eliminar um sopro sem pausas
SOPRE MAIS RÁPIDO... Blow faster	...qualidade do teste	O entrevistado deve soprar de forma mais explosiva e firme... tão rapidamente quanto possível
SOPRE MAIS TEMPO... Blow longer	...qualidade do teste	O entrevistado interrompeu a expiração cedo demais. Ele deve exalar ainda mais e pressionar tanto ar quanto possível para fora de seus pulmões
BOM ESFORÇO. REALIZE O PRÓXIMO... Good effort do next	...qualidade do teste	Bom teste. Com mais 1 ou 2 desses o procedimento estará concluído.
SOPRE COM MAIS FORÇA...	...capacidade de reprodução procedimentos: PEF não reprodutível	O teste difere bastante dos testes anteriores. O entrevistado ainda não pode soprar com mais firmeza e atingir um pico de fluxo maior
RESPIRAÇÃO PROFUNDA... Deep breath	...capacidade de reprodução procedimentos CVF ou VEF1 não reprodutíveis	O teste difere bastante dos testes anteriores. O entrevistado pode inalar (encher mais ainda os pulmões) mais profundamente para assim eliminar mais ar
SESSÃO CONCLUÍDA Session concluded		O teste está concluído. O número de adequado de bons procedimentos foi realizado. No máximo 8 manobras deverão ser realizadas.

Telas do Espirômetro

1 - Apertar a tecla ON/OFF por 2 segundos

2 - Tela inicial **(01)**

P	Realizar Teste
R	Ver Resultados
I	Imprimir Resultado
N	Configuração
C	Editar Dados Teste

3 – Selecionar Realizar teste

P	Realizar Teste
R	Ver Resultados
I	Imprimir Resultado
N	Configuração
C	Editar Dados Teste

4 – Apertar a tecla ENTER

5 – Nova tela **(02)**

SELECIONAR TESTE		
Voltar o anterior ou realizar novo teste		
NOVO	EXIST.	RÁPIDO

6 – Selecionar NOVO e apertar a tecla ENTER

7 – Nova tela **(03)**

ADMITIR DADOS DO PAC
Identidade:
Nome:

Nascimento:	__'__'----
Altura:	0 cm
Peso:	Kg
Étnico:	CAUCASIANO
Sexo:	MASCULINO

8 – Escrever o número do questionário do adolescente no espaço identidade, após terminar apertar ENTER.

9- Cursor aparecerá no espaço “Nome” Escrever o nome do adolescente e apertar ENTER

10 – Os demais espaços serão: altura em centímetros, Peso em quilogramas.

11- Espaço “ETNICO”: aperte a tecla “>” para rolar as opções. Selecione “CAUCASIANO” se for branco e “AFRICANO” se for preto.

12 – Espaço “Sexo”: se masculino aperte ENTER, se feminino aperte “>” e selecione “FEMININO”.

13 – Continuação da tela **(03)**

ADMITIR DADOS DO PAC
Continuação da tela (03)
Sexo: MASCULINO (>)
Fumante: NÃO (>)
Asma: NÃO
Ident. Técnico:

14 – Fumante: NÃO

LEMBRETE: Para corrigir o que foi escrito:

No mesmo espaço, aperte tecla (<). Se resolveste alterar o que escreveste na opção anterior.

P. EX: sexo feminino, ao invés de masculino, aperte a tecla (ESC) por uns 2 segundos, o cursor retornará ao espaço “sexo”

15 – No espaço Asma: colocar NÃO

16 – No espaço técnico: coloque as iniciais do seu nome.

17 – Tela **04** – Teste espirometria

T	FVC (expiratório)
E	FVL (In-Expiratório)
S	SVC
T	MVV
E	

18 – Selecione a opção FVC (Expiratório) apertando a tecla ENTER.

19 – Tela **05** – Ajuste da linha de base

AJUSTE DA LINHA DE BASE
Obstruir o Espirete até estar pronta para parar de soprar

20 – Obstrua a ponta do Espirete até que o entrevistado esteja pronto para soprar.

21- Explique ao entrevistado os passos do teste novamente. Revisando:

A- INSPIRAÇÃO PROFUNDA

B- COLOCA O ESPIRETE NA BOCA

C- ASSOPRAR COM FORÇA E PROFUNDAMENTE (BEM COMPRIDO) ATÉ OUVIR UM SINAL

22 – Repita o teste até obter “SESSÃO CONCLUÌDA”.

23 – Tela **06** – Qualidade da sessão.

Qualidade sessão A
ADIC. IMPR DADOS PÓS

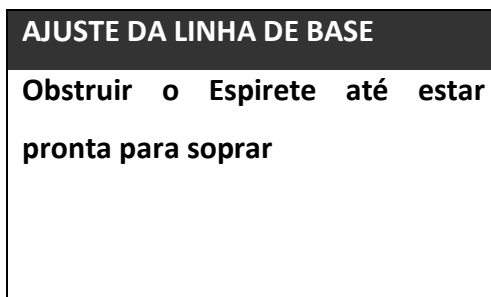
24 – Selecione a opção: “PÓS”

25 – Aplique o broncodilatador inalatório conforme orientado. Use o Spray de Salbutamol e o espaçador. Aplique 1 jato e após outro jato.

26 – aguarde 15 minutos.

27- Nesse intervalo o entrevistado terminará de realizar as outras medidas.

28 – Tela 05 – ajuste da linha de base



29 – Oriente o entrevistado para a realização do teste pós-broncodilatador.

30 – Mesmos cuidados dos passos 20 a 23.

31- Não esqueça de agradecer a participação do entrevistado.

Como continuar testes anteriores?

- **Tela inicial:** realizar teste
- **Tela selecionar teste:** aperte no EXIST.
- **Tela procura teste:** selecione procurar identidade
- Digite o número do adolescente (_ _ _ _)
- Aparecerá uma tela com o teste anterior
- Novamente ENTER
- Aparecerá uma tela **Selecionar teste**
- Aperte (ENTER) no ADICIONAR
- Continue a espirometria conforme anteriormente

Dúvidas: Entrar em contato com Ricardo Noal

2 - Manual das medidas antropométricas

Coorte de nascimentos de Pelotas 1993 – acompanhamento 2008

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

1. PESO:

O adolescente deve estar vestido com o mínimo de roupas. A balança deve ser posicionada em piso plano, firme e em lugar suficientemente iluminado.

1. Zerar a balança diariamente antes do início do trabalho e sempre que movimentá-la.
2. O adolescente deve subir calmamente sobre a plataforma da balança, posicionando-se bem ao centro.
3. Fazer a leitura do peso em com uma casa décima. Ex. 22,0 kg, 22,2 kg ou 22,5 kg.
4. Registrar imediatamente o valor do peso no formulário.

2. ALTURA:

Retirar sapatos, meias e roupas volumosas. Retirar também touca ou adornos da cabeça.

1. Posicionar o estadiômetro junto da parede com rodapé.
2. Solicitar que o adolescente posicione-se de costas para o estadiômetro, com os pés paralelos e os tornozelos unidos.
3. Assegurar-se que as nádegas e as costas estejam tocando no aparelho e, os braços estejam caídos ao longo do corpo.
4. Com a mão sob o queixo do adolescente, posicionar sua cabeça de forma que a parte exterior da órbita ocular esteja no mesmo plano do orifício do ouvido.

5. Baixar lentamente a haste móvel do aparelho até tocar o topo da cabeça em sua parte média, sem empurrar a cabeça para baixo.
6. Segurar firmemente a haste móvel do aparelho enquanto o adolescente afasta-se do estadiômetro.
7. Fazer a leitura da altura em centímetros, com uma casa decimal. Por exemplo: 95,3 cm, 124,7 cm ou 123,0 cm.
8. Registrar imediatamente a medida no questionário.

3. CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA:

A medida NÃO deve ser feita sobre a roupa.

1. O jovem deve ficar em pé com os braços relaxados ao lado do corpo e os pés juntos.
2. A fita é colocada no plano horizontal ao nível da cintura natural, parte mais estreita do tronco.
3. O ponto inicial da fita (ponto zero) deve estar acima do valor medido.
4. Se houver dificuldade para identificar a parte mais estreita da cintura (especialmente em pessoas obesas), a circunferência deve ser medida no plano horizontal no ponto identificado entre a última costela e a crista ilíaca.
5. A medida deve ser tomada ao final de uma expiração normal, sem comprimir a pele.
6. Deve ser registrada com precisão de 0,1 cm. Por exemplo: 97,3 ou 97,0 cm

4. PREGAS CUTÂNEAS:

**As medidas de pregas cutâneas serão tomadas no lado ESQUERDO.
TOMAR CUIDADO PARA QUE O ADOLESCENTE NÃO SE MOVA BRUSCAMENTE,
ENQUANTO A MEDIDA ESTIVER SENDO TOMADA, POIS DOERÁ.**

4.1. Prega Cutânea Tricipital

Marcar o ponto a ser medido:

1. O braço deve estar dobrado, com o cotovelo formando um ângulo reto (90°).
2. Localizar o acrômio (extremo superior do braço) e o olecrano (extremo inferior do cotovelo).
3. Colocar a fita métrica no extremo superior e levá-la até ao extremo inferior. Dividir esta distância por dois e, com uma caneta, marcar este ponto do braço (ponto médio).
4. Estender o braço do adolescente, desfazendo o ângulo reto do cotovelo.

A medida é tomada na altura do ponto médio do braço esquerdo.

1. A medida é feita usando os dedos polegar e indicador da mão esquerda, para elevar uma dobra de tecido adiposo subcutâneo, **aproximadamente 1 cm** acima do ponto sobre o qual o plicômetro deverá ser aplicado. **A distância vertical entre os dedos e o ponto da medida é necessária para que a pressão dos dedos não interfira no valor da medida.**
2. A antropometrista deve posicionar-se **POR TRÁS (NAS COSTAS) DO ADOLESCENTE.**
3. Com o braço esquerdo dobrado em ângulo reto (90°), a antropometrista, usando o polegar e o dedo indicador da mão esquerda, palpa os epicondiles médio e lateral e desliza os dedos médio e polegar para cima, até que eles **atinjam aproximadamente 1 cm** acima do ponto médio marcado.
4. Uma prega de tecido é levantada firmemente entre os dedos polegar e indicador. A quantidade de tecido levantada deve ser suficiente para formar uma prega de lados paralelos e separar o tecido subcutâneo da camada muscular interna.
5. O adolescente deve **relaxar o braço** de modo que o músculo seja liberado da prega cutânea.
6. O plicômetro, mantido na mão direita, é aplicado sobre a prega cutânea levantada, abaixo dos dedos, sobre o ponto médio marcado.

7. A antropometrista mantém a prega com os dedos polegar e indicador, e libera totalmente a pressão do plicômetro sobre a prega cutânea. A leitura deverá ser feita em um intervalo equivalente a enunciar 1000, 2000, 3000, 4000.
8. Registrar o valor da primeira medida no questionário, até a última unidade completa.
9. Relaxar a prega, esperar cerca de 15 segundos e repetir a medida no mesmo ponto.
10. Registrar o valor da segunda medida no questionário, até a última unidade completa.
11. Relaxar a prega, esperar cerca de 15 segundos e repetir a medida no mesmo ponto.
12. Registrar o valor da terceira medida no questionário, até a última unidade completa.

4.2. Prega Cutânea Subescapular:

O ponto a ser medido localiza-se imediatamente abaixo do ângulo inferior da escápula (lado esquerdo);

Para localizar o ponto, palpar a escápula correndo os dedos para baixo e lateralmente à coluna vertebral até que o ângulo mais inferior da escápula seja identificado. A movimentação do braço ajuda a localização. Marcar este ponto com a caneta.

1. Afastar levemente o braço esquerdo, do tronco, para liberar o ponto a ser medido.
2. Levantar uma prega de pele com os dedos polegar e indicador, aproximadamente, 1 cm acima e lateralmente ao ponto anteriormente marcado.
3. Aplicar as hastes do plicômetro sobre a marca, mantendo a prega cutânea segura pelo polegar e indicador. A leitura deverá ser feita em um intervalo equivalente a enunciar 1000, 2000, 3000, 4000.
4. Registrar o valor da primeira medida no questionário, até a última unidade completa.

5. Relaxar a prega, esperar cerca de 15 segundos e repetir a medida no mesmo ponto.
6. Registrar o valor da segunda medida no questionário, até a última unidade completa.
7. Relaxar a prega, esperar cerca de 15 segundos e repetir a medida no mesmo ponto.
8. Registrar o valor da terceira medida no questionário, até a última unidade completa.

Peso: O adolescente deve ser pesado com o mínimo possível de roupas. Descrever detalhadamente as roupas usadas durante a pesagem. Procurar na tabela o peso das roupas dos adolescentes. Somar os pesos de todas as roupas usadas e transcrever para o 'espaço' correspondente no questionário (peso das roupas ____ ____ ____). Por exemplo, se estava usando uma bermuda de brim, uma camiseta, meia e cueca: 290g + 220g + 35g + 40g = 585g. Anotar no questionário 585g. A soma dos pesos das roupas (ver tabela abaixo) deve ser feita após o término da entrevista.

Tabela com os pesos das roupas:

Roupa	Peso
Calça de brim	620g
Calça de sarja	320g
Calça de tadel	230g
Bermuda de brim	290g
Bermuda de sarja	140g
Bermuda de tadel	130g
Calça de abrigo (moletom)	320g
Casaco de moletom sem capuz	360g
Casaco de moletom com capuz	430g
Moletom sem capuz	280g
Moletom com capuz	300g
Blusão de lã	340g

Camiseta de manga comprida	220g
Camiseta de interior de manga comprida	160g
Camiseta de manga curta	190g
Soquete	35g
Meia de futebol	80g
Cuecas	40g
Calcinhas	25g

Cuidar dos equipamentos para que não caiam no chão ou fiquem à mão de adolescentes menores. Lembre sempre que são equipamento de precisão e por isso, devem ser manuseados com o máximo de cuidado para não se descalibrarem

Artigos

Artigo 1 – artigo de revisão

Aceito para publicação dia 8 de fevereiro de 2010

Publicado na revista Obesity reviews (2011) 12, 93–104.

Obesity Comorbidities

Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review

R. B. Noal, A. M. B. Menezes, S. E. C. Macedo and S. C. Dumith

Epidemiology Postgraduate Program, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

Received 12 September 2009; revised 3 February 2010; accepted 8 February 2010

Address for correspondence: RB Noal, Epidemiology Postgraduate Program, Federal University of Pelotas, Rua Marechal Deodoro 1160, 3° piso, 96020-220, Pelotas, Brazil.
E-mail: ricardonoyal@yahoo.com.br

Summary

Asthma and obesity, both of which are considered global health issues, affect approximately 300 million individuals worldwide. The observation that asthma and obesity tend to increase in parallel may indicate a potential link between these two conditions. The aim of this systematic review of the literature was to investigate the relationship between childhood nutritional status and incidence or persistence of asthma during adolescence. The principal eligibility criteria for selection of articles were including longitudinal analysis, and which measured of exposure during childhood or adolescence and outcome during adolescence. The systematic search initially returned 1563 unique articles. After inspection of titles and reading the abstracts of these articles, we chose 27 for full reading. Of these, 10 were selected to be included in the present review. Of the 10 selected studies, eight showed positive associations between overweight/obesity and asthma. Of these, two were independent of sex, three were found only among men and another three only among women. The present study shows strong evidence that, although the role of sex is not clear, obesity precedes, and is associated with, the persistence and intensity of symptoms of asthma.

Keywords: Asthma, body mass index, epidemiology, systematic review.

obesity reviews (2011) **12**, 93–104

Introduction

Both incidence and prevalence of asthma symptoms remain high in the Western world (1). The recent demographic transition has led to a rapid increase in body mass index (BMI), especially among the younger population (2). Asthma and obesity, both of which are considered global health issues, affect approximately 300 million individuals worldwide (3,4). Different factors, both individual – genetic predisposition, allergy, sex and age – and environmental – presence of allergens, smoking and pollution – can influence the risk of development and exacerbation of asthma. For at least 20 years, there has been a growing interest in the potential association between obesity and asthma symptoms. The observation that asthma and

obesity tend to increase in parallel may indicate a potential link between these two conditions (5,6).

Meta-analysis studies have found an association between developing obesity (or changes in nutritional status) and risk of asthma in childhood and adulthood (7,8). However, there is no systematic review so far that has focused on the adolescence period. Asthma has been estimated to disappear in 30–50% of children during puberty, but frequently reappears in adult life. The reasons to develop or to persist with asthma during adolescence may be related to nutritional status change throughout childhood and early adolescence.

The aim of this review was to investigate the relationship between childhood nutritional status and incidence or persistence of asthma during adolescence. Given the diversity

of the articles on this subject, which excluded the possibility of a meta-analysis, we decided to carry out a systematic review of the literature.

Methods

The literature search, concluded in January 2009, was carried out using the MEDLINE (PubMed), Web of Science, Biomed and Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) databases. We created four groups of keywords, using as connectors 'OR' and 'AND' within each group and between groups, respectively. Because of the absence of a gold standard for the definition of asthma we used the following keywords: 'asthma', 'wheezing', 'respiratory symptoms', 'atopy', 'lung function', 'airway hyperresponsiveness', 'AHR' and 'bronchial challenge' (first group); for the explanatory variable, the second group comprised the terms 'obese', 'obesity', 'fat', 'fatness', 'adiposity', 'body fat', 'body composition', 'body weight', 'weight gain', 'overweight', 'weight loss', 'body mass index' and 'BMI.' The third group of keywords was used to restrict study design to 'cohort', 'prospective', 'longitudinal', 'follow-up', 'trial', 'experimental', 'intervention', 'experimental design', 'incidence' or 'case-control' and the fourth restricted age to 'child', 'children', 'adolescence', 'adolescent', 'teenage', 'teenager', 'youth' or 'young'. The bibliographic references of all selected articles were also searched, even if they had not been identified by the database search.

Eligibility criteria for selection of articles were: studies in human beings, with no restriction as to date, published in Portuguese, Spanish or English, including longitudinal analysis, and which measured of exposure during childhood or adolescence and outcome during adolescence (10–19 years). Studies that investigated exclusively the association between birth weight and asthma or respiratory problems were excluded, given that this relationship has already been well established and is not part of the aims of the present work.

The methodological quality of the articles included in this review was measured using the Downs and Black criteria (9). This score, designed specifically for intervention studies, is composed of 26 questions divided into five groups, which address issues of presentation, external validity, bias, confounding and study power. This score was later adapted for use in observational studies by the exclusion of certain items (10). The adapted quality score can range from 0 (lowest) to 24 (highest).

Results

The systematic search (Fig. 1) initially returned 1563 unique articles. After inspection of titles, we selected 113 articles for further analysis. After reading the abstracts

of these articles, we chose 27 for full reading. Of these, 10 were selected to be included in the present review (5,11–19).

Table 1 presents a synthesis of these 10 articles. All those that fulfilled the eligibility criteria were published since 2001 and were carried out in developing countries: five in North America (12,14–17), one in Oceania (19) and four in Europe (5,11,13,18). Sample size ranged from 74 (13) to 9828 (15) subjects, and was smaller than 1000 in only two studies (13,18). Follow-up ranged from 4 (5,11,14,16) to 14 years (12).

The quality scores attributed to these studies ranged from 15 to 22 points, with a mean of 19.4 points. There were no differences in terms of quality between studies that did and did not show an association between obesity and asthma. The scores of the eight articles showing positive associations ranged from 15 to 22, with a mean of 19.6 points (5,11,12,14–17,19). The two studies that did not show positive associations scored 18 and 19 points (13,18).

Outcome measure – asthma/wheezing/pulmonary function

The articles included in this review used several different methods to define outcome. Castro-Rodriguez *et al.* (17) and Guerra *et al.* (14), in the Tucson Children's Respiratory Study, studied subjects 6–16 years of age. According to time of onset of puberty, investigated at 13 and 16 years based on sexual development as reported by parents, the authors defined the pre-pubertal and post-pubertal periods. Children who did not report wheezing during either period were classified as 'no wheezing', whereas those who reported wheezing in the post-pubertal period only were classified as 'incident wheezing'. Children who reported pre-pubertal wheezing were classified into two groups: infrequent wheezing (less than three wheezing episodes per year without medical diagnosis of asthma) and asthma (more than three episodes per year or medically diagnosed asthma). In addition, based on symptoms reported in puberty, these two latter groups were classified as 'unremitting' (any episode of wheezing after puberty) and 'remitting' asthma (absence of wheezing after puberty). Chinn and Rona (5) defined asthma as presence of at least one episode of wheezing in the last year, whereas Mamun *et al.* (19) used a recall period of 6 months. Definitions most frequently employed were reported wheezing in the last 12 months (11,13,18), a validated questionnaire from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (20), and medical diagnosis of asthma (11,15,16). Mannino *et al.* (12) considered as with incident asthma only participants whose condition led to limitation of physical activity or to need for medication or frequent medical care. Eneli *et al.* (18), although using the ISAAC instrument, defined their outcome – airway hyperrespon-

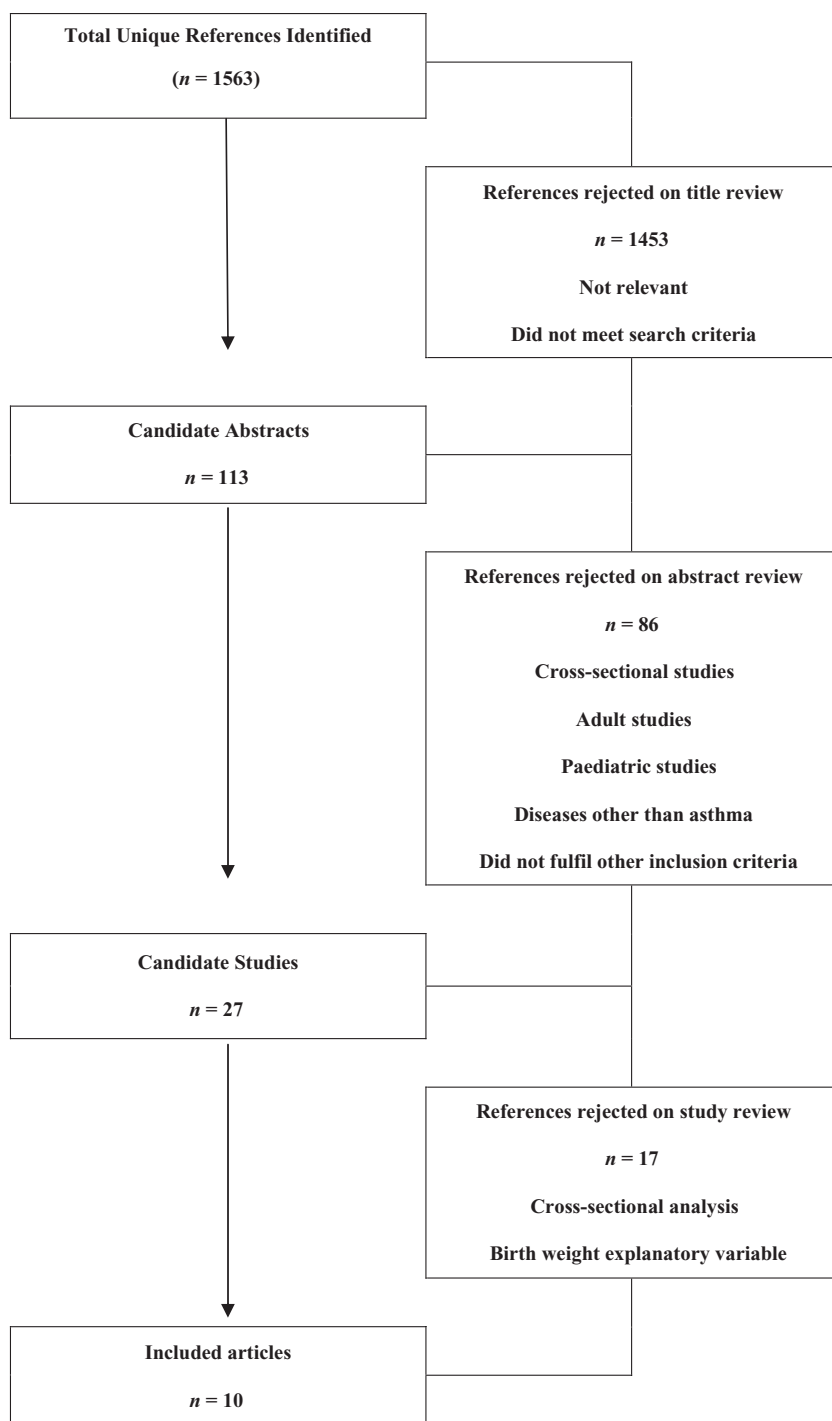


Figure 1 Results of systematic literature search.

siveness (AHR) – as a reduction of at least 15% in forced expiratory volume 1 s after bronchoprovocation.

Measurement of exposure

With the exception of the study by Mai *et al.* (13), which used the standard deviation of weight at 6 and 18 months, in the remaining studies, nutritional status was evaluated

using the BMI. This index was calculated based on measurements of weight and height – weight in kilograms divided by the square of height in centimetres. However, different methods were used to categorize this measure in the different studies, from quintiles and Z-scores to relationship to reference curves specific for sex and age. Castro-Rodriguez *et al.* (17) and Guerra *et al.* (14) classified participants, using the BMI curves proposed by Rosner

Table 1 Synthesis of the 10 articles selected

Study [ref] (year) (country)	Sample size	Follow-up (years)	Definition of the exposure	Definition of the outcome	Main results	Confounding	Main adjusted results
Chim and Rona (2001) (5) (UK)	8983 4474 (M) 4509 (F)	4 6–10 years	BMI SDS (22)	Asthma	OR (95% CI) for asthma in:	–	–
			Underweight <20	Ever wheeze	Obese		
			Overweight 25–30	Persistent wheeze	(M): 4.74 (2.23–10.0) (F): 4.09 (1.4–11.93) Overweight (M): 1.25 (0.78–2.00) (F): 1.46 (0.81–11.67)		
Guerra et al. (2004) (14) (USA)	1246	4	BMI (17, 21)	Wheeze in the last year	–	Model 1: sex, age at onset of puberty and wheezing in the pre-pubertal period. Model 2: model 1 plus active sinusitis before puberty and skin tests at 11 years	OR for overweight or obesity at 11 years and persistent wheeze after puberty Model 1 subject with: Infrequent pre-pubertal: 5.19 (1.58–17.1) Asthma no pre-pubertal: 8.93 (1.70–46.8) Model 2 subjects with: Infrequent pre-pubertal: 2.80 (P = 0.007) Asthma no pre-pubertal: 1.87 (P = 0.01)
		6–16 years	<85th non-overweight ≥85th and <95th overweight ≥95th obese (12, 14)				
Gilliland et al. (2003) (16) (USA)	3792 1799 (M) 1993 (F)	4	BMI CDC growth charts (22)	New physician diagnosis of asthma	Crude rate asthma incidence (per 1000 person year) by BMI category:	Age, community, race, wheeze, allergy	RR of new-onset asthma by percentile of weight status: (M) Overweight: 2.06 (1.33–3.18) Obese: 2.29 (1.35–3.88) (F) Overweight: 1.25 (0.83–1.88) Obese: 1.10 (0.60–2.05)
			>85th overweight		≤25/25.1–50/50.1–75/75.1–85/85.1–95/95		
			>95th obese		(M): 22.6/15.7/21.5/20.9/25.2/36.6 (F): 26.1/26.0/26.2/20.4/34.5/25.6		
Mammino et al. (2006) (12) (USA)	4393	14 2–16 years	BMI (NCHS) (22)	Incident asthma	Incidence rate (per 1000 person year)	Race, sex, prenatal maternal smoking history, poverty status, birth weight	HR(95% CI) asthma in BMI categories ≥85th 1. at age 2–3 years (M): 1.6 (1.1–2.4); (F): 0.8 (0.5–1.4) 2. at age 4–5 years (M): 1.4 (0.9–2.5); (F): 2.3 (1.2–4.4) HR asthma in BMI categories always ≥85th (M): 2.4 (1.4–4.4); (F): 1.5 (0.7–2.9)
			Percentile	Parent report of asthma that limited their activity or required the use of medication or frequent attention from a doctor	(M): 9.5 (F): 6.8 (<25th): 6.4 (≥85th): 10.4 (≥85th): (M): 13.7; (F): 6.7		
			<25th/25–84th/≥85th				
			Always <25th Always ≥85th At least one time ≥85th Others				

Table 1 Continued

Study [ref] (year) (country)	Sample size	Follow-up (years)	Definition of the exposure	Definition of the outcome	Main results	Confounding	Main adjusted results
Mamun <i>et al.</i> (2007) (19) (Australia)	7223	9	BMI Z-score	At 5 years	OR BMI Z-score and asthma symptoms at 14 years BMI Z 5 years: 0.87 (0.75–1.01) Change BMI Z 5–14 years: 1.22 (1.06–1.41) (M) BMI Z 5 years: 1.14 (1.00–1.29) Change BMI Z 5–14 years: 1.07 (0.92–1.24)	Maternal age at birth, education, income, maternal smoking, birth weight and breastfeeding	OR BMI Z-score and asthma symptoms at 14 years (M) BMI Z 5 years: 0.87 (0.75–1.01) Change BMI Z 5–14 years: 1.22 (1.06–1.41) (F) BMI Z 5 years: 1.14 (1.00–1.29) Change BMI Z 5–14 years: 1.07 (0.92–1.24)
Castro-Rodriguez <i>et al.</i> (2001) (17) (USA)	1246	7	Change in Z-score of BMI Overweight or obese cole (BMI ≥85th) (25)	At 14 years 'Has your child had . . . asthma? In the last 6 months?'	– BMI Z 5 years: 1.12 (0.99–1.26) Change BMI Z 5–14 years: 1.08 (0.94–1.24)	Maternal education	OR (CI 95%) for frequent wheezing at 13 years if overweight or obese at 11 years (M): 2.7 (0.9–8.2) (F): 3.2 (1.1–8.8) OR (CI 95%) for frequent wheezing at 13 years if became overweight or obese between 6 and 11 years (M): 0.7 (0.1–6.2) (F): 4.8 (1.2–18.8)
		6–13 years	BMI (21) <85th non-overweight ≥85th and <95th overweight ≥95th obese Became overweight or obese	Infrequent wheezing Frequent wheezing Persistent wheezing Incident wheezing			

Table 1 Continued

Study [ref] (year) (country)	Sample size	Follow-up (years)	Definition of the exposure	Definition of the outcome	Main results	Confounding	Main adjusted results
Gold <i>et al.</i> (2003) (15) (USA)	9828	5	BMI Z-score quintiles (23)	Incident asthma (parent's report of doctor-diagnosed asthma)	-	Model 1: city, race, age, parental education, air conditioning, being an only child, single-parent family, maternal smoking at entry	Model 1: RR (95% CI) for asthma with persistent wheeze 1. BMI at entry (quintile) (M): Q2 (vs. Q1) 0.23 (0.23-1.0) (F): Q5 (vs. Q1) 2.24 (1.05-4.78) 2. Annual change in BMI Z-score (F): Q5 (vs. Q1) 2.20 (1.13-4.28) *Model 2 RR (95% CI) for asthma with any wheeze BMI: (M): 1.08 (0.84-1.38); (F): 1.51 (1.15-1.98) (M): 0.83 (0.66-1.06); (F): 0.66 (0.51-0.85)
Tollefsen <i>et al.</i> (2007) (11) (Norway)	2399	4	BMI overweight/obesity if BMI ≥ 25 kg m ⁻²	Current wheeze (ISAAC) Persistent wheeze	-	Self-report current smoking, environmental smoking, low physical activity	OR (95% CI) in overweight Incident current wheeze (M): 1.0 (0.5-2.0) (F): 1.1 (0.6-2.0) Persistent current wheeze (M): 1.1 (0.5-2.3) (F): 2.4 (1.3-4.6)
Mai <i>et al.</i> (2005) (13) (Sweden)	74	12	SDS of weight (25)	Current wheeze (ISAAC)	Change in SDS of weight 0-6 months 0-18 months	Overweight at 12 years and use of mechanical ventilation during the neonatal period	Change in one SDS of weight and OR of asthma at 12 years 0-6 months: 0.49 (0.23-1.02), valour $P = 0.06$ 0-18 months: 0.63 (0.31-1.26), valour $P = 0.19$
Eneli <i>et al.</i> (2006) (18) (Germany)	671	6	BMI in quintiles age 4 years	Current wheeze (ISAAC) Doctor's diagnose of asthma AHR	OR AHR at 10 years BMI quintiles at 4 years Q1→Q5 1.0/0.8/0.7/1.0/1.1 BMI Z-score quintiles at 8 years Q1→Q5 1.0/0.6/0.9/0.3/0.7	BMI, birth weight, breastfeeding, gender, height, maternal and paternal atopy and environmental smoke exposure	OR AHR to 10 years BMI quintiles at 4 years Q1→Q5 1.0/0.9/0.8/1.5/1.4 (>) BMI Z-score quintiles at 8 years Q1→Q5 1.0/0.8/1.0/0.4/0.6 (>)

AHR, airway hyperresponsiveness; BMI, body mass index; CDC, Center for Disease Control; F, female; FEV₁, forced expiratory volume 1 s; HR, Hazard ratio; ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood; M, male; NCHS, National Center for Health Statistics; OR, odds ratio; RR, relative risk; SDS, standard deviation score; WHO, World Health Organization.

et al. (21), into without overweight (under percentile 85), with overweight (percentile 85 to percentile 95) and obese (percentile 95 upwards). The growth curves proposed by the Centers for Disease Control (22–24) were used as a reference by the majority of authors included in the review (12,15,16,18). Chinn and Rona (5) used growth curves from the UK and Mamun *et al.* (19) and Tollefsen *et al.* (11) used the curves proposed by Cole *et al.* (25), as a reference for categorizing BMI.

Major findings from the selected articles

Chinn and Rona (5), evaluating subjects from the National Study of Health and Growth between 1982 and 1994, investigated whether increase in obesity among children was associated with increased occurrence of asthma. Using logistic regression analysis, the authors observed that during follow-up the yearly odds ratio (OR) for asthma remained practically unaltered after adjustment for the effect of BMI. However, longitudinal analysis showed that the OR (95% CI) for asthma at 9–10 years among children who were obese at 5–6 years, when compared with those with normal weight were 4.74 (2.23–10.09) and 4.09 (1.40–11.93) for boys and girls, respectively. In this study, overweight at 5–6 years of age was not associated with asthma at age 10 in neither boys (OR of 1.10 [0.65–1.89]) nor girls (OR of 1.50 [0.78–2.89]).

Castro-Rodriguez *et al.* (17), studying subjects from the Tucson Children's Respiratory Study, evaluated the effect of change in BMI category between 6 and 11 years, divided into two groups – change from obese to overweight or overweight to normal, and change from overweight to obese and from normal to overweight – on occurrence of frequent or infrequent wheezing at 11 and 13 years. Women who became obese or overweight showed greater prevalence of infrequent wheezing at age 11 (OR [95% CI] = 3.5 [1.3–9.9]) and of frequent wheezing at age 13 (OR = 4.8 [1.2–18.8]), when compared with those who did not change nutritional status. Furthermore, when compared with those who maintained or reduced their nutritional status between ages 6 and 11, girls who became obese or overweight showed OR for new infrequent wheezing and new frequent wheezing at age 11 and 13 years of 6.8(2.4–19.4) and 5.5(1.3–23.3), respectively, even after adjustment for maternal education, prenatal maternal smoking and ethnicity. However, no such associations were found among men.

Using subjects from the same birth cohort, Guerra *et al.* (14) investigated factors associated with persistence of asthma after puberty. In this study, the authors used a model of logistic regression to estimate the OR for persistent wheezing among obese adolescents with normal BMI. After adjustment for sex, the authors detected an OR of about 5 for adolescents with infrequent wheezing in the

pre-pubertal period. In the second model, which considered only subjects with asthma in the pre-pubertal period, obese or overweight adolescents showed an OR close to 9, even after adjustment for sex, age of onset of puberty, active sinusitis at the last completed survey before puberty, and skin test sensitization.

Tollefsen *et al.* (11), using a regression model adjusted for self-reported smoking, environmental smoking and low levels of physical activity, found that for both boys (OR [95% CI] = 1.0 [0.5–2.0]) and girls (OR = 1.1 [0.6–2.0]), overweight at the beginning of follow-up was not associated with the development of symptoms of asthma. However, overweight girls were two times more likely to still wheeze by the end of the follow-up (OR = 2.4 [1.3–4.6]).

Mannino *et al.* (12), in the National Longitudinal Survey of Youth, studied risk of developing asthma using a multivariate proportional hazard ratio (HR) model. Overall incidence of asthma was 8.2 per 1000 children per year at risk. The relationship between BMI and incident asthma differed between boys and girls. The proportion of subjects with BMI at percentile 85 or higher at the beginning of follow-up who developed asthma was 13.7 and 6.7 per thousand per year, for boys and girls, respectively. BMI percentile 85 or higher was a risk factor for incident asthma among boys at age 2 or 3 years with HR of 1.6 (95% CI 1.1–2.4), and among girls at age 4 or 5 years with HR of 2.3 (1.2–4.4). Regarding maintenance of nutritional status, these authors observed that the HR (95% CI) of developing asthma among boys and girls who remained in BMI percentile 85 or higher were 2.4 (1.4–4.4) and 1.5 (0.7–2.9), respectively.

Mamun *et al.* (19), used subjects from the Brisbane birth cohort to investigate the effect of BMI Z-score and changes in this indicator from 5 to 14 years on occurrence of asthma symptoms in the last 6 months. The authors performed multivariate analysis considering the confounder effect of mother's age at birth, schooling, income, maternal smoking, birth weight and breastfeeding. Unlike BMI Z-score at 5 years, change in BMI Z-score from 5 to 14 years showed a positive association with the development of asthma symptoms at age 14, with OR of 1.14 (1.03–1.27) and 1.13 (1.02–1.25) in crude and adjusted analysis, respectively. However, following stratification by sex, this association was significant only among boys (OR = 1.22 [1.06–1.41]), and not among girls (OR = 1.07 [0.92–1.24]).

Between 1993 and 1998, data from 3792 participants of the Children's Health Study were evaluated on a yearly basis by Gilliland *et al.* (16) in an attempt to determine the relationship between obesity and new-onset asthma. During follow-up, 288 new cases of asthma were diagnosed – a crude incidence ratio of 24.6 per thousand individuals at risk. Incidence was higher among girls (26.6) than among boys (22.6) and higher among the obese (31.4) than among the non-obese (23.9). Adjustment for ethnicity,

community, allergy and history of wheezing showed a 60% increase in relative risk (RR) of asthma among the obese when compared with the non-obese. Although the RR (95% CI) of incident asthma was 2.29 (1.35–3.88) among boys and 1.10 (0.60–2.05) among girls, this difference was not statistically significant.

Gold *et al.* (15) evaluated 9828 subjects aged 6–14 years on an annual basis for 5–7 years, totalling 43 849 subject-years under follow-up. Confounders controlled for included city, ethnicity, age, parental schooling, exposure to air conditioning, being a single child, single-parent household and maternal smoking at the beginning of the study. Girls in the highest BMI quintile, when entering the study, showed twice the risk of developing asthma with persistent or occasional wheezing than those with BMI in the lowest quintile ($P < 0.05$). Still among girls, in the model using BMI as a continuous variable, risk of asthma with persistent wheezing increased 45% for every unit increase in baseline BMI and 61% for every unit increase in annual change. Among boys, the highest (RR = 3.81 [95% CI 1.88–7.72]) and lowest (2.76 [1.34–5.67]) quintiles of BMI change showed increased risk of incident asthma with persistent wheezing when compared with those in the third quintile.

In 2005, Mai *et al.* (13), in a study evaluating the effect of rapid weight gain during early childhood, followed 74 children with very low birth weight – under 1500 g – from birth to 12 years of age. Increase in weight by one standard deviation score or more was inversely related to asthma at 12 years of age; however, this association was not statistically significant, with an adjusted OR of 0.49 (95% CI 0.23–1.02) and a P -value of 0.06. In a logistic regression analysis, the authors considered use of mechanical ventilation in the neonatal period when evaluating the relationship between changes in weight standard deviation score during early childhood and overweight at age 12. In this cross-sectional study, the authors found that the effect of overweight at 12 years remained associated with asthma even after adding the effect of weight at 6 and 18 months (OR of 15.3 [2.5–90.6] and 8.2 [1.3–48.1], respectively).

Eneli *et al.* (18) found no association between AHR at 10 years and BMI quintiles between 4 and 8 years of age in either crude or adjusted analysis. When comparing occurrence of AHR in the highest BMI quintile with that of the lowest quintile, after adjustment for sex, passive smoking, breastfeeding, birth weight and family history of atopy, the authors found an OR (95% CI) for AHR at 4 and 8 years of, 1.4 (0.5–3.6) and 0.6 (0.1–2.5), respectively.

According to Gilliland *et al.* (16), the effect of overweight was greater among non-allergic individuals (RR = 1.77; 95% CI 1.26–2.49) than among allergic individuals (RR = 1.16, 95% CI 0.63–2.15) (16). Guerra *et al.* (14), comparing groups of subjects with remitting and unremitting asthma, found that bronchial hyperresponsiveness – evaluated at age 11 by methacholine bronchopro-

vation test – was significantly associated with increased risk of persistence of wheezing after puberty, with an OR of 1.88 (1.01–1.55). According to the findings of Castro-Rodriguez *et al.* (17), girls who became obese or overweight showed greater prevalence of daily peak flow variability (23.8%) than those who did not become obese or overweight (9.0%), with an OR of 3.1 (95% CI 1.0–9.6). Likewise, the OR (95% CI) for response to albuterol among girls who became obese or overweight (occurrence = 17.4%) in relation to the reference category (occurrence = 3.6%) was 5.7 (1.6–20) (17). No association was detected between peak expiratory flow variability or response to albuterol and change in BMI among boys.

Discussion

Despite evidence that asthmatic children report lower tolerance to physical exercise (26), and that obesity may mechanically induce respiratory symptoms (27), the relationship between obesity and asthma appears to be more complex. The trend towards parallel increases in asthma and obesity may indicate a potential link between these two conditions (5). A number of hypotheses have been proposed to explain this association, including that obesity may influence the asthma phenotype through a direct mechanical effect, or through an increase in the immune response via genetic mechanisms or hormonal influences. In addition to these, environmental factors linked to obesity, such as physical activity, diet and birth weight, in combination with genetic susceptibility, may explain the increased risk of asthma (28–30). The effect of nutritional status or its alteration on the occurrence of respiratory symptoms has been studied since 1984 (31). According to Shore and Johnston (32), between 1999 and 2006, of the over 30 cross-sectional studies carried out, only three failed to detect an association between obesity and asthma in childhood (33–35).

Although with different target populations from our review, two meta-analyses of longitudinal studies suggest the existence of an association between overweight/obesity and incident asthma, especially in adulthood (7,8). Flaherman and Rutherford (8) studied the effect of birth weight and weight gain, particularly during childhood, on risk of developing asthma. When analysing four articles published up to 2004, these authors found that excess weight during school age increases by 50% the risk of developing asthma in the future (8). Working with adults, Beuther and Sutherland (7) found that, when compared with subjects with normal nutritional status, yearly incidence of asthma is 50% higher among overweight or obese subjects (overall estimated OR [95% CI] = 1.51 [1.27–1.80]) (7). The present review sought evaluating studies that have investigated the association between nutritional status change or obesity and the occurrence of asthma in adolescence.

Certain positive aspects of the present review should be highlighted. This is the first review to analyse whether nutritional status – or its change – during childhood or adolescence constitutes risk factors for development or persistence of asthma in adolescence. The literature search was carried out by two independent researchers based on a systematic review of different databases using a comprehensive list of keywords and with no limitations as to date of publication. Hill's causality criteria were enforced by excluding cross-sectional surveys and including only studies with longitudinal design, which reduces the chance of reverse causality bias. In addition, the methodological evaluation of articles included in the review suggests that they are of sufficient methodological quality. However, certain potential limitations must be considered. The variability of definitions to classify either the outcome or the exposures in other studies did not allow generating a combined effect measure. Future risk of asthma seems to be higher among individuals in the extreme quintiles of the birth weight distribution (8,36). The absence in this review of studies investigating the effect of birth weight – which has been extensively evaluated in the literature (8,36) – decreased the total number of longitudinal studies. Age limitations excluded studies that evaluated outcome during adult life, preventing an analysis of long-term effects. Also important is our inability to exclude the possibility of publication bias, which may have reduced the number of studies showing no association.

If, on one hand, the number of cross-sectional and case-control studies is large, on the other, the number of longitudinal studies included reinforces the need for further research in order to improve current levels of evidence. Considering that this is a relatively new subject – all articles included in this review were published after the year 2000 – this number is likely to increase in coming years, placing more emphasis on the importance of the subject. It is worth noting that all studies reviewed were carried out in developed countries, where the demographic and epidemiological transitions are nearing conclusion. However, the obesity epidemic is not restricted to industrialized societies, given the global trend towards increasing occurrence of childhood and adolescent obesity (37,38). Moreover, overweight or obese adolescents tend to maintain their nutritional status in adult life (39). Therefore, although the scenario is likely to be similar, generalization of these findings to developing and low-income countries, under different cultural and economic conditions, should be undertaken with caution.

Of the 10 selected studies, eight showed positive associations between overweight/obesity and asthma. Of these, two were independent of sex (5,14), three were found only among men (12,16,19) and another three only among women (11,15,17). It is possible that the different results for gender found in the studies are due to different stages of

sexual maturation and to the level of circulating leptin, as the age range of the studies is not the same. Although sample size or power calculations were not presented except for in the latter two analyses, the majority of studies included over 1000 subjects. Certain peculiarities of these studies will be discussed below. According to the results of Mai *et al.* among subjects with very low birth weight, rapid weight gain up to age 6 months can reduce incidence of asthma at 12 years, although with borderline statistical significance ($P = 0.06$) (13). In the cross-sectional analysis carried out at age 12, however, the OR (95% CI) for asthma among obese subjects was 15.3 (2.5–90.6). It is possible that adjustment of the effect of weight gain at 0–6 months for overweight at 12 years may have skewed the measure of effect towards the unit. Eneli *et al.* (18) suggest that breastfeeding for at least 3 months protects against occurrence of AHR. In this same study, the authors observed that children in the highest BMI quintile at age 4 years, and who had been breastfed for 8 weeks or less, showed significantly higher prevalence of AHR (27.7%; $P = 0.01$), suggesting that obesity may modify the protective effect of breastfeeding on AHR or asthma (18). In agreement with this finding, Mai *et al.* (40), in a case-control study, found that asthma was associated with overweight at 8–10 years only among subjects who were breastfed for 12 weeks or less (40). Mai *et al.* suggest that low levels of leptin in early life caused by the short duration of exclusive breastfeeding increase the risk of overweight and asthma during childhood (40).

There are countless ways to measure excess weight, the most widely used and accepted of which – also among children and adolescents – is BMI (25,41). The frequent use of self-reported data is to a certain extent concerning. Because of its tendency to underestimate weight – especially among the obese – and overestimate height, BMI tends to be lower, leading to misclassification and reductions in risk. With the exception of Mai *et al.* (13), who measured change in standard deviations of weight gain, and Mannino *et al.* (12), who used, in addition to measured values, data reported by parents, the remaining studies calculated BMI based on measured weight and height, which reduces the possibility of such errors.

Although diverse, definitions of the asthma outcome were done primarily by means of questionnaires – wheezing and self-reported medically diagnosed asthma. Three studies also carried out measures of pulmonary function (16), peak expiratory flow variability, response to bronchodilators (17) and AHR (18). Given the lack of a gold standard for defining asthma, estimating the validity of self-reported asthma or self-reported medical diagnosis of asthma is a complex task (42). Epidemiological studies are thus subject to two types of error: (i) asthma tends to be underestimated and (ii) subjects without the disease may be diagnosed as asthmatic. If obese subjects have greater

contact with the healthcare system than the non-obese, there is a possibility of detection bias, with a consequent increase in association estimates. To allow for the standardization of epidemiological studies, the Global Initiative for Asthma (43) recommends the use of the ISAAC questionnaire for defining asthma and wheezing among children and adolescents (44).

The wide variation in age at recruitment – ranging from birth to 19 years – and in follow-up duration – from 4 to 14 years – may have certain implications when evaluating the results of these studies. The relationship between sex and incidence of wheezing depends on age (45). During childhood, both wheezing and asthma are more frequent among boys (46), the opposite being the case during adolescence and adulthood (47,48). Age may thus constitute an important confounder in the association between obesity and asthma. Three studies that evaluated prospectively the risk of developing asthma among obese children 5–6 years of age showed three distinct results: associations for both sexes, although somewhat higher for boys (5); association only among boys, although with borderline significance (16); and association only among girls (15). Among the explanations for this phenomenon is the possibility that girls, as a consequence of excess weight, may report more or less accurately the presence of asthma or asthma symptoms. However, the observation that girls who become obese have higher risk of peak expiratory flow variability and stronger response to bronchodilators argues against this possibility (17). The results of the Tucson cohort were apparently discordant (14,17). In contrast to boys, girls who became obese between 6 and 11 years of age were seven times more likely to develop asthma symptoms at age 13. Girls whose menarche occurred before age 11 and who were overweight or obese at that age showed greater prevalence of infrequent wheezing at age 13 than those without these conditions (80% and 26.1%, respectively; $P = 0.004$). In this study, the authors highlight the possibility that the association between asthma and nutritional status may have been due mainly to the fact that new cases of asthma detected after age 6 years would not have been identified in girls already with these symptoms at that age. Countering the effect of sex on this association, in the same cohort, among subjects who wheezed at age 11, overweight and obesity were associated with persistence of these symptoms after puberty, irrespective of sex (14). However, Tollefsen *et al.* in a study of adolescents ages 13 and older, most of whom were post-pubertal, found that overweight, although not associated with incident asthma in either sex, was associated with persistence of asthma among girls only (11).

With the exception of one study in which analysis was stratified by sex (5), all other studies included in their models variables frequently identified in the literature as potential confounders. However, the diversity of confounders among the different studies is worthy of note. Certain

factors associated with asthma and obesity, such as physical activity levels, dietary variables and gastroesophageal reflux, were explored in few if any studies (44). The inclusion of these factors in effect analyses may help elucidate the mechanisms linking nutritional status or its change to asthma and its symptoms. Tollefsen *et al.* after controlling for active and passive smoking and overweight did not find a significant association between low levels of physical activity and incidence of asthma (11). Low socioeconomic level (SEL) has been associated with increased severity of asthma, but the association between SEL and occurrence of asthma is less clear (49,50). In the present review, of all studies that considered SEL, one detected no association between poverty and risk of development of asthma (12), and the other found an OR (95%) for asthma of 0.54 (0.32–0.90) for higher income families when compared with poor ones (19).

Defining whether the association between nutritional status and asthma is causal or not, given the occurrence patterns of both conditions, may have an impact on public health policies. Ford *et al.* (51), assuming a prevalence of obesity among American adults of 30% and an RR of occurrence of asthma among the obese ranging from 1.6 to 3.0, calculated the population attributable risk fraction for this condition. The authors estimated that between 15% and 38% of asthma cases among adults could be prevented if obesity were to be controlled. Although prevalence of asthma is on the rise in both developed and developing countries, economic and humanitarian effects may be larger in the latter (1). Taking into account the wide variation in prevalence of asthma worldwide, the absence of research in developing countries considering the effects of both early and current factors is a gap that must be filled by studies investigating the association between nutritional status and development of asthma.

The association between overweight/obesity and asthma has been the object of increasing attention in the medical literature. The present study shows strong evidence that, although the role of sex is not clear, obesity precedes, and is associated with, the persistence and intensity of symptoms of asthma.

Conflict of Interest Statement

No conflict of interest was declared.

References

1. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226–2235.
2. Moraes SA, Beltran Rosas J, Mondini L, Freitas IC. Prevalence of overweight and obesity, and associated factors in school children from urban area in Chilpancingo, Guerrero, Mexico, 2004. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 1289–1301.

3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; **59**: 469–478.
4. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 2000. WHO Technical Report Series, No. 894.
5. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001; **56**: 845–850.
6. Chinn S. Concurrent trends in asthma and obesity. *Thorax* 2005; **60**: 3–4.
7. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**: 661–666.
8. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006; **91**: 334–339.
9. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998; **52**: 377–384.
10. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life – a systematic review. *Obes Rev* 2005; **6**: 143–154.
11. Tollefsen E, Langhammer A, Romundstad P, Bjermer L, Johnsen R, Holmen TL. Female gender is associated with higher incidence and more stable respiratory symptoms during adolescence. *Respir Med* 2007; **101**: 896–902.
12. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Camargo CA, Friedman M, Greves HM, Redd SC. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int J Obes* 2006; **30**: 6–13.
13. Mai XM, Gaddlin PO, Nilsson L, Leijon I. Early rapid weight gain and current overweight in relation to asthma in adolescents born with very low birth weight. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; **16**: 380–385.
14. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**: 78–85.
15. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003; **36**: 514–521.
16. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, Avol E, Peters JM. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; **158**: 406–415.
17. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**: 1344–1349.
18. Eneli IU, Karmaus WK, Davis S, Kuehr J. Airway hyperresponsiveness and body mass index: the Child Health and Environment Cohort Study in Hesse, Germany. *Pediatr Pulmonol* 2006; **41**: 530–537.
19. Mamun AA, Lawlor DA, Alati R, O’Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Increasing body mass index from age 5–14 years predicts asthma among adolescents: evidence from a birth cohort study. *Int J Obes* 2007; **31**: 578–583.
20. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998; **28**(Suppl. 5): 52–66.
21. Rosner B, Prineas R, Loggie J, Daniels SR. Percentiles for body mass index in U.S. children 5–17 years of age. *J Pediatr* 1998; **132**: 211–222.
22. CDC. Child and teen calculator. [WWW document]. URL <http://apps.nccd.cdc.gov/dnpabmi/Calculator.aspx> (accessed December 2008).
23. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000; **314**: 1–27.
24. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002; **246**: 1–190.
25. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; **320**: 1240–1243.
26. Wirrell E, Cheung C, Spier S. How do teens view the physical and social impact of asthma compared to other chronic diseases? *J Asthma* 2006; **43**: 155–160.
27. Deane S, Thomson A. Obesity and the pulmonologist. *Arch Dis Child* 2006; **91**: 188–191.
28. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **174**: 112–119.
29. Castro-Rodriguez JA. [Relationship between obesity and asthma]. *Arch Bronconeumol* 2007; **43**: 171–175.
30. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; **56**(Suppl. 2): ii64–ii73.
31. Somerville SM, Rona RJ, Chinn S. Obesity and respiratory symptoms in primary school. *Arch Dis Child* 1984; **59**: 940–944.
32. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006; **110**: 83–102.
33. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003; **58**: 1031–1035.
34. To T, Vydykhan TN, Dell S, Tassoudji M, Harris JK. Is obesity associated with asthma in young children? *J Pediatr* 2004; **144**: 162–168.
35. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *J Asthma* 2001; **38**: 509–515.
36. Chatkin MN, Menezes AM. [The association between low birthweight and asthma: a systematic literature review]. *Rev Panam Salud Publica* 2005; **17**: 102–109.
37. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; **1**: 11–25.
38. WHO. Prevalence of excess body weight and obesity in children and adolescents. 2007. [WWW document]. URL http://www.euro.who.int/Document/EHI/ENHIS_Factsheet_2-3.pdf (accessed August 2007). Date last adapted: May 2007.
39. Wright CM, Parker L, Lamont D, Craft AW. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families cohort study. *BMJ* 2001; **323**: 1280–1284.
40. Mai XM, Becker AB, Sellers EA, Liem JJ, Kozyrskyj AL. The relationship of breast-feeding, overweight, and asthma in preadolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **120**: 551–556.
41. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002; **75**: 978–985.
42. Toren K, Brisman J, Jarvholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest* 1993; **104**: 600–608.
43. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2006. [WWW document]. URL <http://www.ginasthma.org> (accessed December 2008). Date last updated, 2006.

44. ISAAC. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; **351**: 1225–1232.
45. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992; **47**: 537–542.
46. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, Keil U. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003; **58**: 572–579.
47. Eagan TM, Bakke PS, Eide GE, Gulsvik A. Incidence of asthma and respiratory symptoms by sex, age and smoking in a community study. *Eur Respir J* 2002; **19**: 599–605.
48. Toren K, Gislason T, Omenaas E, Jogi R, Forsberg B, Nystrom L, Olin AC, Svanes C, Janson C. A prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study. *Eur Respir J* 2004; **24**: 942–946.
49. Mielck A, Reitmeir P, Wjst M. Severity of childhood asthma by socioeconomic status. *Int J Epidemiol* 1996; **25**: 388–393.
50. Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax* 2000; **55**: 239–244.
51. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**: 897–909; quiz 10.

Artigo 2 – artigo original

Será submetido ao American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine após as alterações sugeridas pela banca.

Is obesity a risk factor for wheezing among adolescents? A prospective study in

Southern Brazil

R. B. Noal^I, A. M. B. Menezes^I, S. E. C. Macedo^I, S. C. Dumith^I, J. R. Pérez-Padilla^{II}, C.L.P. Araújo^I, P.C. Hallal^I

^I Epidemiology Postgraduate Program, Federal University of Pelotas, Pelotas

^{II} Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico, D.F., Mexico

CORRESPONDENCE:

Ricardo Bica Noal

Epidemiology Postgraduate Program, Federal University of Pelotas, Pelotas

Rua Marechal Deodoro 1160, 3° piso - 96020-220 - Pelotas, Brazil. Fax: 55 5332841300.

E-mail: ricardonoal@gmail.com

Title

Is obesity a risk factor for wheezing among adolescents? A prospective study in Southern Brazil

Abstract

Obesity and asthma affect millions of adolescents worldwide. Studies in developed countries, mostly with cross-sectional designs, have suggested that obesity is a risk factor for asthma development during adolescence. The effect of obesity at the start of adolescence on the prevalence, incidence and maintenance of chest wheezing among individuals aged 11 to 15 years was investigated in a birth cohort in a developing country. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire was used to define wheezing. In addition to the body mass index (BMI), used to define obesity by the World Health Organization (WHO) criteria, we assessed the skinfold thickness. From the original cohort, 4349 individuals were located (85.7% follow-up rate). The prevalences of chest wheezing at 11 and 15 years were 13.5% (95% CI: 12.5%-14.5%) and 12.1% (95% CI: 11.1%-13.1%), respectively. The prevalence of wheezing at both times was 4.5% (95% CI: 3.9%-5.1%) and the incidence of wheezing was 7.5% (95% CI: 6.7%-8.3%). Independent of the effect of various confounding variables, the prevalence of wheezing at 15 years was 50% greater among obese individuals than among eutrophic individuals at 11 years (RR 1.53; 95% CI: 1.14-2.05). The greater the skinfold tertile at 11 years, the higher the prevalence of wheezing at 15 years was ($p=0.011$). Nutritional status and skinfolds did not present any association with incident wheezing. After controlling for confounding factors, the risk of persistent wheezing among obese individuals at 11 years was 1.82 (95% CI: 1.30-2.54). Since obesity at the start of adolescence is associated with asthma symptom persistence, prevention and treatment of obesity may reduce avoidable healthcare costs and disease burden.

Key words

Body mass index, obesity, skinfold, wheezing, adolescence, longitudinal.

Title

Is obesity a risk factor for wheezing among adolescents? A prospective study in Southern Brazil.

Abstract

Obesity and asthma affect millions of adolescents worldwide. Studies in developed countries, mostly with cross-sectional designs, have suggested that obesity is a risk factor for asthma development during adolescence. The effect of obesity at the start of adolescence on the prevalence, incidence and maintenance of chest wheezing among individuals aged 11 to 15 years was investigated in a birth cohort in a developing country. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire was used to define wheezing. . In addition to the body mass index (BMI), used to define obesity by the World Health Organization (WHO) criteria, we assessed the skinfold thickness. From the original cohort, 4349 individuals were located (85.7% follow-up rate). The prevalences of chest wheezing at 11 and 15 years were 13.5% (95% CI: 12.5%-14.5%) and 12.1% (95% CI: 11.1%-13.1%), respectively. The prevalence of wheezing at both times was 4.5% (95% CI: 3.9%-5.1%) and the incidence of wheezing was 7.5% (95% CI: 6.7%-8.3%). Independent of the effect of various confounding variables, the prevalence of wheezing at 15 years was 50% greater among obese individuals than among eutrophic individuals at 11 years (RR 1.53; 95% CI: 1.14-2.05). The greater the skinfold tertile at 11 years, the higher the prevalence of wheezing at 15 years was ($p=0.011$). Nutritional status and skinfolds did not present any association with incident wheezing. After controlling for confounding factors, the risk of persistent wheezing among obese individuals at 11 years was 1.82 (95% CI: 1.30-2.54). Since obesity at the start of adolescence is associated with asthma symptom persistence, prevention and treatment of obesity may reduce avoidable healthcare costs and disease burden.

Introduction

The incidence and prevalence of asthma symptoms remain high throughout the Western world (1). Moreover, because of the various morbid conditions associated with obesity, the increased body mass index (BMI) observed among the young population are a matter of concern (2-4). The effects of obesity on respiratory symptoms, illustrated long ago by Charles Dickens in “The adventures of Mr. Pickwick”, have been studied for around half a century. Over recent decades, associations between obesity and asthma have begun to arouse greater discussion in the scientific media (5-7).

Today, obesity is described in the literature as one of the risk factors for asthma development, together with sex and genetic predisposition (8). However, since a large proportion of the knowledge about this association comes from studies with a cross-sectional design, one of the most important criteria of causality, i.e. temporality, is not taken into consideration (9-15). Systematic reviews and meta-analyses on the few longitudinal studies (which were all carried out in developed countries) have found that the risk of asthma development is up to 50% greater among obese individuals than among individuals who are considered to be eutrophic (16-18). From assumptions that the prevalence of obesity among adult Americans was around 30% and that the risk of asthma occurrence among obese individuals was between 1.6 and 3.0. Ford *et al.* estimated that obesity could be responsible for around 15% to 38% of asthma cases (19).

The high occurrence rates of both of these illnesses, adolescents’ tendency to maintain their overweight or obesity in adulthood, the lack of longitudinal studies conducted in developing countries and the potentially modifiable nature of risk factors for asthma symptoms attributed to obesity were the justifications for carrying out the present study. In this light, the aims of this study were to investigate the effects of obesity at the start of adolescence on the incidence, maintenance and prevalence of chest wheezing at the age of 15 years among the 1993 birth cohort of the city of Pelotas.

Method

In 1993, all births that occurred in all hospitals in Pelotas – a city of approximately 340,000 inhabitants in the southern region of Brazil – were identified. The mothers answered a standardized questionnaire that sought information relating to the gestational period, and the newborns were weighted immediately after delivery. Since then, this population has been followed up periodically: details of the methodology used are available in other published papers (20-22).

The seventh follow-up occurred in 2004 (individuals aged 10-11 years). Between January and August 2008, the eighth follow-up of the cohort was conducted. All the individuals of the original cohort who were alive (who were then adolescents aged between 14 and 15 years) were targets for the study. During the fieldwork, two different teams with periodic training and standardization were used. One team was responsible for interviews conducted in homes and the other, for anthropometric evaluations made at a measurement center; only adolescents who refused to go to the center underwent anthropometric evaluations at home.

The questionnaire of the “International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee” (ISAAC), which had already been validated in Brazil, was used to assess the outcome (23, 24). Through the questions “Since <MONTH> of last year has <NAME> had chest wheezing?”, which had been applied to the mother in 2004, and “Since <MONTH> of last year have you had chest wheezing?”, which was applied to the adolescent in 2008, the prevalence of chest wheezing at the ages of 11 and 15 years, respectively, were determined. With the aim of evaluating the trajectory of wheezing over the follow-up periods, three main outcomes were defined: prevalence of wheezing at 15 years of age; incident wheezing (individuals whose mothers had not reported any presence of wheezing at the age of 11 years but who themselves reported at the follow-up at the age of 15 years that wheezing was occurring); and persistent wheezing (those who presented chest wheezing at both follow-up, i.e. who continued to present wheezing). The reference categories for analyzing incident wheezing and persistent wheezing were adolescents who did not present wheezing at the ages of 11 years and 15 years, and adolescents who presented wheezing at 11 years of age but not at 15 years of age, respectively.

The anthropometric variables of the study were defined through the means from two measurements of weight (using a Tanita digital balance with accuracy of 100 grams), height (using an aluminum stadiometer) and the triceps and subscapular skinfolds (Cescorf skinfold caliper, with accuracy of one millimeter), which were made during the follow-ups in 2004 and 2008 (25). The body mass index was then calculated in accordance with the reference values of the World Health Organization (WHO) for children and adolescents of school age (26). These criteria classify individuals between the ages of 5 and 19 years according to the BMI Z-scores for age and sex. Because of the small number of individuals with Z-scores less than -1, the category “thin” was not used. Thus, individuals with Z-scores of up to +1 standard deviation (SD) were considered to be “normal”; those with Z-scores greater than one and up to +2 SDs were considered to present “overweight”; and those with Z-scores higher than +2 SDs were considered to be “obese”.

With the aim of evaluating the trajectory of obesity from 11 to 15 years of age, the variable “trajectory of obesity” was created. This was categorized as never obese (no obesity either at 11 or at 15 years of age); obese at 11 and nonobese at 15 years; nonobese at 11 years and obese at 15 years; and always obese, i.e. at both follow-up times. Through summing the triceps and subscapular skinfold values (using the means from three measurements), the variable “skinfold sum at 11 years of age” was generated, and this was subsequently categorized into tertiles. The trajectory of the skinfolds at the two follow-ups was evaluated in five categories: maintenance in the first tertile; reduction of tertile; maintenance in the middle tertile; increase of tertile; and maintenance in the upper tertile.

To control for possible confounding factors, demographic characteristics (sex and self-reported skin color) and data relating to the mother’s pregnancy and puerperal period that had been gathered in 1993 (maternal smoking during pregnancy, mother’s age at delivery and newborn’s gestational age) were used. Reasons for hospital admission during the first year of life were used as controls. The socioeconomic variable was based on changes in family income (described in terms of numbers of minimum salaries) between birth and 15 years of age and consisted of the following categories: always poor; not poor to poor; poor to not poor; never poor. At the follow-up in 2004, the following were assessed: agglomeration, i.e. the number of

people who slept in the same bedroom as the adolescent in question; the parents' smoking habit; and any family history of asthma or chest wheezing or bronchitis.

At the follow-up in 2008, the following were included as possible confounding factors: number of symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD)(27) seen per week and, through a confidential questionnaire, sexual maturation according to the Tanner stages (categorized sum of points relating to development of pubic hair and penis/breasts) (28, 29).

From the information obtained at the follow-ups in 2004 and 2008, the trajectory of the adolescent's variables of smoking and physical activity was ascertained (not present either in 2004 or in 2008; present only in 2004; present only in 2008; present both in 2004 and 2008). The trajectory of medical diagnoses of allergy was also ascertained (without any medical diagnosis of rhinitis or eczema at either follow-up; rhinitis or eczema at one of the follow-ups; rhinitis and eczema at both follow-ups). In addition to the above variables, breastfeeding during the first year of life (1993-94), contact with cats or dogs (1997-98), age at menarche (2008) and use of medications over the two weeks preceding the interview (2008) were also evaluated as possible confounders.

The data were double-entered into the Epi-Info 6.0 software and were analyzed using the Stata 9.0 statistical package. Bivariate analysis, with calculation of proportions and 95% confidence intervals (95% CI), was performed using the chi-square test for heterogeneity or linear trend. Multivariable analysis to control for possible confounding factors was performed by means of Poisson regression, with robust adjustment for variance. The results were presented as prevalence or incidence ratios and the 95% CI. Since the effect of the exposures analyzed did not differ according to sex or socioeconomic level (p for interaction > 0.10), it was not necessary to stratify the analyses according to these variables. The significance level for the two-tailed tests was taken to be 5%.

The parents or guardians signed an informed consent statement and assurances were provided regarding data confidentiality. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Pelotas, which is affiliated to the Brazilian National Research Ethics Council (CONEP).

Results

Out of the 5249 members of the original cohort, 4349 individuals were located, which corresponded to a follow-up rate at 15 years of age (including 148 deaths) of 85.7%. Table 1 describes the distribution of the variables used for controlling for confounding factors in relation to the original cohort population and the population located at the age of 15 years. The difference in the distribution of the variables between the original cohort and cohort followed up was less than one percentage point. Among the individuals accompanied at the age of 15 years, just over half were female; most were white-skinned; one fifth had always been poor; approximately 60% were inactive at the age of 15 years; almost half of them said that they had had a medical diagnosis of allergies; and just over 80% said that they had never smoked.

At the age of 11 years, approximately one third of the adolescents in the cohort had presented overweight or obesity (Table 2). At the next follow-up, less than 3% of the adolescents had become obese, while just over 6% remained obese. Almost one quarter of the adolescents remained in the upper tertile of the skinfold sum. The prevalence of chest wheezing at 11 and 15 years of age were 13.5% (95% CI: 12.5% – 14.5%) and 12.1% (95% CI: 11.1% - 13.1%), respectively. In relation to the adolescents who had not presented wheezing at 11 years of age, 8.7% (95% CI: 7.8% – 9.6%) of the adolescents presented incident wheezing. In relation to the adolescents who had presented wheezing at 11 years of age, 33.4% (95% CI: 29.5% – 37.3%) of the adolescents presented persistent wheezing. The presence of wheezing at the age of 15 years was greater among obese individuals than among nonobese individuals. Likewise, it was observed that the prevalence of wheezing at 15 years of age tended to be higher if the tertile of the skinfold sum presented at the age of 11 years had increased.

Neither the nutritional status and skinfolds at 11 years of age nor the trajectory of obesity and skinfolds from 11 to 15 years of age presented any association with incident wheezing. Obese adolescents and those in the upper tertile of skinfolds presented greater occurrence of persistent wheezing. Like what was observed with the skinfold terciles, persistent wheezing was present in almost one third of the eutrophic individuals and in half of the obese individuals at the start of adolescence ($p = 0.009$).

Approximately half of the individuals who remained obese and just over 40% of those who remained in the upper tertile of skinfolds reported having persistent wheezing.

Table 3 shows that the prevalence of wheezing at the age of 15 years was 50% greater among the obese individuals than among the eutrophic individuals at the age of 11 years ($p = 0.004$). The higher the skinfold tertile at 11 years of age was, the greater the prevalence of wheezing at 15 years of age was ($p = 0.011$). Both in the crude and in the adjusted analysis, nutritional status and skinfolds were not associated with incident wheezing. After controlling for confounding factors, the risk of persistent wheezing among obese individuals at the age of 11 years almost doubled. Moreover, it was observed that negative confounding occurred in most of the analyses, since the adjusted effect estimate was greater than the crude measurement. Individuals who remained obese presented a chance of persistent wheezing that was approximately 80% greater (independent of the effects of, for example, sex, smoking, histories of allergies and sexual development) than what was seen among individuals who remained eutrophic ($p = 0.011$). Again, a similar effect was observed between the skinfold categories at 11 years of age and the trajectory of skinfolds.

The variables of breastfeeding, contact with cats or dogs and age at menarche did not present significant associations with nutritional status and the outcomes under assessment. At the age of 15 years, 37% of the adolescents reported that they had used some type of medication within the last 15 days preceding the interview. Corticosteroid use was reported by only 41 adolescents (0.9%) and did not affect the estimates.

Discussion

In this birth cohort conducted in a developing country that followed up adolescents from 11 to 15 years of age, it was observed that obesity at the start of adolescence was associated with occurrences of wheezing at 11 and 15 years of age and with maintenance of wheezing from 11 to 15 years of age, independent of various mediating and confounding factors. No association between obesity at the start of adolescence and incident wheezing was observed.

These findings gain importance because they came from a population-based cohort that had been followed up at different times, with low numbers of losses over the 15 years, as demonstrated in Table 1. In the present study, the chance of residual confounding was low because not only were the main factors described in the literature as capable of mediating or confounding the association between obesity and wheezing taken into account, but also the confounding observed was basically negative. It should also be emphasized that, in accordance with guidance from WHO, quality control on BMI and skinfold measurements was performed through standardization and refreshment throughout the fieldwork, which enabled an adequate diagnosis of the presence of obesity.

On the other hand, we cannot fail to highlight the main limitation of this study, which related to the diagnosing of asthma. The definition of asthma put forward by the Global Initiative for Asthma (GINA), i.e. that this is a disease with the presence of chronic inflammation, hyperresponsiveness of the lower airways and airflow limitations that are reversible either spontaneously or in response to use of a bronchodilator, is unviable from an epidemiological point of view (30). Because of this, the diagnosing of asthma (which has repeatedly by cited as the main limitation of studies) was done through medical diagnostic reports or through self-reported symptoms or use of medications for asthma. In order to identify individuals presenting wheezing, which is the main symptom of asthma, it was decided to apply the ISAAC questionnaire (which has been validated in several countries, including Brazil) because applying it in epidemiological studies is feasible and its findings can be compared with results already reported in the literature (23, 31). Because of the limitations relating to

diagnosing asthma, the term “chest wheezing” was used as an outcome in the present study, which corresponds to the description in the instrument used.

The presence of respiratory symptoms among obese individuals, even in the absence of airflow obstruction or hyperreactivity, may lead to errors in diagnosing asthma (misdiagnosis) in such populations (32). In the present study, among the individuals who reported having received a medical diagnosis of asthma during the preceding year, the proportions of reports of chest wheezing were similar among normal, overweight and obese individuals: 33%, 36% and 37%, respectively (data not shown). Thus, nutritional status is not believed to have interfered with the association between wheezing and the medical diagnosis of asthma. This observation is in agreement with Aaron *et al.*(33), who suggested that with the exception of symptoms reported in visits to the emergency services, a situation in which the chance of misdiagnosing asthma is four times greater among obese individuals, overdiagnosing of asthma occurs similarly among obese and nonobese individuals (33, 34). Therefore, it is unlikely that the association between obesity and respiratory symptoms gave rise to any differential error regarding occurrences of chest wheezing.

Given that corticosteroid use is associated both with asthma and with obesity, it has been debated in the literature whether using this medication (which is preferred for treating persistent asthma) might not be a confounding factor (30). In the present study, inclusion of the variable of corticosteroid use in the analysis model produced negative confounding, i.e. the measurements of the effect of obesity on occurrences of wheezing increased after adjustment for this variable. However, since less than 1% of the adolescents in this cohort reported having made use of this medication (with similar proportions among obese and nonobese individuals), it was decided to exclude this variable from the model.

Over the years, cross-sectional and case-control studies have been consistently demonstrating, among a variety of populations and ages, that there is an association, often with dose-response effects, between increased BMI and occurrences of respiratory symptoms (19, 35-37). In our study, it was observed that obesity at the age of 11 years presented an association with wheezing at this age (data not show). However, obesity at the age of 15 years did not present an association with the prevalence of wheezing at the age of 15 years. These findings may suggest that obesity

has greater influence during childhood and at the start of adolescence, regarding occurrences of asthma (38, 39). However, cross-sectional analyses have a limited capacity for affirming causality.

In a longitudinal study, Chinn and Rona observed that children who were obese at 5-6 years of age presented a risk of asthma at 10-11 years of age that was four times greater than shown by those with normal BMI at the start of the follow-up (39). In the same paper, these authors emphasized the possibility that an epiphenomenon might have occurred, because certain risk factors were shared and because of the perception that the prevalence of these two conditions tended to increase in parallel (39). Subsequently, the same authors further suggested that asthma might cause obesity through the use of medications, social stigma and low physical capacity (40). However, other longitudinal studies carried out in developed countries have suggested that obesity should be taken to be a risk factor for incident and persistent asthma (38, 41, 42).

In the present study, following up individuals from the start of adolescence to the age of 15 years made it possible to investigate certain facets of the association between obesity and wheezing. With the specific objective of investigating the possibility of bi-directionality, a stratified analysis on the trajectory of wheezing from 11 to 15 years of age was used to evaluate the risk of occurrence of obesity at 15 years of age (Figure 1). It was observed that since the risk of being obese did not differ between the categories of wheezing, occurrences of asthma at the start of adolescence did not seem to alter the natural history of obesity. This observation reinforces the direction of the association between obesity and asthma, thus suggesting that the causal chain during adolescence is unidirectional.

After the unidirectional nature of the relationship had been confirmed, the effect of obesity on wheezing was investigated. Longitudinal analysis showed that the risk of persistent wheezing (which was present in one third of the adolescents with wheezing at the age of 11 years) was 80% greater among obese individuals than among eutrophic individuals, after controlling for confounding factors. In agreement with the literature, this suggests that obesity is associated with maintenance and severity of asthma (41, 43, 44). However, contrary to some studies (42, 45), no association was observed between obesity at the start of adolescence and incident

asthma. The time of life at which obesity has greatest impact on the risk of asthma development may be one of the key points in this question. In the cohort, the effect of obesity at 11 years of age on maintenance of wheezing occurred independently of obesity at the age of four years (data not shown) and at 15 years, confounding and mediating factors, respectively. In addition, in controlling for these factors, it was observed that individuals who were obese at the age of 11 years presented a risk of consistent wheezing that was almost three times greater (RR 2.8; 95% CI: 1.7-4.7) than among eutrophic individuals (data not shown). These data may suggest that the most sensitive time is the start of adolescence: a period that is characterized by intense hormonal and metabolic transformation. Some authors have investigated an association between early menarche and asthma symptoms, and the effect of obesity on this relationship (41, 46). In the present study, the association between obesity and persistent wheezing occurred independently of the degree of sexual maturity at the age of 11 years. In fact, the controls increased risk from 50% to 60% among the obese 11-year-olds. On the other hand, these data do not do away with the possibility that the lack of any association may have been due to the need for a longer follow-up period, for respiratory symptoms to develop.

The finding that obesity precedes asthma led us to investigate whether the effect observed might not have occurred because of some other confounding factor. Given that many conditions have been recognized as associated with developing and triggering asthma (8), it is understandable that lack of control for several of these might frequently be cited as limitations in studies on obesity and asthma. In the present study, controlling for potential confounding factors helped to clarify some of the doubts in the literature. It could be seen that negative confounding existed, independent of the combined effect of variables such as: sex, trajectory of family income, exposure to certain allergens, exposure to smoking, physical activity, histories of allergy, respiratory illnesses and reflux symptoms. This was shown by the fact that inclusion of these variables in the model caused an increase in the risks of wheezing associated with obesity. Inclusion of breastfeeding and contact with cats and dogs separately in the model also produced negative confounding (data not shown).

In practically all the analyses, there was consistency between the results found for the exposure variables (WHO nutritional status and skinfold tertile) and the

wheezing variables. It was observed that in relation to the reference categories, not only the individuals who were obese or in the upper tertile of skinfolds at 11 years of age, but also those who remained obese or remained in the upper tertile of skinfolds between the follow-ups, presented a greater risk of persistent wheezing.

Several hypotheses have sought to explain the mechanisms through which obesity is associated with asthma. It has been suggested that the asthma phenotype might be affected by obesity through direct mechanical effects, increased immune response, genetic mechanisms or hormonal influences (47, 48). However, because of the reduction in lung volumes, lack of eosinophilic inflammatory response and differences in therapeutic response, with resistance to corticosteroids and greater difficulty in achieving control, Beuther proposed that asthma in obese individuals should be considered to be a new phenotype (49). Environmental factors such as physical activity, diet and birth weight may be connected with obesity, and combinations of these factors with genetic susceptibility may cause increased risk of asthma (50-52). However, more than being a risk factor in isolation, obesity may be a lifestyle marker, insofar as the environment within which obese individuals live (diet, lack of exercise and lower physical capacity) may explain the presence and/or worsening of asthma symptoms (39, 53). To expand the approach towards the public health problem of asthma, Brisbon *et al.* proposed that the concept of the built environment should include not only the air quality but also personal attitudes and diet (54). Therefore, particularly at the start of adolescence, obesity can be considered to be a modifiable risk factor that may contribute towards reducing the occurrence and persistence of asthma.

References

1. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *The New England Journal of Medicine* 2006;355:2226-2235.
2. World health organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Who technical report series 894. Geneva, switzerland, who, 2000.
3. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:11-25.
4. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: Childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518-525.
5. Cherniack RM. Respiratory effects of obesity. *Canadian Medical Association Journal* 1958;80:613-616.
6. Hackney JD, Crane MG, Collier CC, Rokaw S, Griggs DE. Syndrome of extreme obesity and hypoventilation: Studies of etiology. *Annals of Internal Medicine* 1959;51:541-552.
7. Kaufman BJ, Ferguson MH, Cherniack RM. Hypoventilation in obesity. *The Journal of Clinical Investigation* 1959;38:500-507.
8. Global initiative for asthma (gina) [homepage on the internet]. [update dec 2010]. Bethesda: Nhlbi/who; 2010. Available from: [www.Ginasthma.Com](http://www.ginasthma.com). 2010.
9. Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the uk. *Thorax* 2001;56:133-137.
10. von Kries R, Hermann M, Grunert VP, von Mutius E. Is obesity a risk factor for childhood asthma? *Allergy* 2001;56:318-322.
11. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: The national health and nutrition examination study iii. *Thorax* 2001;56:835-838.
12. Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, Kraemer HC. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2002;156:269-275.
13. Saha C, Riner ME, Liu G. Individual and neighborhood-level factors in predicting asthma. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2005;159:759-763.

14. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, Kirchner HL, Redline S. Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;171:659-664.
15. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Centenaro DF, Maldonado M, Moraes EZ, Hirakata VN, Sole D, Menna-Barreto SS. Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from southern brazil. *J Asthma* 2006;43:57-60.
16. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: A systematic review. *Obes Rev* 2011;12:93-104.
17. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;175:661-666.
18. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Archives of Disease in Childhood* 2006;91:334-339.
19. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909; quiz 910.
20. Araujo CL, Menezes AM, Vieira Mde F, Neutzling MB, Goncalves H, Anselmi L, Dumith SC, Hallal PC. The 11-year follow-up of the 1993 pelotas (brazil) birth cohort study: Methods. *Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica* 2010;26:1875-1886.
21. Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: The 1993 pelotas (brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008;37:704-709.
22. Victora CG, Araujo CL, Menezes AM, Hallal PC, Vieira Mde F, Neutzling MB, Goncalves H, Valle NC, Lima RC, Anselmi L, Behague D, Gigante DP, Barros FC. Methodological aspects of the 1993 pelotas (brazil) birth cohort study. *Revista de Saude Pública* 2006;40:39-46.
23. Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International study of asthma and allergies in childhood (isaac) written questionnaire: Validation of the asthma component among brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:376-382.

24. Asher MI, Weiland SK. The international study of asthma and allergies in childhood (isaac). Isaac steering committee. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:52-66; discussion 90-51.
25. Lohamann TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, il: Human kinetics books;. 1988.
26. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a who growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:660-667.
27. de Oliveira SS, dos Santos Ina S, da Silva JF, Machado EC. Gastroesophageal reflux disease: Prevalence and associated factors. *Arquivos de Gastroenterologia* 2005;42:116-121.
28. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease in Childhood* 1969;44:291-303.
29. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease in Childhood* 1970;45:13-23.
30. Global initiative for asthma (gina) [homepage on the internet]. [update dec 2010] bethesda: Nhlbi/who; 2010. Available from: [Www.Ginasthma.Com](http://www.Ginasthma.Com). 2009. Available from: <http://www.ginasthma.org/GuidelinesResources.asp?l1=2&l2=0>.
31. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: Isaac. The international study of asthma and allergies in childhood (isaac) steering committee. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
32. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:1477-1481.
33. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, Lemiere C, Sharma S, Field SK, Alvarez GG, Dales RE, Doucette S, Fergusson D. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *Cmaj* 2008;179:1121-1131.
34. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, Lemiere C, Sharma S, Field SK, Alvarez GG, Dales RE, Aaron SD. A comparison of obese and nonobese people with asthma: Exploring an asthma-obesity interaction. *Chest* 2010;137:1316-1323.
35. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999;54:396-402.

36. Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, Crane J. Obesity and asthma in 11-12 year old new zealand children in 1989 and 2000. *Thorax* 2005;60:7-12.
37. Mai XM, Nilsson L, Axelson O, Braback L, Sandin A, Kjellman NI, Bjorksten B. High body mass index, asthma and allergy in swedish schoolchildren participating in the international study of asthma and allergies in childhood: Phase ii. *Acta Paediatr* 2003;92:1144-1148.
38. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;163:1344-1349.
39. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001;56:845-850.
40. Chinn S. Obesity and asthma: Evidence for and against a causal relation. *J Asthma* 2003;40:1-16.
41. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: Role of obesity and age at the onset of puberty. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;170:78-85.
42. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatric Pulmonology* 2003;36:514-521.
43. Tollefsen E, Langhammer A, Romundstad P, Bjermer L, Johnsen R, Holmen TL. Female gender is associated with higher incidence and more stable respiratory symptoms during adolescence. *Respiratory Medicine* 2007;101:896-902.
44. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61:79-84.
45. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, Avol E, Peters JM. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *American Journal of Epidemiology* 2003;158:406-415.
46. Macsali F, Real FG, Plana E, Sunyer J, Anto J, Dratva J, Janson C, Jarvis D, Omenaas ER, Zemp E, Wjst M, Leynaert B, Svanes C. Early age at menarche, lung

function, and adult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;183:8-14.

47. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacology & therapeutics* 2006;110:83-102.

48. Castro-Rodriguez JA. Relationship between obesity and asthma. *Archivos de Bronconeumologia* 2007;43:171-175.

49. Beuther DA. Obesity and asthma. *Clinics in Chest Medicine* 2009;30:479-488, viii.

50. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;174:112-119.

51. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: Obesity and asthma. *Thorax* 2001;56 Suppl 2:ii64-73.

52. Shore SA. Obesity and asthma: Lessons from animal models. *J Appl Physiol* 2007;102:516-528.

53. Camargo CA, Jr., Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:2582-2588.

54. Brisbon N, Plumb J, Brawer R, Paxman D. The asthma and obesity epidemics: The role played by the built environment--a public health perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1024-1028.

Table 1. Description of the variables studied and comparison with the original population from 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study.

Characteristic	Original N (%)	Traced in 2008 N (%)
Sex	5248	4018
Male	2606 (49.7)	1966 (48.9)
Female	2642 (50.3)	2052 (51.1)
Skin color	4420	4001
White	2953 (66.8)	2646 (66.1)
Black or mixed	1259 (28.5)	1165 (29.1)
Other	208 (4.7)	190 (4.8)
Maternal smoking during pregnancy	5249	4018
No	3497 (66.6)	2683 (66.8)
Yes	1752 (33.4)	1335 (33.2)
Maternal age at delivery (years)	5248	4017
< 20	915 (17.4)	692 (17.2)
20-34	3756 (71.6)	2884 (71.8)
≥ 35	577 (11.0)	441 (11.0)
Gestational age (weeks)	5193	3981
≥ 37	4582 (88.2)	3558 (89.4)
<37	611 (11.8)	423 (10.6)
Hospitalizations in the first year	5249	4018
No	4297 (81.9)	3323 (82.7)
Diarrhea, ARI or bronchospasm	430 (8.2)	324 (8.1)
Another reason	522 (9.9)	371 (9.2)
Parents smoking in 2004	3382	3073
No one	785 (23.2)	714 (23.2)
At least one former smoker	932 (27.6)	862 (28.1)
At least one smoker	1034 (30.6)	935 (30.4)
Both smoker	631 (18.6)	562 (18.3)
Family history of asthma, wheezing or bronchitis	4356	3947
No	2856 (65.6)	2587 (65.5)
Yes	1500 (34.4)	1360 (34.5)
Number of people co-sleeping with adolescent	4425	4008
Nobody	1175 (26.6)	1054 (26.3)
One to three	2868 (64.8)	2617 (65.3)
Four or more	382 (8.6)	337 (8.4)
Number of days with GERD symptoms weekly	4324	4015
None	3631 (84.0)	3377 (84.1)
One day	460 (10.6)	428 (10.7)
Two or more days	233 (5.4)	210 (5.2)

Medical diagnosis of allergy (rhinitis and/or eczema)	4214	3976
No	1956 (46.4)	1831 (46.1)
Rhinitis or eczema	1812 (43.0)	1731 (43.6)
Rhinitis and eczema	446 (10.6)	413 (10.3)
Physical activity trajectory from 11 to 15 years old	4092	3880
Inactive in both periods	1549 (37.9)	1459 (37.6)
Active only at 11 years	871 (21.3)	830 (21.4)
Active only at 15 years	826 (20.1)	785 (20.2)
Active in both waves	846 (20.7)	806 (20.8)
Family income from birth to 15 years old	4224	0.922
Ever poor	876 (20.8)	809 (20.7)
Not poor – poor	540 (12.8)	503 (12.9)
Poor – not poor	941 (22.2)	874 (22.3)
Never poor	1867 (44.2)	1726 (44.1)
Tanner' pubertal stages (score)	3442	3250
2-4 (least developed)	191 (5.6)	176 (5.3)
5-7	1691 (49.1)	1597 (49.2)
8-10 (most developed)	1560 (45.3)	1477 (45.5)
Smoking trajectory at 11 and 15 years old	4135	3952
No – no	3310 (80.1)	3173 (80.3)
Yes – no	53 (1.2)	49 (1.2)
No - yes	675 (16.3)	635 (16.1)
Yes – yes	97 (2.4)	95 (2.4)

ARI – acute respiratory infection; GERD – gastroesophageal reflux disease.

Table 2. Nutritional status, skinfolds and prevalence of wheezing at 11 years old, 15 years old, incident wheezing and persistent wheezing [§]1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study.

	N (%)	Prevalence of wheezing at 11 years (2004) (IC95%)	Prevalence of wheezing at 15 years (2008) (IC95%)	Incident wheezing 11-15 years (IC95%)	Persistent wheezing 11-15 years (IC95%)
Occurrences		13,5 (12,5;14,5)	12,1 (11,1;13,1)	8,7 (7,8;9,6)	33,4 (29,5;37,3)
Nutritional status at 11 years old	4441	0.003*	0.042*	0.826*	0.009*
Normal	3080 (69.3)	12.6 (11.4;13.8)	11.6 (10.5; 12.8)	8.8 (7.7; 9.9)	30.4 (25.6; 30.1)
Overweight	888 (20.0)	13.9 (11.6;16.2)	11.6 (9.4; 13.7)	7.9 (6.0; 9.9)	34.5 (25.8; 43.1)
Obese	473 (10.7)	17.8 (14.3; 21.3)	15.7 (12.4; 19.1)	9.1 (6.2; 12.0)	45.8 (34.8; 56.7)
Sum of skinfolds at 11 years old (tertile)	4424	0.207*	0.053*	0.611*	0.023*
First	1485 (33.6)	13.4 (11.7;15,1)	11.0 (9.4; 12.6)	8.0 (6.5; 9.5)	29.7 (23.2; 32.2)
Second	1465 (33.1)	11.9 (10.2;13.6)	12.0 (10.3; 13.7)	9.6 (7.9; 11.3)	29.1 (22.1; 36.1)
Third	1474 (33.3)	15.0 (13.2;16.8)	13.4 (11.6; 15.2)	8.6 (7.0; 10.2)	40.2 (33.6; 46.8)
Obesity trajectory from 11 to 15 years old	4032	0.026**	0.071**	0.792**	0.066**
No – No	3498 (86.8)	13.2 (12.0;14.3)	11.6 (10.5; 12.7)	8.6 (7.6; 9.6)	31.4 (27.1; 35.6)
Yes – No	181 (4.5)	19.9 (14.0; 25.8)	16.1 (10.7; 21.5)	9.7 (4.8; 14.6)	41.7 (24.8; 58.6)
No – Yes	102 (2.5)	12.7 (6.2; 19.3)	12.8 (6.2; 19.3)	11.2 (4.6; 17.9)	23.1 (-3.4; 49.6)
Yes – Yes	251 (6.2)	17.1 (12.4; 21.8)	15.9 (11.4; 20.5)	9.1 (5.2; 13.1)	48.8 (33.3; 64.4)
Skinfolds trajectory from 11 to 15 years old	4030	0.046**	0.229**	0.894**	0.028**
Ever in the lowest tertile	923 (22.9)	13.8 (11.5;16.0)	11.5 (9.4; 13.5)	8.2 (6.3; 10.1)	32.3 (24.0; 40.5)
Reduction of tertile	754 (18.7)	16.1 (13.5;18.7)	13.0 (10.6; 15.4)	8.7 (6.5; 10.9)	33.9 (25.3; 42.4)
Ever in the middle tertile	650 (16.1)	11.5 (9.0;13.9)	10.9 (8.5; 13.3)	8.2 (6.0; 10.5)	32.4 (21.5; 43.4)
Increase of tertile	769 (19.1)	11.9 (9.6;14.2)	10.9 (8.7; 13.2)	9.5 (7.3; 11.7)	20.9 (12.4; 29.4)
Ever in the highest tertile	934 (23.3)	14.9 (12.6;17.2)	13.9 (11.7; 16.1)	9.1 (7.1; 11.1)	41.7 (33.4; 50.0)

[§] Incident wheezing: excluded individuals who presented wheezing at 11 years old. Persistent wheezing: included only individuals who presented wheezing at 11 and 15 years old. * test for linear trend. ** test for heterogeneity.

Table 3. Unadjusted and adjusted analyses between nutritional status and prevalence of wheezing at 15 years old, incident wheezing and persistent wheezing.[§] 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort.

	Prevalence of wheezing at 15 years old		Incident wheezing from 11 to 15 years		Persistent wheezing at 11 and 15 years	
	Crude analysis	Adjusted analysis†	Crude analysis	Adjusted analysis†	Crude analysis	Adjusted analyses†
Nutritional status at 11 years old	0.044*	0.004*	0.829*	0.583*	0.007*	0.001*
Normal	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Overweight	0.99 (0.81; 1.23)	1.19 (0.92; 1.55)	0.90 (0.68; 1.18)	1.07 (0.76; 1.51)	1.14 (0.85; 1.52)	1.28 (0.90; 1.83)
Obese	1.35 (1.07; 1.71)	1.53 (1.14; 2.05)	1.03 (0.73; 1.45)	1.11 (0.72; 1.71)	1.51 (1.14; 2.00)	1.82 (1.30; 2.54)
Sum of skinfolds at 11 years old (tertile)	0.054*	0.011*	0.603*	0.505*	0.026*	0.001*
First	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Second	1.09 (0.89; 1.34)	1.07 (0.80; 1.43)	1.20 (0.93; 1.55)	0.94 (0.65; 1.35)	0.98 (0.71; 1.35)	1.48 (0.92; 2.37)
Third	1.22 (1.00; 1.48)	1.41 (1.07; 1.84)	1.07 (0.82; 1.40)	1.12 (0.78; 1.60)	1.35 (1.03; 1.78)	1.91 (1.26; 2.88)
Obesity trajectory from 11 to 15 years old	0.065**	0.083**	0.788**	0.398**	0.039**	0.011**
No – No	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Yes – No	1.39 (0.98; 1.96)	1.43 (0.95; 2.17)	1.14 (0.68; 1.89)	1.25 (0.68; 2.31)	1.33 (0.88; 2.00)	1.68 (1.00; 2.82)
No – Yes	1.10 (0.66; 1.84)	1.39 (0.74; 2.60)	1.31 (0.73; 2.38)	1.71 (0.88; 3.32)	0.74 (0.27; 2.00)	1.00 (0.18; 5.46)
Yes – Yes	1.37 (1.02; 1.85)	1.44 (1.01; 2.07)	1.07 (0.68; 1.66)	0.99 (0.56; 1.74)	1.56 (1.11; 2.18)	1.79 (1.20; 2.68)
Skinfolds trajectory from 11 to 15 years old	0.229**	0.049**	0.894**	0.781**	0.039**	0.003**
Ever in the lowest tertile	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Reduction of tertile	1.13 (0.88; 1.47)	1.05 (0.74; 1.51)	1.07 (0.76; 1.51)	0.89 (0.55; 1.44)	1.05 (0.74; 1.50)	1.32 (0.78; 2.23)
Ever in the middle tertile	0.95 (0.72; 1.26)	0.97 (0.65; 1.44)	1.01 (0.70; 1.44)	0.77 (0.45; 1.29)	1.00 (0.66; 1.52)	1.45 (0.84; 2.53)
Increase of tertile	0.95 (0.73; 1.25)	0.82 (0.55; 1.23)	1.16 (0.84; 1.61)	0.94 (0.58; 1.52)	0.65 (0.40; 1.04)	0.49 (0.22; 1.11)
Ever in the highest tertile	1.21 (0.95; 1.54)	1.34 (0.94; 1.92)	1.11 (0.81; 1.53)	1.01 (0.63; 1.64)	1.29 (0.94; 1.78)	1.82 (1.10; 3.02)

[§] Incident wheezing: excluded individuals who presented wheezing at 11 years old. Persistent wheezing: included only individuals who presented wheezing at 11 and 15 years old.

† Adjusted for sex, skin color, maternal age at delivery, gestational age, hospitalization in infancy, maternal smoking during pregnancy, parents smoking at 11 and 15 years old, smoking trajectory of adolescent, income trajectory from birth to adolescence, family history of wheezing, medical diagnosis of allergy, physical activity trajectory from 11 to 15 years old, gastroesophageal reflux disease, Tanner's pubertal stage, and domestic agglomeration.

* test for linear trend. ** test for heterogeneity.



Figure 1. Association between chest wheezing (exposure) and obesity at 15 years old (outcome) 1993 Pelotas Birth Cohort Study.

Artigo 3 – artigo original

Será submetido ao European Respiratory Journal
Após tradução e incorporação das alterações sugeridas pela banca

Efeito do somatório de pregas cutâneas e do índice de massa corporal sobre a função pulmonar em adolescentes – Estudo longitudinal dos nascidos vivos em 1993, Pelotas – Brasil.

R. B. Noal^I, A. M. B. Menezes^I, S. E. C. Macedo^I, S. C. Dumith^I, J. R. Pérez-Padilla^{II}, C.L.P. Araújo^I, P.C. Hallal^I

^I Epidemiology Postgraduate Program, Federal University of Pelotas, Pelotas

^{II} Instituto Nacional de Enfermidades Respiratorias, Mexico, D.F., Mexico

CORRESPONDENCE:

Ricardo Bica Noal

Epidemiology Postgraduate Program, Federal University of Pelotas, Pelotas

Rua Marechal Deodoro 1160, 3° piso - 96020-220 - Pelotas, Brazil. Fax: 55 5332841300.

E-mail: ricardonoal@gmail.com

Título

Efeito do somatório de pregas cutâneas e do índice de massa corporal sobre a função pulmonar em adolescentes – Estudo longitudinal dos nascidos vivos em 1993, Pelotas – Brasil.

Resumo

A obesidade, assim como a redução da função pulmonar, esta associada à morbidade e mortalidade. Poucos estudos avaliaram o efeito da adiposidade sobre a função pulmonar em adolescentes. Esse estudo foi realizado com objetivo de avaliar o efeito do índice de massa corporal e do somatório das pregas cutâneas (tricipital e subescapular) sobre a função pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada) de adolescentes pertencentes ai estudo longitudinal dos nascidos vivos em 1993, Pelotas – Brasil. Os adolescentes com idade entre 14 e 15 anos foram entrevistados (n=4349), taxa de acompanhamento de 85,7% da coorte original, medidos (n=4110) e sua função pulmonar avaliada (n=4006). Observou-se através de uma análise transversal que, após controle para fatores de confusão desde o período gestacional, o índice de massa corporal apresenta de maneira geral efeito direto sobre a função pulmonar ao passo que o somatório de pregas cutâneas efeito inverso. A análise longitudinal permitiu observar que os adolescentes, independentemente do sexo, que permaneceram nos menores tercils do índice de massa corporal durante o acompanhamento apresentaram menores valores de função pulmonar em relação aos que permaneceram no tercil médio. Os meninos que permaneceram no maior tercil de pregas cutâneas apresentaram menores valores de função pulmonar. Esses achados sugerem que o baixo índice de massa corporal e o elevado somatório de pregas cutâneas apresentam impacto negativo sobre a função pulmonar de adolescentes.

Palavras-chaves

pulmonary function tests, body fat distribution, obesity, adolescence, longitudinal

Introdução

Em 1846, John Hutchinson – inventor do espirômetro – observou que a altura, a idade e a doença eram os maiores preditores da função pulmonar [1]. A redução da função pulmonar, em particular do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), está associada ao aumento de morbidade e mortalidade [2, 3]. Desde os primeiros estudos, percebeu-se que a capacidade vital aumentava com o aumento da massa corporal até a obesidade, quando então começava a declinar [1]. Mais recentemente, esta observação foi ratificada, evidenciando-se que a obesidade extrema, além das morbidades conhecidamente relacionadas, está associada à redução da função pulmonar [4, 5].

O índice de massa corporal (IMC), que considera o peso e a altura do indivíduo, embora seja barato e de fácil obtenção, pode ser criticado como método de avaliação de composição corporal, uma vez que mede simultaneamente as massas magra e gorda. No entanto, a utilização de medidas diretas para avaliação da composição corporal, com capacidade de medir mais precisamente os compartimentos corporais, é consideravelmente mais dispendiosa e de mais difícil aplicabilidade na prática diária. Uma alternativa a esses métodos é a avaliação da composição corporal baseada na espessura das pregas subcutâneas. Esse tipo de avaliação tem observado que quanto maior a espessura das pregas subcutâneas, menor a função pulmonar [6].

Este estudo foi realizado com o objetivo de estimar o efeito do índice de massa corporal e do somatório de pregas cutâneas, sobre a função pulmonar em adolescentes de uma coorte de nascimentos na cidade de Pelotas, Brasil.

Métodos

Dos 5265 nascimentos hospitalares ocorridos no ano de 1993 em Pelotas – cidade de aproximadamente 340 mil habitantes, localizada na região sul do Brasil – 5249 indivíduos (apenas 16 recusas) formaram o estudo longitudinal dos nascidos vivos em 1993, Pelotas – Brasil. Detalhes sobre a metodologia estão disponíveis em outras publicações [7-9].

O oitavo acompanhamento do estudo foi realizado entre os meses de janeiro e agosto de 2008. Todos os adolescentes vivos da coorte original, naquele momento, com idades entre 14 e 15 anos, foram alvo do estudo. Durante o trabalho de campo foram utilizadas duas equipes distintas, uma foi responsável pela aplicação dos questionários nos domicílios, e a outra pela realização de medidas antropométricas na Central de Medidas.

As variáveis antropométricas foram obtidas através da média de duas medidas dos valores aferidos de peso em gramas (balança digital *Tanita, Tokyo, Japan*, precisão de 100 gramas), da altura em pé em centímetros (estadiômetro de alumínio) e das pregas cutâneas tricipital e subescapular em milímetros (plicômetro da marca *Cescorf* – precisão de um milímetro) realizadas nos acompanhamentos de 2004 e 2008 [10]. Através dessas medidas foram definidas, em ambos os acompanhamentos, as principais variáveis de exposição (ambas analisadas como contínuas ou como categóricas ordinais (em tercís ou quintis, do menor ao maior valor): a) somatório de pregas cutâneas (SPC), soma dos valores de pregas cutâneas tricipital (TC) e subescapular (SE) e b) índice de massa corporal (IMC) peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. Com objetivo de avaliar a evolução do estado nutricional dos 11 aos 15 anos foram criadas as variáveis trajetória de SPC e trajetória de IMC, em cinco categorias: manutenção no menor tercíl, redução de tercíl, manutenção no tercíl médio, aumento de tercíl e manutenção no tercíl superior. O IMC também foi expresso em escore Z dos valores preditos para idade e sexo [11].

A medida da função pulmonar, espirometria, foi realizada com espirômetro portátil, à bateria, baseado no sistema de ultra-som (*Easy-One2; NDD Medical Technologies, Chelmsford MA, USA and Zurich, Swizerland*). Todos os testes

espirométricos foram realizados com os adolescentes sentados, com pinça nasal e bucal descartável. As manobras foram realizadas até que fossem obtidas três provas aceitáveis e reprodutíveis conforme padrão de qualidade requerido pelas *American Thoracic Society (ATS)* e *European Respiratory Society (ERS)*[12]. Os critérios de exclusão para realização da espirometria foram: gestação, tuberculose pulmonar em tratamento, doença cardíaca e o relato, nos três meses anteriores ao exame, de internação por doença cardíaca, cirurgia torácica ou abdominal e cirurgia nos olhos ou descolamento de retina[13]. Os dados de função pulmonar, volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e capacidade vital forçada (CVF), foram expressos em valores absolutos (ml) e como porcentagem do previsto pelas curvas do “*National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES III) [14], e a relação VEF₁/CVF, coeficiente expiratório forçado (CEF), em porcentagem [15].

Foi realizado controle de qualidade das entrevistas, das medidas antropométricas e da espirometria. Com relação às entrevistas, um supervisor do trabalho de campo revisitou, uma a duas semanas após a entrevista, aproximadamente 10% dos adolescentes e aplicou uma versão reduzida do questionário para testar incoerências. A equipe das medidas foi periodicamente treinada e padronizada. Semanalmente os espirômetros foram calibrados e a qualidade das manobras avaliada e classificada por um pesquisador externo.

As variáveis independentes utilizadas para controle dos fatores de confusão foram coletadas desde o nascimento até o acompanhamento de 2008. No nascimento, foram avaliadas: peso ao nascer (contínua), fumo materno na gestação (sim/não), idade gestacional (contínua) e idade da mãe no parto (contínua). Em 2004 e 2008, foram coletadas: história familiar de asma ou chiado no peito (sim/não), fumo dos pais (nenhum fumante, ao menos um ex-fumante, ao menos um fumante e ambos fumantes), cor da pele (branca, preta e outra), atividade física (não ativo/ativo)[16], índice de bens da família (quintil) [17], diagnóstico médico de rinite e/ou eczema (nenhum deles, um deles e ambos), fumo do adolescente (sim/não) e relato de chiado no peito no último ano (sim/não). No ano de 2008, através de um questionário confidencial, foi coletada a variável desenvolvimento sexual – Estágios de Tanner (2-4, 5-7 e 8-10 pontos) [18, 19].

Os dados foram digitados duplamente no programa Epi Info 6.04b e analisados no pacote estatístico Stata 10.0 (*StataCorp, CollegeStation Texas, USA*). Como a distribuição de gordura corporal e a função pulmonar diferem em indivíduos do sexo masculino e feminino, toda a análise foi estratificada por sexo. A análise descritiva dos dados antropométricos e de função pulmonar foi expressa pelo cálculo das médias e intervalos de confiança de 95% (IC95%). O nível de significância definido em 5% para os testes bi-caudais. Foi utilizada regressão linear simples para o cálculo dos valores de VEF₁ e CVF, em mililitros (ml) e em porcentagem do predito pelo NHANES III [14], de acordo com as variáveis de exposição. Através de regressão linear multivariável, foram criados modelos de ajuste, conforme ano do acompanhamento e variável dependente. Para o desfecho “função pulmonar expressa em valores absolutos”, foram utilizados os seguintes modelos: **modelo (1)**, formado pelas variáveis peso ao nascer, idade gestacional, fumo materno na gestação, idade da mãe no parto, história familiar de asma ou chiado, estágio de Tanner e tabagismo dos pais; **modelos (2) e (3)** compostos pelo modelo (1) com o acréscimo das variáveis cor da pele, atividade física, índice de bens, histórico pessoal de alergia, tabagismo do adolescente, relato de chiado no peito no último ano, altura e escore Z de IMC, coletadas nos acompanhamentos de 2004 e 2008, respectivamente. O modelo de ajuste utilizado para a variável trajetória do SPC, **modelo (4)**, foi composto pelo **modelo (2)** acrescido da variável SPC aos 11 anos. Para o desfecho “função pulmonar conforme os valores preditos” foram estabelecidos os seguintes modelos, **modelo (5)**: modelo (4) com substituição do IMC em escore Z pelo IMC contínuo aos 11 anos; e **modelo (6)**: modelo (5) acrescido da variável SPC aos 11 anos.

Para a obtenção dos valores de função pulmonar da categoria de referência nos modelos ajustados, utilizou-se o comando “*adjust*”, que calcula a média dos valores do desfecho para as os valores médios de cada variável contínua e para a média nas categorias de referência de cada variável categórica do modelo. Embora a variável somatório de pregas cutâneas tenha apresentado uma distribuição um pouco assimétrica, como os testes do modelo com a transformação logarítmica não mostraram alteração no coeficiente de determinação (R^2), optou-se pela manutenção da variável não transformada pela maior facilidade de entendimento dos resultados.

Resultados

No ano de 2008, dos 5249 adolescentes elegíveis da coorte original, foram entrevistados 4349 indivíduos, o que, incluindo os 148 óbitos, corresponde a um percentual de acompanhamento de 85,7%. Dos adolescentes entrevistados, 94,5% (N=4110) foram medidos, sendo que a grande maioria (93%) na Central de Medidas. Obeve-se avaliação da função pulmonar em 92,1% (n=4006) dos entrevistados. Os principais motivos da não realização da espirometria foram: “não entendimento” (n=27), gestação (n=17) e recusa (n=16).

A média de idade no acompanhamento foi de 14,7 anos, 51% eram do sexo feminino e 64% eram de cor da pele branca. Em relação às variáveis antropométricas, 19% apresentaram sobrepeso e 8,7% apresentaram obesidade. Um terço relatou história familiar de asma ou chiado no peito, 39% relataram diagnóstico médico de rinite alérgica e/ou eczema, 12% informaram ter apresentado chiado no peito no último ano, e 41% foram considerados inativos. Um terço (33,4%) das mães dos adolescentes fumaram durante a gestação, aproximadamente um quarto dos pais (23%) nunca havia fumado e 18,8% dos adolescentes já haviam fumado alguma vez na vida.

A **Tabela 1** apresenta a descrição das variáveis antropométricas e de função pulmonar conforme sexo. Entre os acompanhamentos de 2004 e 2008, à exceção do somatório de pregas cutâneas no sexo masculino, observou-se em ambos os sexos um aumento de todas as medidas antropométricas. Com relação aos dados do VEF₁ e da CVF, os adolescentes do sexo masculino apresentaram os maiores valores absolutos e as mulheres os maiores valores preditos por NHANES III (valores p<0,001).

Na **Tabela 2** observamos a função pulmonar, em valores absolutos, em relação ao somatório de pregas cutâneas (SPC), nos adolescentes do sexo masculino. Na análise bruta, observou-se que, em relação aos adolescentes pertencentes ao quintil médio (de referência), independentemente do acompanhamento, os indivíduos nos menores quintis de pregas cutâneas apresentaram menores valores de VEF₁ e CVF. No entanto, principalmente aos 15 anos, a análise ajustada revelou inversão desses achados, sugerindo uma redução, em relação ao quintil médio, tanto do VEF₁ quanto

da CVF de até 400 ml nos maiores quintis do SPC. Além disso, na análise ajustada, evidenciou-se que os adolescentes que permaneceram dos 11 aos 15 anos no maior tercil de SPC apresentaram menores valores de função pulmonar. Não houve associação estatisticamente significativa entre as pregas cutâneas e o coeficiente expiratório forçado, no modelo ajustado. No sexo feminino (**Tabela 3**), observou-se que quanto maior o quintil do SPC aos 11 anos menores foram os valores absolutos de função pulmonar aos 15 anos (valor p de tendência <0,001). Não foi encontrada associação entre o SPC aos 15 anos e a trajetória do SPC dos 11 aos 15 anos e os valores absolutos de função pulmonar no sexo feminino.

A relação entre os quintis de IMC e SPC aos 15 anos, em ambos os sexos, e os valores ajustados de VEF₁ preditos pela NHANES III, podem ser observados na **Figura 1**. De maneira geral, evidenciou-se que, independentemente do sexo, a função pulmonar (VEF₁ predito pela NHANES III) apresentou uma relação direta com o IMC e inversa com o SPC. Os indivíduos do sexo masculino pertencentes aos maiores quintis do SPC e do IMC apresentaram, em relação aos quintis médios, valores de Beta (IC95%) -9,1 pontos percentuais (pp) (-12,0; -6,1) e +0,4 pp (-1,9;2,7), respectivamente. Além disso, observou-se nos indivíduos localizados no menor quintil de IMC redução de 8 pp (-10,4;-5,6). No sexo feminino, em relação à categoria de referência, verificou-se que os menores valores de VEF₁ ocorreram no menor quintil do IMC e no maior quintil do SPC, -4,3 pp (-6,2;-2,3) e -4,0 pp (-6,2;-2,7), respectivamente. Como os valores do VEF₁ (acompanhamento 2004) e da CVF (acompanhamentos 2004 e 2008) apresentaram o mesmo padrão, magnitude de associação e representação gráfica – direta para IMC e inversa para SPC – não foram incluídos na **Figura 1**.

A **Tabela 4** compara o efeito da trajetória dos tercis de IMC e do SPC dos 11 aos 15 anos sobre os valores preditos de função pulmonar as 15 anos, nos sexos masculino e feminino. As análises bruta e ajustada evidenciaram que os adolescentes, tanto do sexo masculino quanto do sexo feminino, que permaneceram nos menores tercis de IMC dos 11 aos 15 anos apresentaram valores de CVF menores, aproximadamente cinco pontos percentuais (pp), do que aqueles que permaneceram no tercil médio. Foi observado efeito semelhante, embora com menor magnitude, sobre o desfecho VEF₁. Ao se avaliar a trajetória do SPC nos meninos, observou-se que tanto o VEF₁ quanto a

CVF apresentaram resultados praticamente inversos aos observados pela trajetória do IMC. Os adolescentes que permaneceram no maior tercil de SPC apresentaram menores valores preditos de função pulmonar aos 15 anos – redução de até seis pontos percentuais – em relação os que permaneceram no tercil médio. No sexo feminino, o a associação entre a trajetória do SPC e a função pulmonar predita, parece apresentar uma distribuição em “U” invertido, com menores valores de função pulmonar nos que se mantiveram nos tercís extremos.

Discussão

Os autores observaram que, nessa coorte de nascimento realizada em um país em desenvolvimento, principalmente no sexo masculino, o índice de massa corporal (IMC) apresentou relação direta com a função pulmonar, enquanto o somatório de pregas cutâneas (SPC) apresentou relação inversa. Além disso, observou-se que os valores de função pulmonar foram menores nos meninos e nas meninas que se mantiveram no menor tercil de IMC; e nos meninos que se mantiveram no maior tercil de SPC dos 11 aos 15 anos.

Em um estudo longitudinal com 15 anos de seguimento, as elevadas taxas de acompanhamento (85,7%), de realização de medidas antropométricas (94%), e de espirometria nos entrevistados (92%) são pontos positivos a serem ressaltados. Além disso, a padronização da aferição das medidas antropométricas [10] e da função pulmonar [12, 13] associada ao rigoroso controle de qualidade reforçam a confiabilidade dos resultados encontrados.

É passível de crítica a não utilização de um método direto de avaliação da composição corporal, tais como a “*dual-energy X-ray absorptometry*” (DXA), o “*underwater weighing*” ou as “*labeled water techniques*” [20-22]. Rodríguez *et al.* sugerem que, embora em nível individual a acurácia da maioria das equações que utilizam espessura das pregas cutâneas para avaliação da adiposidade corporal seja baixa em relação ao DXA, a capacidade de predição da porcentagem de massa gorda pode ser útil em trabalhos de campo [23]. Sutherland em 2008, ao avaliar o efeito da adiposidade sobre a função pulmonar, não encontrou diferenças entre os resultados observados pelo DXA e aqueles obtidos pela avaliação de pregas cutâneas [24]. Embora a aferição das pregas cutâneas, subescapular e tricípital, avalie indiretamente a adiposidade, ela é uma técnica não invasiva, de fácil aplicação, barata e, conseqüentemente, muito útil em estudos de base populacional. Com relação à avaliação da função pulmonar, devemos salientar que a não disponibilidade da medida dos volumes pulmonares, particularmente o volume de reserva expiratório (VRE) e a capacidade residual funcional (CRF), frequentemente alterados mais precocemente em

pacientes com elevados índices de massa corporal, também deve ser considerada uma limitação do estudo [25].

Assim como descrito na literatura [13, 15], os autores do presente estudo observaram que a função pulmonar foi determinada principalmente pela altura, peso e sexo do indivíduo; os R^2 para explicação da variabilidade do VEF_1 foram 52%, 25% e 18%, respectivamente.. Em concordância com os achados de Pérez-Padilla [26], verificamos que, independentemente do sexo, quanto maior foi o índice de massa corporal, variável que isoladamente respondeu por cerca de 4% da variabilidade do VEF_1 , maiores foram os valores, tanto absolutos quanto preditos, de função pulmonar. Naquele estudo o autor sugere que em relação aos jovens com IMC normal, os desnutridos e os com obesidade apresentam menores valores de função pulmonar, apresentando uma associação em forma de “U” invertido, visto mais claramente no VEF_1 nos meninos [26].

O IMC frequentemente utilizado, em virtude da sua simplicidade e aplicabilidade, como medida de obesidade geral, inclusive em estudos realizados para avaliar função pulmonar, não é, porém, um bom método de avaliação da composição corporal. Lazarus *et al.*, observaram que o IMC apresentou-se diretamente associado à função pulmonar, tanto com o VEF_1 quanto com a CVF, em todas as idades [27]. No entanto, com objetivo de avaliar isoladamente o efeito da adiposidade – massa gorda, observaram que, ao controlar para o efeito IMC, quanto maior a espessura da prega subescapular menores foram os valores de função pulmonar [27]. Em 1998, o mesmo autor, ao investigar a relação entre a composição corporal, e a distribuição da gordura, com a função ventilatória, não encontrou associação entre o IMC e o VEF_1 , ou a CVF [6]. Porém, no mesmo estudo, através da aferição das pregas cutâneas, observou que, quando analisadas isoladamente, as massas magra e gorda apresentaram associações direta e inversa com a função ventilatória, respectivamente [6].

No nosso estudo observamos que o efeito do IMC e do SPC ocorreu principalmente nos indivíduos do sexo masculino. Harik-Kahn *et al.* verificaram uma relação inversa da razão cintura-quadril (medida indireta de gordura abdominal) com o VEF_1 e com a CVF, principalmente nos homens [28]. Segundo aqueles autores, o diferente padrão de acúmulo de gordura corporal observado entre os sexos pode ser

uma das hipóteses para esse achado. Nos quatro anos de acompanhamento da coorte, o SPC permaneceu inalterado nos meninos e aumentou em média seis milímetros nas meninas. Porém, ao avaliarmos separadamente a evolução das pregas subescapular (medida indireta de gordura torácica) e tricipital verificamos que a espessura da prega subescapular aumentou em ambos os sexos (principalmente nas meninas), e que a tricipital reduziu nos meninos e aumentou nas meninas. Realizamos uma análise individualizada, estratificada por sexo (dados não mostrados) e ajustada conforme os modelos 2 e 3, do efeito da espessura das pregas cutâneas sobre a função pulmonar. Constatamos que, embora o SPC não tenha apresentado associação com o $VEF_{1,}$ os grupos de meninas no maior quintil de prega subescapular, tanto aos 11 quanto aos 15 anos, atingiram menores valores de VEF_{1} aos 15 anos.

Mais do que limitação ao fluxo aéreo [29, 30], a obesidade pode ocasionar um distúrbio restritivo. Alguns mecanismos fisiopatológicos têm sido descritos, como a observação de que a massa gorda abdominal pode impedir o rebaixamento do diafragma durante a inspiração [31] e que o depósito de gordura no tórax pode alterar o “*recoil*” da parede torácica [6, 32]. Segundo Beuther, esse processo, associado à redução do diâmetro da via aérea, leva a uma ventilação com volume corrente igual ou próximo ao de fechamento das vias aéreas, resultando em alterações na função muscular lisa [33]. Sutherland *et al.*, através do método DXA, observaram que os efeitos das gorduras torácica e abdominal sobre a função pulmonar são comparáveis, propondo que as mesmas atuam em conjunto [24]. Segundo Pérez-Padilla, o efeito total do peso corpóreo sobre a função pulmonar poderia ser estimado por uma equação considerando simultaneamente a massa muscular, com influência direta, e a massa gorda, com influência inversa [26]. Lazarus *et al.* também sugerem que o efeito negativo da massa gorda pode ser devido ao seu efeito mecânico sobre a ventilação, ao passo que o efeito positivo da massa magra pode ser mediado pelo componente muscular [6]. Pacientes com doenças neuromusculares, em virtude da fraqueza de músculos respiratórios, apresentam redução da função pulmonar [34]. Esse dado torna plausível o nosso achado de que os menores valores do VEF_{1} e da CVF, observados nos indivíduos que permaneceram no menor tercil de IMC, sejam decorrentes da menor quantidade de massa magra e, conseqüentemente, da menor força muscular.

O aumento e a manutenção da massa gorda na adolescência, avaliada por um método simples e barato como as pregas cutâneas, afeta negativamente a função pulmonar. Tal observação tem implicações clínicas e de saúde pública, uma vez que é adicionada à extensa lista de morbidades associadas com a obesidade, mesmo em adolescentes [35].

Referências

1. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans* 1846; 29: 137-252.
2. Kannel WB, Hubert H, Lew EA. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham study. *American Heart Journal* 1983; 105: 311-315.
3. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ (Clinical Research ed)* 1996; 313: 711-715; discussion 715-716.
4. Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *The American Review of Respiratory Disease* 1983; 128: 501-506.
5. Jubber AS. Respiratory complications of obesity. *International Journal of Clinical Practice* 2004; 58: 573-580.
6. Lazarus R, Gore CJ, Booth M, Owen N. Effects of body composition and fat distribution on ventilatory function in adults. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 68: 35-41.
7. Araujo CL, Menezes AM, Vieira Mde F, Neutzling MB, Goncalves H, Anselmi L, Dumith SC, Hallal PC. The 11-year follow-up of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study: methods. *Cadernos de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública* 2010; 26: 1875-1886.
8. Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 704-709.
9. Victora CG, Araujo CL, Menezes AM, Hallal PC, Vieira Mde F, Neutzling MB, Goncalves H, Valle NC, Lima RC, Anselmi L, Behague D, Gigante DP, Barros FC. Methodological aspects of the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Revista de Saúde Pública* 2006; 40: 39-46.
10. Lohamann TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books;, 1988.

11. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85: 660-667.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
13. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161.
14. National Center for Health Statistics. Plan and Operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Hyattsville, MD: National Center For Health Statistics; 1994. US Dept of Health and Human Services publication PHS 94-1308.
15. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.
16. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, Hergenroeder AC, Must A, Nixon PA, Pivarnik JM, Rowland T, Trost S, Trudeau F. Evidence based physical activity for school-age youth. *The Journal of Pediatrics* 2005; 146: 732-737.
17. Filmer D, Pritchett LH. Estimating wealth effects without expenditure data--or tears: an application to educational enrollments in states of India. *Demography* 2001; 38: 115-132.
18. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease in Childhood* 1970; 45: 13-23.
19. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease in Childhood* 1969; 44: 291-303.

20. Ogle GD, Allen JR, Humphries IR, Lu PW, Briody JN, Morley K, Howman-Giles R, Cowell CT. Body-composition assessment by dual-energy x-ray absorptiometry in subjects aged 4-26 y. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1995; 61: 746-753.
21. Wells JC, Fuller NJ, Dewit O, Fewtrell MS, Elia M, Cole TJ. Four-component model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69: 904-912.
22. Parker L, Reilly JJ, Slater C, Wells JC, Pitsiladis Y. Validity of six field and laboratory methods for measurement of body composition in boys. *Obesity Research* 2003; 11: 852-858.
23. Rodriguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Fleta J, Sarria A, Bueno M. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1158-1166.
24. Sutherland TJ, Goulding A, Grant AM, Cowan JO, Williamson A, Williams SM, Skinner MA, Taylor DR. The effect of adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry on lung function. *Eur Respir J* 2008; 32: 85-91.
25. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 174: 112-119.
26. Perez-Padilla R, Rojas R, Torres V, Borja-Aburto V, Olaiz G, The Empece Working G. Obesity among children residing in Mexico City and its impact on lung function: a comparison with Mexican-Americans. *Archives of Medical Research* 2006; 37: 165-171.
27. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest* 1997; 111: 891-898.
28. Harik-Khan RI, Wise RA, Fleg JL. The effect of gender on the relationship between body fat distribution and lung function. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001; 54: 399-406.
29. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162: 1477-1481.
30. Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL, Trevisan M, Cassano PA, Iacoviello L, Schunemann HJ. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest* 2006; 129: 853-862.

31. Gibson GJ. Obesity, respiratory function and breathlessness. *Thorax* 2000; 55 Suppl 1: S41-44.
32. Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest* 1995; 107: 1298-1302.
33. Beuther DA. Obesity and asthma. *Clinics in Chest Medicine* 2009; 30: 479-488, viii.
34. Ward NS, Hill NS. Pulmonary function testing in neuromuscular disease. *Clinics in Chest Medicine* 2001; 22: 769-781.
35. Tirosh A, Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, Derazne E, Tzur D, Shamis A, Vinker S, Rudich A. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364: 1315-1325.

Tabela 1. Descrição, estratificada por sexo e ano de coleta dos dados, das variáveis antropométricas e de função pulmonar aos 11 e 15 anos. Coorte de nascimento de Pelotas RS (1993).

Variáveis antropométricas	Masculino		Feminino	
	2004 Média (IC95%)	2008 Média (IC95%)	2004 Média (IC95%)	2008 Média (IC95%)
Altura (cm)	144 (145; 145)	167 (167; 168)	147 (146; 147)	159 (159; 159)
Peso (kg)	39,4 (39,0; 39,8)	60,0 (59,4; 60,6)	40,4 (40,0; 40,9)	54,8 (54,3; 55,3)
IMC (kg/alt ²)	18,6 (18,4; 18,7)	21,4 (21,2; 21,5)	18,6 (18,4; 18,7)	21,6 (21,4; 21,7)
Somatório de pregas cutâneas (mm)	21,2 (20,7; 21,7)	20,7 (20,2; 21,3)	23,7 (23,2; 24,1)	29,9 (29,4; 30,5)
Prega subescapular (mm)	8,5 (8,2; 8,7)	9,7 (9,4; 9,9)	9,7 (9,4; 9,9)	13,0 (12,7; 13,3)
Prega tricipital (mm)	12,8 (12,5; 13,1)	11,1 (10,7; 11,4)	14,0 (13,7; 14,3)	16,9 (16,6; 17,2)
Valores de função pulmonar		2008 Média (IC95%)		2008 Média (IC95%)
CVF (ml)		4006 (3972; 4040)		3296 (3274; 3319)
CVF % do predito pelo NHANES III		93,4 (92,8; 94,0)		94,8 (94,3; 95,4)
VEF ₁ (ml)		3462 (3433; 3492)		2933 (2914; 2952)
VEF ₁ % do predito pelo NHANES III		92,8 (92,1; 93,3)		95,1 (94,6; 95,7)
VEF ₁ /CVF (%)		86,7 (86,4; 87,0)		89,3 (89,0; 89,6)

IC95%: intervalo de confiança de 95%. IMC: índice de massa corporal (peso em quilos/altura ao quadrado); CVF: capacidade vital forçada; NHANES III: *National Health and Nutrition Examination Survey*; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Tabela 2. Somatório de pregas cutâneas e função pulmonar em valores absolutos aos 15 anos no sexo masculino. Coorte de nascimento de Pelotas RS (1993)

	VEF ₁ (ml)		CVF (ml)		VEF ₁ /CVF (%)	
	β(IC95%)		β (IC95%)		β (IC95%)	
	Bruto	Ajustado	Bruto	Ajustado	Bruto	Ajustado
Somatório das pregas cutâneas aos 11 anos (em quintis)*	<0,001	0,133	<0,001	0,299	<0,001	0,406
Primeiro (menor)	-322 (-410; -234)	-36 (-142; 71)	-349 (-448; -249)	32 (-89; 153)	-0,4 (-1,4; 0,5)	-1,5 (-3,0; 0,0)
Segundo	-130 (-224; -36)	-84 (-189; 20)	-106 (-212; 0)	-39 (-158; 80)	-1,0 (-2,0; 0,0)	-1,2 (-2,6; 0,3)
Terceiro	3543 (3472; 3613)	Referência	4040 (3961; 4120)	Referência	87,8 (87,1; 88,6)	Referência
Quarto	64 (-37; 166)	-76 (-187; 34)	157 (42; 271)	-40 (-165; 86)	-1,7 (-2,8; -0,6)	-0,9 (-2,4; 0,6)
Quinto (maior)	165 (69; 260)	-151 (-287; 15)	341 (234; 449)	-141 (-296; 13)	-2,9 (-4,0; -1,9)	-0,4 (-2,3; 1,5)
Somatório das pregas cutâneas aos 15 anos (em quintis)**	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,659
Primeiro (menor)	-301 (-393; -209)	26 (-66; 118)	-378 (-483; -274)	78 (-26; 182)	0,9 (-0,1; 1,8)	-0,8 (-2,1; 0,6)
Segundo	-110 (-208; -13)	-1 (-89; 88)	-163 (-274; -52)	27 (-73; 126)	0,8 (-1,2; 1,8)	-0,4 (-1,7; 1,0)
Terceiro	3619 (3540; 3698)	Referência	4186 (4096; 4276)	Referência	86,5 (85,7; 87,3)	Referência
Quarto	-40 (-158; 79)	-187 (-298; -76)	6 (-129; 142)	-159 (-284; -34)	-0,7 (-1,9; 0,6)	-0,8 (-2,4; 0,9)
Quinto (maior)	-80 (-195; 34)	-405 (-530; -280)	43 (-87; 174)	-410 (-551; -269)	-2,5 (-3,7; -1,3)	-1,1 (-3,0; 0,8)
Trajetória do somatório das pregas cutâneas dos 11 aos 15 anos***	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	0,104
Sempre menor tercil	-253 (-354; -151)	16 (-116; 147)	-316 (-431; -201)	70 (-80; 220)	0,8 (-0,3; 1,9)	-0,9 (-2,7; 1,0)
Redução de tercil	139 (34; 244)	52 (-58; 162)	134 (15; 254)	53 (-73; 178)	0,9 (-0,2; 2,1)	0,4 (-1,1; 2,0)
Sempre no tercil médio	3517 (3427; 3607)	Referência	4060 (3958; 4163)	Referência	86,5 (85,6; 87,5)	Referência
Aumento de tercil	-165 (-303; -26)	-147 (-299; 4)	-140 (-297; 17)	-103 (-276; 69)	-0,7 (-2,2; 0,8)	-1,3 (-3,4; 0,8)
Sempre no maior tercil	118 (3; 232)	-180 (-319; -42)	264 (134; 393)	-147 (-304; 11)	-2,1 (-3,4; -0,9)	-1,0 (-2,9; 1,0)

Valor p do teste de Wald para heterogeneidade, considerando como categoria de referência o “tercil médio” ou “sempre no tercil médio”. **IC95%**: intervalo de confiança de 95%. **IMC**: índice de massa corporal (peso em quilos/altura ao quadrado); **CVF**: capacidade vital forçada; **NHANES III** (*National Health and Nutrition Examination Survey*); **VEF₁**: volume expiratório forçado no primeiro segundo. ***Modelo (2)**: peso ao nascer, fumo materno na gestação, idade gestacional, idade da mãe no parto, história familiar de alergia, estágio de Tanner, fumo dos pais, atividade física aos 11 anos, índice de bens aos 11 anos, cor da pele aos 11 anos, história pessoal de alergia aos 11 anos, fumo aos 11 anos, altura aos 11 anos, chiado no peito aos 11 anos e escore Z de IMC aos 11 anos. ****Modelo (3)**: peso ao nascer, fumo materno na gestação, idade gestacional, idade da mãe no parto, história familiar de alergia, estágio de Tanner, fumo dos pais, atividade física aos 15 anos, índice de bens aos 15 anos, cor da pele aos 15 anos, história pessoal de alergia aos 15 anos, fumo aos 15 anos, altura aos 15 anos, chiado no peito aos 15 anos e escore Z de IMC aos 15 anos. *****Modelo (4)**: Modelo (2) + somatório de pregas cutâneas aos 11 anos.

Tabela 3. Somatório de pregas cutâneas e função pulmonar aos 15 anos em valores absolutos aos 15 anos no sexo feminino. Coorte de nascimento de Pelotas RS (1993)

	VEF ₁ (ml)		CVF (ml)		VEF ₁ /CVF (%)	
	β (IC95%)		β (IC95%)		β (IC95%)	
	Bruto	Ajustado	Bruto	Bruto	Ajustado	Bruto
Somatório das pregas cutâneas aos 11 anos (em quintis)*	<0,001	0,010	<0,001	0,004	0,001	0,784
Primeiro (menor)	-93 (-161; -26)	105 (30; 181)	-114 (193; 36)	120 (30; 211)	0,3 (-0,8; 1,3)	0,0 (-1,3; 1,3)
Segundo	-34 (-92; 24)	44 (-18; 106)	-40 (-107; 27)	39 (-35; 114)	0,0 (-0,9; 0,8)	-0,2 (-0,9; 1,2)
Terceiro	2904 (2865; 2942)	Referência	3247 (3201; 3292)	Referência	89,8 (89,2; 90,4)	Referência
Quarto	50 (-4; 104)	-32 (-91; 27)	81 (18; 144)	-57 (-127; 14)	-0,7 (-1,5; 0,1)	0,6 (-0,5; 1,6)
Quinto (maior)	171 (115; 228)	-64 (-141; 13)	254 (189; 320)	-109 (-202; -17)	-1,7 (-2,5; -0,9)	0,8 (-0,5; 2,1)
Somatório das pregas cutâneas aos 15 anos (em quintis)**	<0,001	0,723	<0,001	0,734	<0,001	0,463
Primeiro (menor)	-201 (-317; -85)	-38 (-152; 76)	-205 (-339; -71)	22 (-115; 159)	-0,4 (-2,1; 1,4)	-1,8 (-3,8; 0,3)
Segundo	-88 (-149; -26)	-27 (-90; 36)	-111 (182; 40)	-6 (-81; 70)	0,5 (-0,4; 1,4)	-0,5 (-1,7; 0,6)
Terceiro	2915 (2879; 2951)	Referência	3246 (3203; 3287)	Referência	90,1 (89,5; 90,6)	Referência
Quarto	29 (-21; 79)	-6 (57; 44)	59 (1; 118)	14 (-47; 73)	-0,7 (-1,4; 0,1)	-0,5 (-1,4; 0,4)
Quinto (maior)	107 (56; 258)	-49 (-113; 15)	206 (147; 265)	-35 (-111; 42)	-2,3 (-3,0; -1,5)	-0,4 (-1,1; 0,8)
Trajectoria do somatório das pregas cutâneas dos 11 aos 15 anos***	<0,001	0,678	<0,001	0,766	<0,001	0,598
Sempre menor tercil	-95 (-173; -17)	34 (-61; 129)	-117 (-208; -26)	49 (-66; 163)	0,3 (-0,8; 1,5)	-0,3 (-1,9; 1,4)
Redução de tercil	65 (-6; 137)	13 (-65; 91)	105 (22; 188)	18 (-76; 112)	-0,7 (-1,8; 0,4)	0,1 (-1,3; 1,5)
Sempre no tercil médio	2889 (2850; 2929)	Referência	3215 (3169; 3261)	Referência	90,2 (89,6; 90,8)	Referência
Aumento de tercil	10 (-42; 63)	23 (-36; 81)	38 (-23; 98)	40 (-31; 110)	-0,8 (-1,6; 0,0)	0,5 (-1,5; 0,5)
Sempre no maior tercil	150 (98; 203)	-33 (-106; 41)	243 (182; 303)	-15 (-103; 73)	-2,0 (-2,8; -1,2)	-0,7 (-2,0; 0,6)

Valor p do teste de Wald para heterogeneidade, considerando como categoria de referência o “tercil médio” ou “sempre no tercil médio”. **IC95%**: intervalo de confiança de 95%. **IMC**: índice de massa corporal (peso em quilos/altura ao quadrado); **CVF**: capacidade vital forçada; **NHANES III** (*National Health and Nutrition Examination Survey*); **VEF₁**: volume expiratório forçado no primeiro segundo. ***Modelo (2)**: peso ao nascer, fumo materno na gestação, idade gestacional, idade da mãe no parto, história familiar de alergia, estágio de Tanner, fumo dos pais, atividade física aos 11 anos, índice de bens aos 11 anos, cor da pele aos 11 anos, história pessoal de alergia aos 11 anos, fumo aos 11 anos, altura aos 11 anos, chiado no peito aos 11 anos e escore Z de IMC aos 11 anos. ****Modelo (3)**: peso ao nascer, fumo materno na gestação, idade gestacional, idade da mãe no parto, história familiar de alergia, estágio de Tanner, fumo dos pais, atividade física aos 15 anos, índice de bens aos 15 anos, cor da pele aos 15 anos, história pessoal de alergia aos 15 anos, fumo aos 15 anos, altura aos 15 anos, chiado no peito aos 15 anos e escore Z de IMC aos 15 anos.

Tabela 4. Trajetória do IMC e do somatório das pregas cutâneas (SPC), dos 11 aos 15 anos, e função pulmonar predita por NHANES III. Coorte de nascimento de Pelotas RS (1993).

	VEF ₁ (% predito NHANES III)		CVF (% predito NHANES III)	
	β(IC95%)		β (IC95%)	
Sexo masculino	Bruto	Ajustado	Bruto	Ajustado
Trajetória do IMC dos 11 aos 15 anos*	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
Sempre menor tercil	-6,4 (-8,0; -4,7)	-4,6 (-7,1; -2,1)	-7,9 (-9,5; -6,4)	-5,5 (-7,9; -3,1)
Redução de tercil	-1,0 (-2,9; 1,0)	-2,0 (-4,6; 0,6)	-2,3 (-4,1; -0,5)	-3,0 (-5,5; -0,6)
Sempre no tercil médio	94,2 (92,9; 95,5)	Referência	94,9 (93,7; 96,1)	Referência
Aumento de tercil	-0,4 (-2,5; 1,6)	-0,5 (-3,2; 2,4)	-0,3 (-2,3; 1,6)	0,6 (-2,1; 3,3)
Sempre no maior tercil	2,3 (0,6; 4,0)	-1,2 (-4,2; 1,9)	4,2 (2,6; 5,8)	-0,9 (-3,8; 2,0)
Trajetória do somatório das pregas cutâneas**	<0,001	0,001	<0,001	0,004
Sempre menor tercil	-2,8 (-4,8; -0,8)	-0,5 (-3,7; 2,8)	-3,4 (-5,4; -1,4)	0,3 (-2,8; 3,5)
Redução de tercil	2,1 (-0,1; 4,2)	-0,4 (-3,1; 2,3)	1,3 (-0,8; 3,3)	-0,7 (3,2; 2,0)
Sempre no tercil médio	93,3 (91,5; 95,2)	Referência	93,9 (92,1; 95,7)	Referência
Aumento de tercil	-2,2 (-5,0; 0,6)	-2,4 (-6,1; 1,3)	-1,1 (-3,8; 1,6)	-0,9 (-4,5; 2,7)
Sempre no maior tercil	1,0 (-1,2; 3,3)	-6,0 (-9,5; -2,5)	3,7 (1,4; 5,9)	-5,5 (-8,8; -2,2)
Sexo feminino	Bruto	Ajustado	Bruto	Ajustado
Trajetória do IMC dos 11 aos 15 anos*	<0,001	0,022	<0,001	<0,001
Sempre menor tercil	-5,8 (-7,3; -4,2)	-3,5 (-5,7; -1,4)	-7,1 (-8,8; -5,5)	-5,2 (-7,5; -2,9)
Redução de tercil	-0,2 (-1,9; 1,6)	-1,1 (-3,2; 1,1)	-1,9 (-3,7; -0,1)	-2,9 (-5,3; -0,6)
Sempre no tercil médio	96,3 (95,1; 97,4)	Referência	95,7 (94,4; 96,9)	Referência
Aumento de tercil	-2,1 (-3,8; -0,4)	-1,1 (-3,2; 1,0)	-0,9 (-2,7; 0,9)	-0,5 (-2,8; 1,7)
Sempre no maior tercil	2,6 (1,1; 4,2)	-0,9 (-3,5; 1,6)	5,3 (3,7; 6,9)	1,1 (-1,7; 3,9)
Trajetória do somatório das pregas cutâneas**	<0,001	0,024	<0,001	0,015
Sempre menor tercil	-3,1 (-5,2; -0,9)	-2,7 (-5,7; 0,2)	-3,3 (-5,6; -1,0)	-2,9 (-6,1; -0,3)
Redução de tercil	1,1 (-0,9; 3,0)	-0,3 (-2,7; 2,2)	2,2 (0,1; 4,3)	0,1 (-2,6; 2,7)
Sempre no tercil médio	94,4 (93,4; 95,5)	Referência	93,2 (92,0; 94,3)	Referência
Aumento de tercil	0,0 (-1,4; 1,4)	0,7 (-1,1; 2,6)	0,8 (-0,7; 2,3)	1,2 (-0,8; 3,1)
Sempre no maior tercil	3,1 (1,6; 4,5)	-1,6 (-4,0; 0,7)	5,1 (3,6; 6,6)	-1,4 (-4,0; 1,1)

Valor p do teste de Wald para heterogeneidade, considerando como categoria de referência “sempre no tercil médio”. **IC95%**: intervalo de confiança de 95%. **IMC**: índice de massa corporal (peso em quilos/altura ao quadrado); **CVF**: capacidade vital forçada; **NHANES III** (*National Health and Nutrition Examination Survey*); **VEF₁**: volume expiratório forçado no primeiro segundo. * **Modelo (5)**: peso ao nascer, fumo materno na gestação, idade gestacional, idade da mãe no parto, história familiar de alergia, estágio de Tanner, fumo dos pais, atividade física aos 11 anos, índice de bens aos 11 anos, cor da pele aos 11 anos, história pessoal de alergia aos 11 anos, fumo aos 11 anos, altura aos 11 anos, chiado no peito aos 11 anos e IMC aos 11 anos. ** **Modelo (6)**: Modelo (5) + somatório de pregas cutâneas.

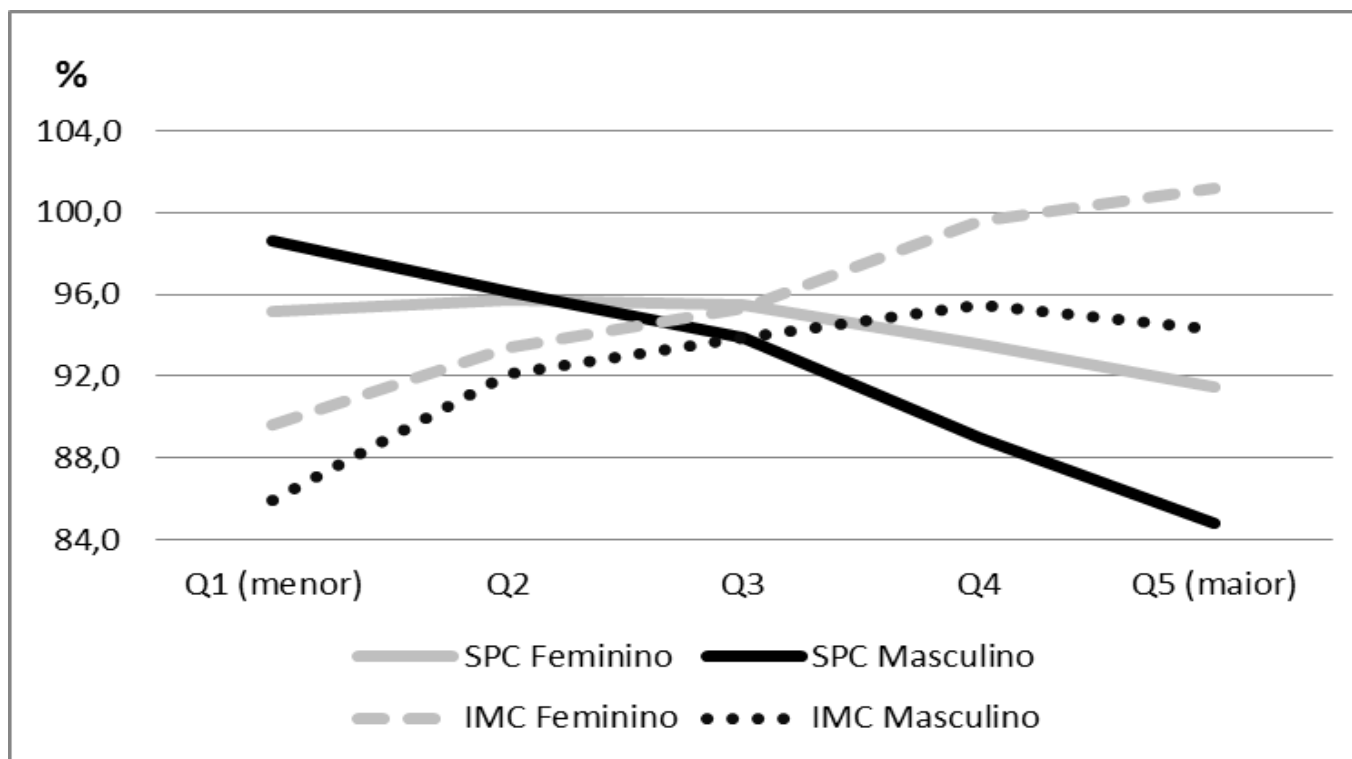


Figura 1. Relação entre o Somatório das pregas cutâneas (SPC) e o Índice de massa corporal (IMC) em quintis com os valores preditos pelo NHANES III (%) (National Health and Nutrition Examination Survey) do Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) aos 15 anos em porcentagem.

Linha Cinza: sexo feminino e **linha preta:** sexo masculino. **Linha tracejada:** IMC e **linha pontilhada:** SPC

Modelos de ajuste do IMC: peso ao nascer, fumo materno na gestação, idade gestacional, idade da mãe no parto, história familiar de asma ou chiado, Estágio de Tanner, fumo dos pais, cor da pele, atividade física, índice de bens, história de alergia, tabagismo, chiado no peito e altura. Modelo SPC: modelo do IMC mais o índice de massa corporal aos 15 anos.

Matéria para imprensa

“A obesidade aumenta a ocorrência de asma e piora a capacidade respiratória na adolescência”

O Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, através dos pesquisadores Ricardo Noal, Ana Menezes, Silvia Macedo e Samuel Dumith, com a colaboração do pesquisador Rogélio Pérez-Padilla, do México, estudaram a associação entre duas doenças que a Organização Mundial da Saúde considera problema de saúde pública mundial – a obesidade e asma. Parte de um projeto de pesquisa chamado Coorte de nascimento de Pelotas de 1993, o estudo avaliou mais de quatro mil adolescentes do nascimento até os 15 anos de idade.

A pesquisa constatou que 10,6% os adolescentes aos 11 anos e 8,7% dos adolescentes aos 15 anos eram obesos. Aos 15 anos de idade, um terço dos meninos e um quarto das meninas apresentaram sobrepeso/obesidade. Verificou-se ainda que aproximadamente um em cada dez jovens apresentou chiado no peito no ano anterior. Durante a pesquisa, observou-se que meninos e meninas obesas tiveram chance de apresentar chiado no peito aproximadamente 50% maior do que os que não eram obesos aos 11 e 15 anos de idade. Além disso, o risco de manter o chiado no peito dos 11 aos 15 anos foi 80% maior no grupo dos obesos.

Os principais determinantes da capacidade respiratória são o sexo, a idade e a altura. Com objetivo de descrever a função pulmonar e investigar o efeito do estado nutricional sobre esses resultados nos adolescentes pertencentes ao estudo, os pesquisadores realizaram um exame chamado espirometria. Segundo os pesquisadores, confirmando o que é classicamente descrito na literatura científica, a função pulmonar foi maior nos adolescentes do sexo masculino e aumentou com o aumento da idade e da altura. Outro achado interessante do estudo foi observar que os indivíduos mal nutridos, ou seja, com desnutrição ou obesidade, apresentaram menores valores de função pulmonar. Os autores sugerem algumas hipóteses para esses achados, entre elas, para os desnutridos a menor força dos músculos respiratórios, e para os obesos, a maior carga do tecido gorduroso sobre o tórax o que dificultaria a função dos músculos respiratórios e conseqüentemente dos pulmões.

Isso quer dizer que, quanto mais gordura corporal pior é a função respiratória dos adolescentes.

Os autores salientam que a obesidade, e a desnutrição, assim como a redução da função pulmonar, estão associadas à morbidade e mortalidade. O aumento e a manutenção da obesidade na adolescência afeta negativamente a função pulmonar e está associada à presença de sintomas respiratórios. Tais observações têm implicações clínicas e de saúde pública, uma vez que são adicionadas à extensa lista de morbidades relacionadas com a obesidade, mesmo em adolescentes.