

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Social
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia



Tese de Doutorado

**Asma e obesidade durante a infância até o início da vida adulta: Uma análise
bidirecional na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil**

Nícolas Kickhofel Weissshahn

Pelotas, 2024

Nícolas Kickhofel Weissshahn

Asma e obesidade durante a infância até o início da vida adulta: Uma análise bidirecional na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Baptista Menezes

Coorientadora: Dra. Paula Duarte de Oliveira

Pelotas, 2024

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação da Publicação

W429a Weissshahn, Nicolás Kickhofel

Asma e obesidade durante a infância até o início da vida adulta [recurso eletrônico] : uma análise bidirecional na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil / Nicolás Kickhofel Weissshahn ; Ana Maria Baptista Menezes, orientadora ; Paula Duarte de Oliveira, coorientadora. — Pelotas, 2024.
196 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2024.

1. Epidemiologia. 2. Asma. 3. Ruídos respiratórios. 4. Obesidade. 5. Estudos de Coortes. I. Menezes, Ana Maria Baptista, orient. II. Oliveira, Paula Duarte de, coorient. III. Título.

CDD 614.4

Nícolas Kickhofel Weissshahn

Asma e obesidade durante a infância até o início da vida adulta: Uma análise bidirecional na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil

Data da defesa: 03 de junho de 2024

Banca examinadora:

Profa. Dra. Ana Maria Baptista Menezes (Orientadora e Presidente da banca)
Doutora em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Dra. Paula Duarte de Oliveira (Coorientadora)
Doutora em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Fernando César Wehrmeister (Examinador Interno)
Doutor em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Janaína dos Santos Motta (Examinador Interno)
Doutora em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Marcia Margaret Menezes Pizzichini (Examinador Externo)
Doutorado em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pesquisadores e participantes da Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas - Brasil, envolvidos durante os longos 30 anos de acompanhamento. Aos que já contribuíram e aos que continuarão a compartilhar suas experiências de vida sem esperar nada em troca.

AGRADECIMENTOS

Provavelmente, a seção dos agradecimentos, seja um dos componentes mais importantes de uma tese de doutorado, pois nela percebemos o quanto somos dependentes do apoio das pessoas que estão ao nosso redor, para que os nossos objetivos pessoais sejam alcançados. Nesse contexto, quero deixar aqui toda minha admiração e agradecimento à todas as pessoas que tive contato e que de alguma forma, me auxiliaram durante esses quatro longos anos. Sintam-se abraçados com todo carinho que eu posso oferecer. Espero, algum dia, poder retornar a vocês toda ajuda que recebi e ajudar novas pessoas em busca de seus objetivos, assim como vocês me ajudaram.

Sinto que os aprendizados como doutorando, foram muito além dos aprendizados acadêmicos (que já foram muitos), foram aprendizados de vida. Assim, gostaria de pedir licença aos leitores, para fazer agradecimentos especiais.

À Maiara Gonçalves, que foi minha companheira durante o doutorado e que sempre esteve disposta a me ajudar e me acolher nos momentos mais turbulentos, que são muitos durante os quatro anos. Sempre com muita compreensão, atenção, amor e carinho, tornando esta etapa de minha vida mais agradável. Toda minha admiração pela pessoa que és. Espero, nos próximos anos, retribuir tudo que fizeste por mim nesse período.

A minha orientadora e amiga, Ana Menezes, que me mostrou como ser um pesquisador ético e profissional, obrigado pela confiança depositada em mim. A Paula Oliveira, minha coorientadora e exemplo como pessoa, que sempre esteve disposta e disponível, me ajudando a colocar a “mão na massa”. Ao, Fernando Wehrmeister, meu amigo, professor e membro da banca, que sempre esteve disponível e com novas e criativas ideias sobre a tese. Sou admirador do trabalho de vocês e espero um dia, de alguma forma, retribuí-los. Aos demais membros da banca, muito obrigado pelo tempo disponível e pelas inúmeras considerações, para enriquecer este trabalho.

A minha família, na figura dos meus pais, irmãos e demais familiares. Que nunca mediram esforços para me possibilitar e influenciar a sempre seguir estudando e me aperfeiçoando. A vocês, que sempre me mostraram o valor da educação na vida das pessoas e na sociedade. Muito do que me tornei hoje, devo a minha família, prometo que, durante toda a minha vida, serei um incentivador da educação.

Aos meus colegas e amigos de pós-graduação, pelos momentos compartilhados, com muita diversão, apoio e estudos em grupo. Em especial, aos colegas de turma: Letícia, Jéssica, Julia, Andressa e Cid; e a todos os membros da equipe de campo do acompanhamento dos 30 anos da coorte de 1993.

Ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas e aos professores do Centro de Pesquisas, que me mostraram um novo mundo e me ensinaram o que é ser um epidemiologista.

À CAPES pela concessão da bolsa que possibilitou a realização do doutorado e pelo financeiro técnico à realização deste trabalho.

Enfim, a todos e em especial as pessoas supracitadas, muito obrigado!

RESUMO

WEISSHAHN, Nicolás Kickhofel. **Asma e obesidade durante a infância até o início da vida adulta: Uma análise bidirecional na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.** Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Baptista Menezes. Tese (Doutorado em Epidemiologia). Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2024.

A asma é uma doença caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas, com sintomas respiratórios recorrentes, que variam em intensidade e frequência ao longo do tempo, sendo que o sintoma respiratório mais comumente observado é a sibilância. Nos últimos anos, a literatura científica menciona uma possível associação positiva entre sibilância e obesidade. A obesidade é uma doença crônica não transmissível, multifatorial, com iminente crescimento, tornando-se um problema de saúde pública global. No entanto, a relação entre as duas condições ainda não está bem estabelecida na literatura e sabe-se que indivíduos asmáticos obesos tendem a apresentar um pior controle das doenças, afetando a qualidade de vida e limitando as atividades de vida diárias. Assim, esta tese objetivou explorar a associação entre asma (mensurada pelo sintoma sibilância) e obesidade, utilizando dados da coorte de nascimentos de Pelotas de 1993, com um acompanhamento desde a infância até o início da vida adulta, e com foco na bidirecionalidade da associação e nas trajetórias de sibilância e obesidade ao longo desse período. Para tanto, três artigos científicos compõem essa tese. O primeiro, teve como objetivo analisar a associação bidirecional entre sibilância e obesidade durante a adolescência até o início da vida adulta (dos 11 aos 22 anos de idade), considerando um efeito cumulativo das exposições. Foi observado uma associação bidirecional positiva entre sibilância e obesidade especificamente no sexo feminino. De modo que, aquelas mulheres que apresentaram sibilância em dois acompanhamentos entre os 11 e 18 anos, tiveram uma maior chance de ser classificadas como obesas aos 22 anos, assim como, aquelas mulheres classificadas como obesas em dois acompanhamentos tiveram uma maior chance de desenvolver sibilância aos 22 anos. Já o segundo artigo, consta de uma análise longitudinal que buscou identificar as trajetórias de sibilância e obesidade dos 4 aos 22 anos de idade e também verificar se há uma associação bidirecional entre as duas condições. Foram identificados quatro grupos de trajetórias de sibilância e quatro grupos de trajetórias de obesidade. Além de, uma associação bidirecional positiva entre sibilância e obesidade, apenas no sexo feminino. Assim, uma trajetória de prevalência elevada de obesidade com ligeiro aumento dos 4 aos 22 anos foi associada à sibilância aos 22 anos e, as trajetórias de sibilância transitória precoce e sibilância persistente foram associadas à obesidade aos 22 anos. Por fim, o terceiro artigo, investigou a função pulmonar na idade adulta de acordo com as trajetórias de sibilância e obesidade. Foi observado que as médias de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), capacidade vital forçada (CVF) e a relação entre VEF_1 /CVF, aos 22 e 30 anos, foram menores nos participantes que tiveram trajetórias com exposição à presença de sibilância em comparação aos sem/infrequente sibilância. Em contrapartida, as diversas trajetórias de obesidade parecem não apresentar alterações estatisticamente significativas nas médias de função pulmonar na idade adulta.

Palavras - chave: Asma; Ruídos respiratórios; Obesidade; Estudos de Coortes.

ABSTRACT

WEISSHAHN, Nicolás Kickhofel. **Asthma and obesity from childhood to early adulthood: A bidirectional association in 1993 birth cohort, Pelotas, Brazil.** Advisor: Prof. Dr. Ana Maria Baptista Menezes. Thesis (Doctoral Thesis) – Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas, Pelotas, 2024.

Asthma is a chronic disease characterized by respiratory tract inflammation and respiratory symptoms that modify on intensity and frequency over the time. The most common respiratory symptom is wheezing. In the last years, the literature shows a possible positive association between wheezing and obesity. Obesity is a chronic multifactorial non-communicable disease that is considered as a global public health problem due the prevalence increases around the world since the last decades. Asthmatic obese individuals have a worse diseases control and this affect the quality of life and limiting daily activities. However, the relationship between the two conditions is not yet clear. This thesis aimed to explore the association between asthma (measured by wheezing) and obesity, by data collected from childhood to early adulthood in the 1993 Pelotas birth cohort. Wheezing and obesity trajectories and the bidirectional association between the two conditions were the focus on the investigation. Three papers were performed about these thematic. The first paper aimed to analyze the bidirectional association during adolescence and early adulthood (from 11 to 22 years of age) and considered a cumulative effect of exposures. A positive bidirectional association between wheezing and obesity was observed specifically in females. Women who self-reported wheezing in two follow-ups between the ages of 11 and 18, presented a greater chance to be classified as obese at age 22 and, and opposite, women who were classified as obese in two follow-ups presented a greater chance of developing wheezing at the age 22. The second paper included a longitudinal analysis that proposed to identify the wheezing and obesity trajectories and verify the bidirectional association from 4 to 22 years of age. Four wheezing trajectories groups and four obesity trajectories groups were identified. A positive bidirectional association between the two condition was observed too, only in females. High obesity prevalence with a slight increase trajectory was associated with wheezing at 22 years and early transient wheezing and persistent wheezing trajectories were associated with obesity at 22 years of age. The last paper aimed to describe the pulmonary function in early adulthood according to the wheezing and obesity trajectories. We observed that the average of forced expiratory volume in the first second (FEV_1), the forced vital capacity (FVC) and the FEV_1/FVC , at 22 and 30 years of age, were lower in individuals with trajectories of exposure to the wheezing compared with trajectories of never/infrequent wheezing. On the other hand, the obesity trajectories did not show statistically significant changes in the mean of pulmonary function in early adulthood.

Key-words: Asthma; Respiratory sounds; Obesity; Cohort studies.

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

ALSPAC	<i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BIC	Critérios de informação bayesiana
BMI	Body Mass Index
CLPM	<i>Cross-lagged Panel Model</i>
CVF	Capacidade vital forçada
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESF	Estratégia de Saúde da Família
FEV ₁	<i>Forced expiratory volume in the first second</i>
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
GAN	<i>Global Asthma Network</i>
GBTM	<i>Group-based Multi-trajectory Modeling</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IMC	Índice de Massa Corporal
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
MeSH Terms	<i>Medical Subject Heading</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCI	Padrões de Crescimento Infantil
PDA	Pletismografia por deslocamento de ar
PPGEPI	Programa de Pós-graduação em Epidemiologia
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RO	Razão de Odds
RR	Risco Relativo
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SUS	Sistema Único de Saúde
UFPeI	Universidade Federal de Pelotas
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
β	Coeficiente beta

APRESENTAÇÃO

A tese descrita a seguir é um requisito parcial para conclusão do curso de Doutorado em Epidemiologia do aluno Nicolás Kickhofel Weisshahn, no Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGEPI) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), sob orientação da Profa. Dra. Ana Maria Baptista Menezes e coorientação da Dra. Paula Duarte de Oliveira.

Elaborada conforme as normas do PPGEPI, esta tese é composta por cinco seções principais: (I) projeto de pesquisa, aprovado pela banca examinadora em 23/08/2021; (II) alterações do projeto de pesquisa, modificações realizadas após a qualificação do projeto; (III) relatório do trabalho de campo; (IV) artigos, três artigos desenvolvidos ao longo do período de doutoramento; (V) nota à imprensa, para a divulgação à imprensa local e à comunidade não científica, contendo uma síntese dos principais resultados observados nos artigos.

Após a seção V, uma conclusão contendo uma síntese dos principais achados, encerra o volume desta tese.

Os artigos componentes da tese, que serão apresentados para a banca examinadora estão descritos a seguir, e estão organizados de acordo com o formato requerido pelas revistas as quais foram ou serão submetidos.

Artigo original 1. Intitulado como, “*The bidirectional association between wheezing and obesity during adolescence and the beginning of adulthood in the 1993 birth cohort, Pelotas, Brazil*”, está publicado no Jornal Brasileiro de Pneumologia, volume 48, número 6, do ano de 2022. Este artigo teve como objetivo, analisar a associação bidirecional entre sibilância e obesidade entre os 11 e 22 anos de idade na Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas.

Artigo original 2. Intitulado como, “*Bidirectional association between wheezing and obesity: a trajectories analysis from childhood to adulthood in Brazilian south cohort*”, este artigo foi escrito com o objetivo de identificar as trajetórias de sibilância e obesidade desde a infância até o início da vida adulta e verificar se há uma associação bidirecional entre sibilância e obesidade. Este artigo será submetido a revista *Annals of allergy, asthma & immunology*.

Artigo original 3. Intitulado como, “Função pulmonar no início da vida adulta em uma coorte de nascimentos no sul do Brasil: Uma análise descritiva de acordo com as trajetórias de sibilância e obesidade”. Este artigo teve como objetivo, descrever a função pulmonar aos 22 e 30 anos de acordo com as trajetórias de sibilância e obesidade durante a infância até o início da vida adulta por meio dos dados da Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas. Está formatado de acordo com as normas gerais para o volume final da tese.

SUMÁRIO

SEÇÃO I. PROJETO DE PESQUISA	13
SEÇÃO II. ALTERAÇÕES DO PROJETO DE PESQUISA	81
SEÇÃO III. RELATÓRIO DE CAMPO	95
SEÇÃO IV. ARTIGOS	125
SEÇÃO V. NOTA À IMPRENSA	192
CONCLUSÃO	195

SEÇÃO I. PROJETO DE PESQUISA

Projeto de pesquisa qualificado em agosto de 2021.



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



Projeto de Pesquisa

Bidirecionalidade da associação entre sibilância e obesidade na adolescência e início da vida adulta: Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil

Doutorando: Nicolás Kickhofel Weissshahn
Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Baptista Menezes
Coorientadora: Dra. Paula Duarte de Oliveira

RESUMO

A asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica da via aérea, com presença de sintomas respiratórios recorrentes e broncorreatividade, que podem variar de intensidade ao longo do tempo. Devido à dificuldade no controle da doença e o alto custo aos sistemas de saúde pública, é necessária a compreensão dos fatores que podem contribuir para o aparecimento ou manutenção da asma. Assim, nos últimos anos, vem sendo relatado na literatura científica uma possível associação entre asma e obesidade. A obesidade é uma doença crônica de origem multifatorial, considerada um problema de saúde global e que vem crescendo ao longo dos últimos anos. Observa-se que os indivíduos asmáticos obesos tendem a apresentar um pior controle da doença, manifestando uma maior carga dos sintomas, interferindo na qualidade de vida e limitando as atividades diárias. Apesar de estudos longitudinais indicarem que possivelmente a obesidade precede a asma, a direção causal dessa associação ainda é incerta, ou seja, não é possível inferir se a asma contribui para o desenvolvimento da obesidade ou a obesidade contribui para o aparecimento da asma. Compreender a direcionalidade torna-se necessário para entender melhor a relação entre essas doenças, visto que esta associação pode ser influenciada por fatores como fenótipos, condições socioeconômicas e estilo de vida. Nesse contexto, este projeto visa explorar a associação entre asma e obesidade, utilizando os dados da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, em um acompanhamento longitudinal de 11 anos durante a adolescência até o início da vida adulta dos participantes, com foco principal na bidirecionalidade da associação e nas trajetórias da obesidade e sibilância no mesmo período.

ARTIGOS PLANEJADOS

Artigo original 1 – Trajetórias de sibilância e obesidade na adolescência e no início da vida adulta na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

Artigo original 2 – Associação bidirecional entre sibilância e índice de massa corporal na adolescência e início da vida adulta: Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

Artigo de revisão 3 – Relação causal entre obesidade e asma: Uma revisão sistemática.

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E QUADROS

Figura 1. Fluxograma dos resultados da busca na literatura sobre asma e obesidade.	32
Figura 2. Resumo dos acompanhamentos nos períodos perinatal, 11, 15,18 e 22 anos da coorte de nascimentos de 1993.	45
Figura 3. Modelo conceitual para a análise pelo método “cross-lagged panel model”.	50
Tabela 1. Descritores utilizados para a busca de artigos sobre asma e obesidade..	51
Quadro 1. Descritores utilizados para a busca da literatura sobre direção causal da associação entre asma e obesidade.	30
Quadro 2. Covariáveis utilizadas nas análises dos artigos planejados.	46
Quadro 3. Cronograma de atividades durante o período de doutoramento.	56
Quadro 4. Resumo dos artigos selecionados sobre associação longitudinal entre asma e obesidade, considerando a asma como exposição e obesidade como desfecho.....	67
Quadro 5. Resumo dos artigos selecionados sobre associação longitudinal entre asma e obesidade, considerando a obesidade como exposição e a asma como desfecho.....	68
Quadro 6. Resumo dos artigos selecionados sobre associação longitudinal entre asma e obesidade, considerando a bidirecionalidade da associação.	78

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 ASMA	22
2.1.1 Definição, epidemiologia e aspectos gerais sobre a asma	22
2.1.2 Instrumentos de avaliação da asma	24
2.2 OBESIDADE	25
2.2.1 Definição e epidemiologia e aspectos gerais sobre a obesidade	25
2.2.2 Instrumentos de avaliação da obesidade	28
2.3 ASSOCIAÇÃO CAUSAL ENTRE ASMA E OBESIDADE	29
2.3.1 Revisão da literatura sobre bidirecionalidade da associação entre asma e obesidade	30
2.3.1.1 Associação longitudinal entre asma e obesidade	33
2.3.1.2 Associação bidirecional entre asma e obesidade	35
3. JUSTIFICATIVA	38
4. OBJETIVOS	41
4.1 OBJETIVO GERAL	41
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
5. HIPÓTESES	42
6. MÉTODO	43
6.1 DELINEAMENTO	43
6.2 POPULAÇÃO ALVO	43
6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	43
6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	43
6.5 ASPECTOS METODOLÓGICOS DA COORTE DE 1993	43
6.6 OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE	45

6.6.1	Definição operacional da Sibilância.....	45
6.6.2	Definição operacional de Obesidade	45
6.6.3	Covariáveis	46
6.7	INSTRUMENTOS DE COLETA.....	47
6.7.1	Questionário ISAAC	47
6.7.2	Medidas de antropometria	47
6.8	CONTROLE DE QUALIDADE	47
6.9	CÁLCULO DE AMOSTRA E PODER ESTATÍSTICO.....	48
6.10	PLANO DE ANÁLISE.....	48
6.10.1	Artigo original 1	48
6.10.2	Artigo original 2	49
6.11	REVISÃO DA LITERATURA.....	51
6.11.1	Fonte dos dados	51
6.11.2	Crerios de elegibilidade	52
6.12	ASPECTOS ÉTICOS	52
7.	LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DO ESTUDO	53
8.	DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS	54
9.	FINANCIAMENTO.....	55
10.	CRONOGRAMA.....	56
	REFERÊNCIAS.....	57
	APÊNDICE A – Descrição dos artigos encontrados na busca da literatura sobre a associação longitudinal entre asma e obesidade	67

1. INTRODUÇÃO

A asma (PAVORD et al., 2017) e a obesidade são doenças crônicas consideradas como problemas de saúde pública globais (WORLD HEALTH ORGANIZATION (A), 2021) que geram altos custos aos sistemas de saúde e acarretam considerável morbidade da população, sendo que a asma afeta principalmente o período da infância e da adolescência (PAVORD et al., 2017) e a obesidade o período da infância, adolescência e vida adulta (BITSKO; EVERHART; RUBIN, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021(A)). A obesidade é uma doença de origem multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal, que apresenta um enfrentamento complexo e necessita de uma abordagem multiprofissional, pois pode exacerbar doenças associadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021(B)). Já a asma é uma doença heterogênea do sistema respiratório, caracterizada pela inflamação da via aérea que ocasiona alterações funcionais e estruturais aos pulmões (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2021), sendo a sibilância o sintoma mais comumente observado em indivíduos asmáticos (PEARCE et al., 2007). Devido ao fato de não haver um padrão ouro para diagnóstico de asma, a sibilância será utilizada no presente projeto como sinônimo de asma.

Dentre os fatores desencadeantes da inflamação e hiper-reatividade brônquica presentes na asma, estão as infecções virais ou bacterianas do trato respiratório, sensibilização a aeroalérgenos (como pólen, ácaros, fungos, plantas, fumaça do cigarro ou animais), alterações na umidade e temperatura do ar, dentre outros. Estes fatores podem atuar de forma independente ou em conjunto para desencadear os episódios de inflamação das vias aéreas (BUSSE; LEMANSKE; GERN, 2010). Além disso, também servem como principais gatilhos para exacerbações da sintomatologia e podem potencializar a recorrência das crises de sintomas e prejudicar a função pulmonar (PAVORD et al., 2017).

No ano de 2017, a *Lancet commissions* publicou um material sobre os conhecimentos acerca da asma e mencionou as novas perspectivas para gestão e monitoramento dos indivíduos com presença da doença. No tocante às investigações científicas sobre a asma, a nova abordagem tem enfoque na avaliação das comorbidades associadas, estilo de vida dos indivíduos e fatores ambientais (PAVORD et al., 2017). A *Global Initiative for Asthma* (GINA) menciona no documento de estratégias globais de manejo e prevenção da asma de 2021, a importância das

investigações sobre a associação entre asma e obesidade, devido aos indivíduos asmáticos obesos apresentarem um pior controle da doença, com maior carga dos sintomas e interferência na qualidade de vida (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2021).

Assim, desde 2010 observa-se um aumento das publicações na literatura científica sobre a possível associação bidirecional entre asma e obesidade (LANG, 2019; LANG et al., 2011; LANG; FENG; LIMA, 2009; VISNESS et al., 2010). No entanto, salienta-se que para esclarecer a relação entre as doenças e propor estratégias de manejo e prevenção das comorbidades, inicialmente, torna-se necessário compreender a contribuição da associação de uma e de outra doença. Apesar de estudos com delineamentos longitudinais indicarem que possivelmente a obesidade precede o surgimento da asma (CHEN et al., 2018; GRANELL et al., 2014), a direcionalidade da associação entre as doenças ainda é incerta (LANG, 2019; VILLENEUVE; GUILLEMINAULT, 2020).

Portanto, esforços da comunidade científica para o estudo da bidirecionalidade da associação entre asma e obesidade em diferentes populações, com diferentes contextos sociais e ambientais, tornam-se necessários para esclarecer a relação entre essas doenças (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2021; PAVORD et al., 2017). Este projeto visa explorar a associação longitudinal entre sibilância e obesidade em uma perspectiva bidirecional, no período da adolescência até o início da vida adulta, utilizando os dados de um estudo coorte de nascimentos na região sul do Brasil.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASMA

2.1.1 Definição, epidemiologia e aspectos gerais sobre a asma

As primeiras descrições de alterações no corpo humano que poderiam ser caracterizadas ou relacionadas com a asma foram no século 4 a.C (PAVORD et al., 2017). No ano de 1698, Sir John Floyer (que era asmático) publicou o primeiro estudo sobre a doença, no qual identificou que havia uma constrição brônquica responsável pela sibilância e que também haviam fatores desencadeantes para as crises asmáticas (COHEN, 1995). Já em 1860, Henry Hyde Salter relatou que as crises asmáticas poderiam causar danos permanentes aos pulmões, o que atualmente conhecemos como remodelação das vias aéreas (SAKULA, 1985). Em torno de 1990, surgiram as primeiras diretrizes sobre a asma, que a caracterizavam como uma doença associada à inflamação das vias aéreas (HARGREAVE; DOLOVICH; NEWHOUSE, 1990; PANDIT; KALRA; WOODCOCK, 1990; WELLER, 1990).

Devido à complexidade de caracterização da enfermidade, nos últimos anos houve um aumento no número de pesquisas relacionadas ao tema e suas associações com as mais diversas comorbidades. Atualmente, a GINA define a asma como uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica da via aérea, na qual o indivíduo apresenta história progressiva de sintomas respiratórios como sibilância, falta de ar, tosse e aperto no peito, com limitação do fluxo de ar expiratório e que varia a intensidade ao longo do tempo (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2021). Além disso, a fase III do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) realizada com 304 679 crianças em 106 centros de 56 países de todos os continentes, menciona a sibilância como o sintoma mais comumente encontrado nos indivíduos com asma, com prevalência média de sibilância nos últimos 12 meses de 11,6% para crianças de 6 a 7 anos e de 13,7% para adolescentes de 13 a 14 anos (PEARCE et al., 2007).

Devido à sua característica heterogênea, a asma pode apresentar diferentes fenótipos. Os fenótipos da asma são uma série de manifestações clínicas que podem ocorrer desde a infância até a idade adulta e, portanto, sua classificação se torna importante para o prognóstico e tratamento da doença (LEE et al., 2017). Dentre os fenótipos da asma podemos citar a asma alérgica, facilmente reconhecida durante a

infância e geralmente associada ao histórico familiar de doenças alérgicas como rinite alérgica, eczema, alergias alimentares ou medicamentosas. Outro fenótipo é a asma de início tardio, observada na idade adulta, no qual os indivíduos tendem a não ser alérgicos. Além disso, há a asma não alérgica, em que o escarro dos indivíduos apresenta poucas células inflamatórias, com persistência da obstrução ao fluxo de ar e remodelação das paredes das vias aéreas; por fim, a asma com obesidade, em que os asmáticos obesos apresentam sintomas respiratórios mais severos e pequenas inflamações eosinofílicas das vias aéreas (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2021).

De acordo com o *Global Burden of Disease Study* de 2015, a asma foi considerada a doença respiratória crônica mais prevalente, com aproximadamente 358 milhões de pessoas diagnosticadas. Tal estudo também demonstrou um aumento de 12,6% (IC:9,0;16,4) no número de casos entre os anos de 1990 e 2015, sendo em sua maioria, pessoas que residem em países de baixa e média renda (SORIANO et al., 2017). Além disso, o *Global Asthma Report 2014*, desenvolvido pela *Global Asthma Network* (GAN), menciona que cerca de 14% das crianças e 8% dos adultos jovens, já tiveram experiência com algum sintoma da asma durante a vida e que 4,5% das pessoas com idade entre 18 e 45 anos, no mundo, já foram diagnosticados com asma e/ou estão fazendo tratamento para a doença (GLOBAL ASTHMA NETWORK, 2014).

No Brasil, de acordo como a fase III do ISAAC, as prevalências médias de asma ativa (presença de sibilos nos últimos 12 meses) foram em torno de 24% nas crianças de 6 a 7 anos e 19% nos adolescentes de 13 a 14 anos (SOLÉ et al., 2006). Além disso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs entre os anos de 2002 e 2003 a Pesquisa Mundial de Saúde, realizada em 308 208 participantes com 18 ou mais anos de idade em 64 países de todos os continentes, e observou que o Brasil apresentava a maior prevalência entre todos os países no tocante à sibilância autorreferida (24,3%) e a sexta prevalência para autorrelato de diagnóstico médico de asma (12%; IC 95%: 11,0;13,1) (SEMBAJWE et al., 2010).

Em termos econômicos a asma tem um alto custo. Em casos graves, estima-se que seja superior a um quarto da renda familiar, naquelas pessoas que utilizam o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro (FRANCO et al., 2009). Porém, cabe ressaltar, que este custo financeiro pode ser reduzido com o controle adequado da

doença (FRANCO et al., 2007). Contudo, além do custo financeiro temos um custo indireto relacionado à doença, no qual os indivíduos asmáticos apresentam uma menor qualidade de vida, com limitações nas atividades diárias, físicas e recreativas, além do desempenho e frequência escolar quando nos referimos a crianças e adolescentes (TRINCA; BICUDO; PELICIONI, 2011).

No tocante às políticas públicas brasileiras de enfrentamento ao avanço de doenças crônicas respiratórias, há o fortalecimento da atenção primária por meio da Estratégia de Saúde da Família (ESF), com base na capacitação dos profissionais no âmbito da prevenção, diagnóstico e tratamento da asma. A estratégia de controle da doença está baseada no controle dos sintomas e das exacerbações dos casos, além de, redução das internações hospitalares dos indivíduos asmáticos (MARTINS et al., 2016; PIZZICHINI et al., 2020).

Assim, as recomendações para o manejo da asma, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), baseiam-se na individualidade do paciente, no acesso aos serviços de saúde e no melhor tratamento de acordo com a resposta do paciente. Para tanto, prioriza-se um acompanhamento regular e frequente (a cada 3 a 6 meses), com enfoque inicial na redução das limitações atuais do indivíduo (redução para sintomas mínimos durante o dia, ausência de sintomas à noite e ausência de limitação nas atividades diárias e físicas). Posteriormente, objetiva-se a redução de riscos futuros, como, por exemplo, a perda rápida da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento medicamentoso. Dessa forma, a educação do indivíduo sobre a doença e a terapia medicamentosa são intervenções capitais no controle da doença (PIZZICHINI et al., 2020).

2.1.2 Instrumentos de avaliação da asma

Alguns fatores podem influenciar a evolução do tratamento da asma, sendo eles, o diagnóstico incorreto, adesão do participante, exposição domiciliar ou ocupacional, entre outros. Assim, o controle periódico dessa condição é necessário, como um parâmetro para o ajuste do plano de tratamento (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2021; PIZZICHINI et al., 2020).

Portanto, alguns questionários foram desenvolvidos para o controle da ocorrência de sintomas associados à asma, como o questionário da GINA, que aborda questões sobre a frequência dos sintomas, limitação das atividades diárias e uso de

medicamentos (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2021). Também são utilizados questionários validados para a língua portuguesa e para o Brasil, como o Questionário de Controle da Asma, que consta de 7 questões sobre os sintomas de asma, o uso de medicação, a medida de calibre das vias aéreas (LEITE et al., 2008) e o Teste de Controle da Asma, considerado um questionário que pode ser autoaplicável e verifica os sintomas da asma, uso de medicação e a limitação nas atividades diárias (ROXO et al., 2010).

Contudo, em estudos de base populacional observamos a utilização do *ISAAC Questionnaire*, o qual foi desenvolvido pelo ISAAC e apresenta fácil aplicabilidade e rápida mensuração (ELLWOOD et al., 2000). Trata-se de um questionário aplicado aos indivíduos ou aos pais e avalia a prevalência de asma, rinite alérgica e eczema durante a infância na população. É frequentemente utilizado, visto que é validado em vários países e traduzido para vários idiomas (HAILEAMLAK et al., 2005; SOLÉ et al., 1998; VANNA et al., 2001; YAMADA et al., 2002).

Nesse contexto, o último documento elaborado pela GINA sobre as estratégias e manejos da asma também menciona a importância das investigações em relação às comorbidades associadas à doença, visto que, quando o indivíduo com asma apresenta outras doenças associadas, tende a manifestar uma carga maior dos sintomas e menor qualidade de vida. Dentre as comorbidades mencionadas observa-se a obesidade, sendo que asmáticos obesos, apresentam um pior controle da doença (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2021).

2.2 OBESIDADE

2.2.1 Definição e epidemiologia e aspectos gerais sobre a obesidade

A obesidade é descrita como uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT) (SCHMIDT et al., 2011) e definida como uma doença de origem multifatorial, comumente caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que provem de interações entre fatores de risco genéticos e ambientais de modo a acarretar em um desequilíbrio do metabolismo energético (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021(A); 2021(B)). Indivíduos obesos apresentam maior probabilidade de ocorrência de outras doenças crônicas como, doenças cardiovasculares, diabetes do tipo II,

distúrbios articulares e musculares, alterações na saúde mental e alterações no sistema respiratório, que afetam a qualidade de vida das pessoas (SCHMIDT et al., 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021(A)).

Assim, a obesidade é considerada um problema de saúde pública global com crescimento ao passar dos anos, acarretando em altos custos aos sistemas de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). De acordo com a OMS, entre 1975 e 2016 a prevalência de obesidade triplicou, sendo que no ano de 2016, aproximadamente 13% da população adulta era obesa (11% no sexo masculino e 15% no sexo feminino), o equivalente a 650 milhões de pessoas com 18 ou mais anos de idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021(B)). Além disso, inicialmente abordada como problema de saúde pública em países de alta renda, sofreu um processo de transição com o aumento da prevalência da doença em países de baixa e média renda, principalmente em grandes centros urbanos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021(A)).

Bentham e colaboradores (2017) verificaram 2.416 estudos de base populacional realizados com crianças e adolescentes, e observaram que a prevalência de obesidade sextuplicou em 42 anos; no ano de 1975 a prevalência mundial era aproximadamente 1% em ambos os sexos e, em 2016, foi 5,6% (IC 95%: 4,8;6,5%) no sexo feminino, e 7,8% (IC 95%: 6,7;9,1%) no sexo masculino (BENTHAM et al., 2017). Já Rodriguez-Martinez e colaboradores (2020) analisaram 2.181 estudos de base populacional realizados em 200 países entre os anos de 1985 e 2019, com medidas antropométricas de 65 milhões de pessoas dos 5 aos 30 anos de idade, e observaram que as trajetórias de IMC em crianças e adolescentes foram muito variadas entre os países. Porém, essa variação no final da adolescência variou de aumentos de 0,5 kg / m² no Japão e alguns países europeus, a um aumento superior a 3 kg / m² na Malásia e em alguns países da Oceania, em ambos os sexos. Em 2019, os países da Oceania tiveram um IMC médio de 28 kg / m² em adultos jovens com 19 anos de idade (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al., 2020).

No Brasil, nos últimos 50 anos, houve um processo de transição epidemiológica com redução das mortes por doenças infecciosas e aumento das mortes por DCNT, devido às condições socioeconômicas e culturais da população (COHEN et al., 2020). De acordo com a pesquisa realizada pela Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL), no ano

de 2018, a prevalência da obesidade em adultos que residiam em capitais brasileiras foi de 19,8% (18,7% no sexo masculino e 20,7% no sexo feminino), a qual aumentou 67% nos últimos treze anos no Brasil. Ao analisarmos por sexo, a obesidade aumentou 21% no sexo masculino e 40% no sexo feminino nos últimos 13 anos, sendo que a ocorrência de obesidade aumentou com a idade até os 44 anos nos homens e até os 64 anos nas mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Além disso, especificamente na região sul do Brasil, Callo e colaboradores (2016), por meio de um estudo de base populacional na coorte de nascimentos de 1982, em Pelotas, com um acompanhamento de 30 anos em 2.219 indivíduos, verificaram que 1,7% da amostra permaneceu obesa durante a infância, adolescência e idade adulta. Sendo que aqueles indivíduos que foram obesos durante a adolescência e idade adulta tiveram 16,9% (IC 95%: 14,7%; 19,2%) maior percentual de massa gorda quando comparados aos indivíduos nunca obesos (CALLO et al., 2016).

Diversos fatores podem contribuir para o desequilíbrio do metabolismo energético, como, principalmente, o consumo calórico excessivo e a inatividade física (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021(B)). Assim, a extensão e gravidade da doença é, por vezes, fruto da negligência e estigma enfrentados pelas pessoas com obesidade (ARORA et al., 2019). Ações em nível governamental de prevenção e promoção à saúde para reduzir a prevalência de obesidade são necessárias, visto que a doença compreende uma complexa teia de fatores genéticos, fisiológicos, psicossociais e ambientais (ARORA et al., 2019; GOODARZI, 2018). Assim, devido à etiologia multifatorial, fatores como o ambiente intrauterino desfavorável, condições socioeconômicas da família, níveis de atividade física e uso de medicamentos podem estar associadas à doença (FRUH, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021(B)).

Várias estratégias podem ser utilizadas para tratamento da obesidade, principalmente, quando a doença interfere na qualidade de vida, funcionalidade e saúde dos indivíduos obesos (PETRIN et al., 2017). No Brasil, políticas públicas para o manejo da obesidade no SUS, baseiam-se em ações de prevenção, promoção e tratamento dos indivíduos por meio das Redes de Atenção à Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014); orientação e aconselhamento interdisciplinar e multiprofissional são essenciais (CARVAJAL et al., 2013; KAHAN; MANSON, 2019; VAN STRIEN, 2018). Portanto, busca-se por meio de ações coletivas de educação em saúde, a promoção

de mudança de hábitos, alimentação saudável, prática de exercícios físicos regulares, acompanhamento psicológico para as síndromes compulsivas se necessário e uso de medicamentos ou tratamento cirúrgico quando indicado (DIAS et al., 2017). Essas ações também se estendem ao ambiente escolar, por meio do estímulo à prática de atividade física, alimentação saudável e avaliações antropométricas, com o intuito de auxiliar no enfrentamento e prevenção da obesidade desde a infância (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

2.2.2 Instrumentos de avaliação da obesidade

Frequentemente observado na prática clínica e, principalmente em estudos observacionais de base populacional, o IMC é uma medida comumente utilizada para identificar e definir os indivíduos como obesos, devido a sua fácil aplicabilidade e interpretação dos resultados, além do baixo custo. O IMC considera em seu cálculo as medidas antropométricas de peso e altura, na seguinte fórmula: $IMC = \frac{Peso(Kg)}{Altura(m)^2}$. Assim, o diagnóstico de obesidade é baseado nos pontos de corte definidos pela OMS: para crianças com menos de 5 anos de idade é 3 desvios padrão acima da mediana dos Padrões de Crescimento Infantil (PCI); já para crianças ou adolescentes de idade entre 5 e 19 anos é considerado obeso quando o IMC é maior do que 2 desvios padrão acima da mediana de referência do PCI; e em adultos é caracterizado como obesidade um $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$. Em geral, para os adultos, as demais classificações e os pontos de corte para o IMC são: baixo peso ($<18,5 \text{ kg/m}^2$); peso normal ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$); excesso de peso ($25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021(B)).

As medidas antropométricas de peso e altura para o cálculo do IMC podem ser mensuradas de duas formas: direta ou referida. A forma direta é frequentemente observada nos estudos e mensurada por meio da utilização de balanças e estadiômetros. Porém, este modo de mensuração pode demandar tempo de aplicação e treinamento dos avaliadores, bem como, logística dos materiais. Assim, também se utiliza a medida referida, realizada por meio de questionários administrados ou auto aplicados. Silveira e colaboradores (2005) verificaram a validade das medidas de IMC mensurado de forma direta e autorreferida, e observaram que em mulheres o IMC referido pode subestimar o estado nutricional do indivíduo quando comparado ao IMC

de forma direta (SILVEIRA et al., 2005). Portanto, o ideal é a utilização da medida direta do IMC e não o autorrelato (DEL DUCA et al., 2012; SILVEIRA et al., 2005).

Outras medidas também são utilizadas para verificar as variações de composição corporal em indivíduos obesos. Assim, podemos mencionar os componentes de massa livre de gordura e massa gorda, como por exemplo as medidas de massa magra e água corporal total ou as medidas de porcentagem de massa gorda segmentada e total e o índice de massa gorda. Para tanto, são utilizados alguns equipamentos como a bioimpedância elétrica, a absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA) e a pletismografia por deslocamento de ar (PDA). Logo, os métodos utilizados para verificar a composição corporal variam em complexidade e precisão, desde medidas simples e de baixo custo até medidas laboratoriais (AYVAZ; ÇIMEN, 2011).

2.3 ASSOCIAÇÃO CAUSAL ENTRE ASMA E OBESIDADE

Atualmente, a obesidade é descrita e enfrentada como um problema de saúde pública e associada com as mais diversas doenças (COHEN et al., 2020; SCHMIDT et al., 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021(A); 2021(B)). Ao verificarmos sua associação com a asma, a obesidade vem sendo relatada como um fator de risco ou um modificador do status da doença, no qual os indivíduos asmáticos obesos, podem apresentar mais frequentemente os sintomas das doenças e por vezes, com maior severidade (DENG et al., 2019; OKONIEWSKI; LU; FORNO, 2019; SAINT-PIERRE et al., 2006). Porém, a associação entre asma e obesidade é complexa, sendo influenciada por diferentes fenótipos, condições socioeconômicas e estilo de vida dos indivíduos (LANG, 2019; VILLENEUVE; GUILLEMINAULT, 2020).

Assim, ao nos referirmos sobre a plausibilidade biológica da associação entre asma e obesidade, encontra-se na literatura hipóteses como: a presença de genes específicos relacionados à imunidade ou ao metabolismo energético em indivíduos obesos, podendo ocasionar no desenvolvimento da asma a longo prazo (VILLENEUVE; GUILLEMINAULT, 2020); e, a mecânica respiratória do indivíduo obeso, que pode ocasionar em redução funcional do volume e complacência pulmonar com presença de baixo volume corrente, além de, aumento da hiper-reatividade brônquica (MAHADEV et al., 2013). Em contrapartida, supõe-se que indivíduos

asmáticos graves poderão ter aumento do IMC ao longo do tempo (CHINN; JARVIS; BURNEY, 2002) como resultado do uso de altas doses de corticoides orais (O'NEILL et al., 2015).

Nesse contexto, compreender a direção dessa associação torna-se necessário para o melhor manejo dessa população, e em termos práticos, poderá auxiliar na compreensão de como intervir, acompanhar, orientar e propor políticas públicas para os asmáticos obesos.

2.3.1 Revisão da literatura sobre bidirecionalidade da associação entre asma e obesidade

Uma revisão de literatura de forma sistemática, baseada nos critérios do PRISMA 2020 *Statement* (PAGE et al., 2021), foi realizada com o objetivo de verificar a associação entre asma e obesidade de modo longitudinal. A estratégia de busca foi aplicada nas bases de dados PubMed, Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), em 10 de junho de 2021. Foram utilizados para a busca dos artigos, uma combinação de termos livres na literatura e “*MeSH Terms*” (*Medical Subject Heading*), descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Descritores utilizados para a busca da literatura sobre direção causal da associação entre asma e obesidade.

	Descritores
Asma	asthma OR wheezing OR “bronchial spasm”
Obesidade	overweight OR obesity OR “fat mass” OR “body composition” OR BMI OR “body mass index” OR anthropometry OR “body weight”
Tipo de estudo	longitudinal OR cohort OR “follow-up” OR prospective OR review OR “meta-analysis” OR bidirectional

Assim, foram combinados os termos da seguinte maneira: [(asthma OR wheezing OR "bronchial spasm") AND (overweight OR obesity OR "fat mass" OR "body composition" OR BMI OR "body mass index" OR anthropometry OR "body weight") AND (longitudinal OR cohort OR "follow-up" OR prospective OR review OR "meta-analysis" OR bidirectional)]. As referências encontradas foram exportadas para uma biblioteca única no programa Mendeley e excluídas as duplicatas.

Por conseguinte, o processo de revisão da literatura constou de, respectivamente, leitura de títulos, resumos e artigos na íntegra. Foram considerados como critérios de inclusão: estudos longitudinais que avaliassem a associação entre asma e obesidade e realizados apenas com seres humanos. Não foram utilizados como critérios de exclusão o idioma e a delimitação temporal. A busca e seleção dos artigos foi realizada pelo autor do projeto de pesquisa.

Após a remoção de duplicatas, 4748 artigos foram considerados. Outros, 4078 artigos que não mencionavam no título as duas palavras “asma e obesidade” ou termos correlatos foram excluídos, após leitura dos títulos. Dos 670 restantes, 611 artigos foram excluídos após a leitura dos resumos e 09 artigos foram excluídos após leitura na íntegra. Por fim, 48 foram utilizados nesta revisão. Os resultados das etapas da busca e seleção dos artigos sobre a associação entre asma e obesidade foram detalhados na Figura 1. A descrição dos principais resultados dos artigos selecionados está no Apêndice A, nos Quadros 4, 5 e 6.

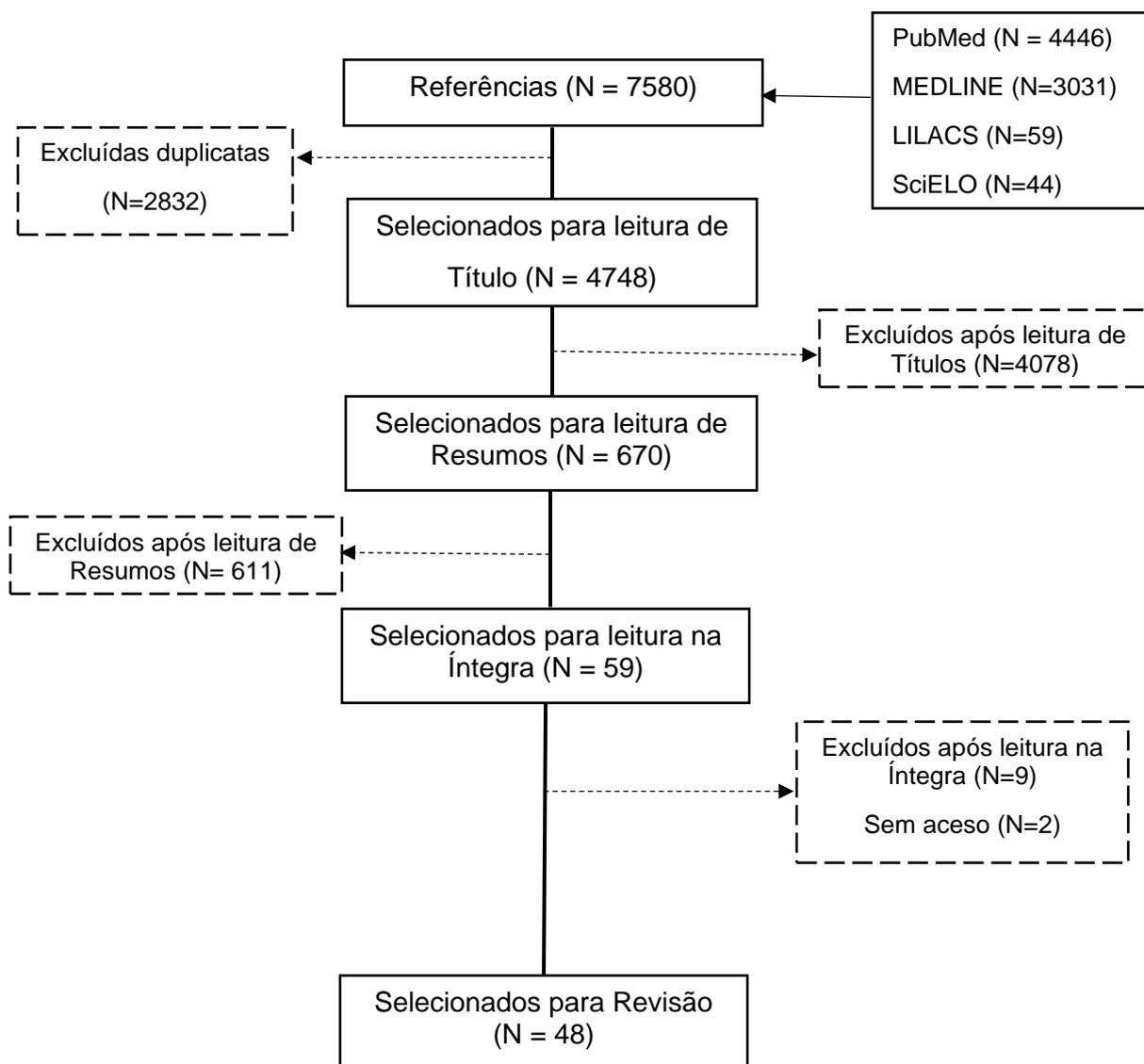


Figura 1. Fluxograma dos resultados da busca na literatura sobre asma e obesidade.

2.3.1.1 Associação longitudinal entre asma e obesidade

Foram encontrados na busca da literatura 41 artigos que analisaram a associação longitudinal entre asma e obesidade. Sendo que três artigos analisaram a associação considerando a asma como exposição e a obesidade como desfecho e 38 artigos consideraram a obesidade como exposição e asma como desfecho. Observa-se que há publicações há mais de 20 anos sobre o tema, mas cerca de 60% dos artigos encontrados na busca foram publicados nos últimos 10 anos.

Ao verificar os artigos que analisaram a asma como exposição e a obesidade como desfecho, observamos que os estudos utilizaram uma amostra de base populacional composta por crianças e adolescentes. Para identificar os indivíduos com presença de asma foi utilizado o autorrelato ou relato dos pais de diagnóstico médico de asma ou presença de sibilância nos últimos 12 meses, por meio de perguntas baseadas no questionário ISAAC. Já a obesidade foi mensurada pelo IMC e operacionalizada em escore z ajustado por sexo e idade (\geq Percentil 85 ou ≥ 2 desvios padrão).

Em geral, os estudos mostraram que aquelas crianças com diagnóstico de asma tiveram de 1,51 (IC 95%: 1,08; 2,10) a 1,66 (IC 95%: 1,18; 2,33) vezes maior risco de se tornar obesos durante a infância ou adolescência quando comparadas às crianças sem asma (CHEN et al., 2017; CONTRERAS et al., 2018). Além disso, as meninas com asma persistente na infância tiveram 2,33 (IC 95%: 1,21; 4,49) vezes maior chance de apresentar um IMC acima do percentil 85 na adolescência quando comparadas às meninas sem asma (EKSTRÖM et al., 2017).

Em contrapartida, 38 artigos analisaram a exposição à obesidade na incidência de asma a longo prazo. Em sua maioria, os estudos utilizaram uma amostra de base populacional ou de registros nacionais, com as mais diversas faixas etárias. Assim, para considerar os indivíduos como obesos foi utilizado em todos os estudos o IMC, em Kg/m² ou escore z ajustado para sexo e idade (≥ 30 Kg/m² ou \geq percentil 95). Além disso, em três estudos foram utilizadas medidas complementares como, a circunferência abdominal ($\geq 88,0$ cm em mulheres e $\geq 102,0$ cm em homens) (BRUMPTON et al., 2013; TOMITA et al., 2019), relação cintura-altura ($\geq 0,50$) (TOMITA et al., 2019) e o percentual de massa gorda total e segmentada e índice de massa gorda (maior risco de obesidade, o tercil mais alto) (MENEZES et al., 2018).

Já a asma foi coletada por meio de relato dos pais ou autorrelato de diagnóstico médico de asma, presença de sibilância ou uso de medicamentos para asma nos últimos 12 meses e registro de internação hospitalar por asma até os 45 anos.

Ao verificar aqueles estudos que analisaram a associação entre obesidade e asma com a ocorrência da exposição à obesidade até o início da vida adulta, observamos 28 artigos. No geral, aqueles indivíduos obesos durante a infância ou adolescência tiveram de 1,28 (IC 95%: 1,23; 1,32) a 3,56 (IC 95%: 1,02;12,39) vezes maior risco de desenvolver asma no período da adolescência ou vida adulta, quando comparados aos não obesos (BURGESS et al., 2007; LANG et al., 2018). Ainda, a cada incremento 1 kg/m² durante a infância há 1,04 (IC 95%:1,02; 1,06) a 1,46 (IC 95%: 1,11;1,91) vezes maior chance de desenvolver asma na infância ou adolescência (TAVERAS et al., 2008; THOMSEN et al., 2007). Além disso, nove estudos verificaram o risco da obesidade na incidência de asma de acordo com o sexo e observaram que provavelmente o risco é maior no sexo feminino, quando comparadas as meninas obesas às não obesas e os meninos obesos aos não obesos (BRUMPTON et al., 2013; BURGESS et al., 2007; GILLILAND et al., 2003; GOLD et al., 2003; HANCOX et al., 2005; HO et al., 2011; KALM-STEPHENS et al., 2020; MANNINO et al., 2006; MCCALLISTER; MEDRANO; WOJCICKI, 2018)

Somado a isso, aquelas crianças que aumentaram o IMC ou permaneceram obesas durante a infância tiveram de 1,13 (IC 95%: 1,02; 1,25) a 2,9 (IC 95%: 1,3; 6,4) vezes maior risco de desenvolver asma na infância ou adolescência quando comparadas às crianças não obesas (LOID et al., 2015; MAMUN et al., 2007), sendo que a obesidade persistente na infância aumentou em 4,7 (IC 95%: 2,0;11,0) vezes o risco de presença de asma com atopia na infância (LOID et al., 2015). Contudo, dos 28 artigos, três estudos não observaram associação entre ser obeso na infância ou adolescência e desenvolvimento de asma na adolescência ou vida adulta (CHEN et al., 2020; GRAMSS et al., 2019; NWARU et al., 2020).

Dez estudos analisaram a associação longitudinal entre exposição à obesidade e incidência de asma em longo prazo a partir da idade adulta. No geral, aqueles indivíduos obesos tiveram de 1,39 (IC 95%: 1,25;1,54) a 2,86 (IC 95% 1,45;5,64) vezes maior chance de desenvolver asma até o final da vida adulta, quando comparados aos não obesos (ÇOLAK et al., 2016; FORD et al., 2004). Hjellvik e colaboradores (2010) também mostraram que aqueles indivíduos que tiveram um

incremento de 3 kg/m² no IMC em um período de 4 anos, apresentaram 1,21 (IC 95%: 1,16;1,26) vezes maior risco de desenvolverem asma (HJELLVIK; TVERDAL; FURU, 2010). Ainda, 4 estudos verificaram a associação de acordo com o sexo e observaram que apenas em mulheres obesas houve aumento no risco de desenvolver asma (BÉDARD et al., 2017; CHEN et al., 2002; ROMIEU et al., 2003; TOMITA et al., 2019). Por fim, somente Stanley e colaboradores (2005) não observaram associação entre obesidade e incidência de asma na vida adulta (STANLEY; DEMISSIE; RHOADS, 2005).

Demais informações acerca dos artigos encontrados na busca da literatura sobre a associação longitudinal entre asma e obesidade podem ser encontrados no Apêndice A, Quadro 4 e 5.

2.3.1.2 Associação bidirecional entre asma e obesidade

Foram encontrados na busca da literatura sete artigos que analisaram a associação longitudinal entre asma e obesidade de maneira bidirecional. A análise bidirecional da associação pode ser considerada uma abordagem recente para verificar a relação entre asma e obesidade, visto que os estudos relacionados ao tema foram publicados nos últimos 10 anos.

Em sua maioria, os estudos utilizam uma amostra de base populacional composta por adolescentes e adultos jovens. Para identificar os indivíduos obesos foi utilizado frequentemente o IMC, em Kg/m² ou escore z ajustado para sexo e idade (≥ 30 Kg/m², ≥ 2 desvios padrão ou \geq percentil 95). Apenas Granell e colaboradores (2014) utilizaram medidas de composição corporal, sendo elas o percentual de massa gorda e massa magra, como complemento para delimitar os indivíduos em maior risco a obesidade (GRANELL et al., 2014). Já a asma foi operacionalizada por meio de relato dos pais ou autorrelato de diagnóstico médico de asma e/ou presença de sibilância ou uso de medicamentos para asma nos últimos 12 meses.

Quatro estudos utilizaram o método de randomização mendeliana e, além das medidas do IMC e relato de asma, delimitaram alelos ponderados de IMC e asma para as análises do estudo (CHEN et al., 2018; GRANELL et al., 2014; SUN et al., 2020; XU; GILLILAND; CONTI, 2019). Foram utilizados de 24 a 77 alelos ponderados

(SNP's) associados ao IMC e de 16 a 234 SNP's associados à asma. Além disso, na análise estatística foi utilizado frequentemente o Método MR-Egger (SUN et al., 2020; XU; GILLILAND; CONTI, 2019) e a Regressão logística multivariada (CHEN et al., 2018; GRANELL et al., 2014), sendo os principais ajustes variáveis sociodemográficas do indivíduo e dos pais, história familiar de asma e exposição ao fumo. Estes estudos observaram que para cada incremento de 1 a 4,8 Kg/m² de IMC, os indivíduos tinham de 1,18 (IC 95%: 1,11; 1,25) a 2,56 (IC 95%: 1,38;4,76) vezes maior risco de desenvolver asma (GRANELL et al., 2014; XU; GILLILAND; CONTI, 2019). Além disso, a cada incremento de 0,5 Kg de massa gorda (RR: 1,41, IC 95%: 1,11; 1,79) e 1 Kg de massa magra (RR:2,25, IC 95%:1,23; 4,11) o risco de desenvolver asma aumentou (GRANELL et al., 2014). Porém, não foi observado aumento do risco de se tornar obeso quando os indivíduos apresentavam asma (CHEN et al., 2018; GRANELL et al., 2014; SUN et al., 2020; XU; GILLILAND; CONTI, 2019).

As demais abordagens utilizadas nos outros três artigos foram analisadas por meio de modelos de crescimento de classe latente (ARIS et al., 2021), modelo estrutural cross-lagged (ZHANG et al., 2020) e regressão linear e logística multivariada (ARIS et al., 2021; EGAN et al., 2015). Novamente, os principais ajustes foram para variáveis sociodemográficas do indivíduo e dos pais, história familiar de asma e exposição ao fumo. Dois estudos observaram que aqueles indivíduos obesos na adolescência tiveram 1,38 (IC 95%: 1,07; 1,78) vezes maior risco de desenvolver asma na idade adulta (EGAN et al., 2015), sendo que permanecer obeso durante a infância aumentou em 1,9 (IC 95%: 1,1; 3,0) vezes o risco de desenvolver asma na adolescência (ARIS et al., 2021). Já o estudo de Zhang e colaboradores (2020) menciona que ser obeso não aumentou a chance de se tornar asmático (OR = 1,25, IC 95%: 0,94; 1,62) (ZHANG et al., 2020).

Egan e colaboradores (2021) e Zhang e colaboradores (2020) mencionam que aqueles adolescentes asmáticos tiveram 1,4 vezes maior chance de se tornar obesos na idade adulta (EGAN et al., 2015; ZHANG et al., 2020). Contudo, cabe ressaltar que Aries e colaboradores (2021) verificaram que quando o IMC e a presença de sibilância variam durante os acompanhamentos da infância, não se observa associações com asma e obesidade na adolescência (ARIS et al., 2021).

Portanto, observa-se que os estudos com o método de randomização mendeliana mostram que indivíduos obesos apresentam um aumento no risco de

desenvolver asma ao longo do tempo quando comparados aos não obesos (CHEN et al., 2018; GRANELL et al., 2014; SUN et al., 2020; XU; GILLILAND; CONTI, 2019). Aris e colaboradores (2021), também relatam que permanecer obeso durante a infância parece ter um maior risco de desenvolver asma ao longo do tempo quando comparado às outras possibilidades (ARIS et al., 2021). Mas, estudos com outras abordagens mencionam que tanto aqueles indivíduos obesos apresentam um aumento do risco de se tornar asmáticos ao longo do tempo (ARIS et al., 2021; EGAN et al., 2015), quanto aqueles indivíduos com asma apresentam um aumento do risco de se tornar obesos (EGAN et al., 2015; ZHANG et al., 2020).

Demais informações acerca dos artigos encontrados na busca da literatura sobre a bidirecionalidade da associação entre asma e obesidade podem ser encontrados no Apêndice A, Quadro 6.

3. JUSTIFICATIVA

A asma é uma doença crônica das vias aéreas que ocasiona considerável morbidade na população, durante o período da infância e adolescência (BITSKO; EVERHART; RUBIN, 2014; PAVORD et al., 2017). O controle ineficiente da asma ainda é comumente observado, de modo a gerar altos custos aos sistemas de saúde e interferir na qualidade de vida dos indivíduos asmáticos, tornando-se um problema de saúde pública global (PAVORD et al., 2017).

No documento sobre estratégias globais para manejo e prevenção da asma, a GINA reitera a relevância das investigações científicas em relação à associação entre asma e obesidade, partindo do pressuposto que os indivíduos asmáticos obesos tendem a apresentar um pior controle da doença, manifestando uma carga maior dos sintomas (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2021); sendo assim, os indivíduos asmáticos obesos necessitam de uma abordagem individualizada baseada em diretrizes de prática clínica, compreendendo como a asma e obesidade podem interagir (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2021; PIZZICHINI et al., 2020).

Nos últimos anos, houve um aumento da literatura científica sobre a associação entre asma e obesidade (LANG, 2019; LANG et al., 2011; LANG; FENG; LIMA, 2009; VISNESS et al., 2010). Assim, observa-se que estudos transversais mencionam que obesidade está associada à asma (BRABÄCK; HJERN; RASMUSSEN, 2005; LANG et al., 2012; LU et al., 2016; WEINMAYR et al., 2014), porém este delineamento de estudo não permite delimitar a relação causal da associação, visto que a presença ou não de obesidade e da asma podem variar com o tempo. Assim, para verificar a direção da associação e/ou gerar hipóteses de causalidade, são necessários estudos longitudinais.

Ainda, ao observar a literatura científica sobre a plausibilidade biológica da associação entre asma e obesidade encontra-se que características relacionadas à obesidade, como a presença de genes específicos (VILLENEUVE; GUILLEMINAULT, 2020) e mediadores pró-inflamatórios do tecido adiposo (HOLGUIN et al., 2011) podem ocasionar asma; em contrapartida, características dos indivíduos asmáticos como a hiper-reatividade brônquica (CHINN; JARVIS; BURNEY, 2002) e o uso de corticoides orais também podem ocasionar obesidade (O'NEILL et al., 2015); além disto, essas associações podem ser influenciadas por condições socioeconômicas e

estilo de vida (LANG, 2019; VILLENEUVE; GUILLEMINAULT, 2020). Assim, estudar a bidirecionalidade da associação entre asma e obesidade em diferentes populações, torna-se necessário para esclarecer a relação entre as doenças.

No Brasil, alguns estudos de base populacional acompanham a ocorrência de obesidade e asma durante a vida, como as coortes de nascimentos de Pelotas, na região sul do país (GONÇALVES et al., 2017; HALLAL et al., 2018; HORTA et al., 2015; SANTOS et al., 2014); a prevalência de obesidade no início da vida adulta em duas das coortes de Pelotas, foi de 4,8% (IC95%: 4,1;5,6) aos 18 e 19 anos na coorte de 82, e na coorte de 1993, aos 18 anos, foi de 9,1% (IC95%: 8,2; 10,0). Ao verificarmos o período da adolescência e início da idade adulta na coorte de 1993, a prevalência de obesidade aos 11 anos foi de 6,0% (IC95%: 5,3; 6,7) aumentando 1,53 vezes (IC95%: 1,36; 1,71) dos 11 aos 18 anos. Já entre os 18 e 22 anos, a prevalência de obesidade aumentou 1,87 vezes (IC 95%: 1,71; 2,04), atingindo, aos 22 anos, 16,9% (IC 95%: 15,7; 18,1) (DE CARVALHO et al., 2021).

Na mesma população, Noal e colaboradores (2012), encontraram uma prevalência de sibilância nos últimos 12 meses de 13,5% (IC 95%: 12,5%; 14,5%) aos 11 anos e 12,1% (IC95%: 11,1%; 13,1%) aos 15 anos, com incidência de 7,5% durante o período. Nesse estudo, o RR de sibilância persistente nos indivíduos obesos aos 11 anos foi de 1,82 (IC 95%:1,30; 2,54) e a prevalência de sibilância aos 15 anos foi 50% maior nos adolescentes obesos comparado aos eutróficos (RR: 1,53; IC 95%: 1,14; 2,05) (NOAL et al., 2012). Posteriormente, Menezes e colaboradores (2018), analisaram as medidas de adiposidade corporal e a associação com sibilância aos 22 anos e observaram uma associação longitudinal positiva. A prevalência de sibilância aos 22 anos foi de 10,6% (IC 95%: 9,6; 11,6), sendo que aqueles indivíduos com IMC \geq 30 kg/m² aos 18 e 22 anos tiveram 2,0 vezes (IC 95%: 1,32; 3,03) maior chance de desenvolver sibilância nos últimos 12 meses aos 22 anos, assim como, aqueles indivíduos pertencentes ao tercil mais alto de percentual de massa gorda total em ambos os acompanhamentos tiveram 1,58 vezes (IC 95%:1,14; 2,20) maior chance de desenvolver sibilância aos 22 anos (MENEZES et al., 2018).

Nesse contexto, torna-se relevante investigar a associação entre asma e obesidade na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil, para responder o questionamento acerca da direção causal da associação entre as mesmas, assim

como, definir as trajetórias de obesidade e de asma durante a adolescência e início da vida adulta.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Explorar a associação bidirecional entre sibilância e obesidade no período da adolescência até o início da vida adulta por meio dos dados da Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil;

- Modelar as trajetórias conjuntas de sibilância e obesidade ao longo da adolescência e início da vida adulta, na Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil;

- Realizar uma revisão sistemática sobre bidirecionalidade entre asma e obesidade.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a bidirecionalidade da associação entre sibilância (presença do sintoma nos últimos 12 meses) e obesidade (IMC, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou escore z) aos 11, 15, 18 e 22 anos;

- Determinar a direção causal da associação entre sibilância e obesidade através do IMC, investigando se a presença de sibilância em um determinado acompanhamento da coorte precede a presença de obesidade nos próximos acompanhamentos e vice-versa, aplicado a todos os períodos;

- Descrever os grupos de trajetórias conjuntas de sibilância (presença do sintoma nos últimos 12 meses) e obesidade (IMC, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou escore z) durante os acompanhamentos dos 11, 15, 18 e 22 anos;

- Estimar a probabilidade de um indivíduo pertencer a um determinado grupo de trajetórias conjuntas de sibilância e obesidade dos 11 aos 22 anos.

5. HIPÓTESES

- A obesidade e a presença de sibilância nos últimos 12 meses apresentarão uma associação longitudinal positiva;

- Aqueles indivíduos com obesidade em um determinado acompanhamento terão um maior risco de apresentarem sibilância nos últimos 12 meses no próximo acompanhamento do estudo comparados aos indivíduos não obesos;

- A presença de sibilância nos últimos 12 meses em um determinado acompanhamento também aumentará o risco de se tornar obeso no próximo acompanhamento, quando comparados aos indivíduos sem sibilância;

- Haverá grupos que terão trajetórias semelhantes de ocorrência das doenças, considerando os dois parâmetros (sibilância nos últimos 12 meses e obesidade).

6. MÉTODO

6.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo de coorte de nascimentos, de base populacional e âmbito prospectivo. Serão utilizados os dados da coorte de nascimentos de 1993, coletados em Pelotas, Brasil. Os dados utilizados serão provenientes dos acompanhamentos realizados aos 11, 15, 18 e 22 anos dos participantes.

6.2 POPULAÇÃO ALVO

Todos os indivíduos nascidos vivos na zona urbana do município de Pelotas durante o período entre 1 de janeiro e 31 de dezembro no ano de 1993.

6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no estudo todos os participantes da coorte de nascimentos de 1993 que compareceram aos acompanhamentos dos 11, 15, 18 e 22 anos.

6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos todos os participantes que estiveram impossibilitados de forma física ou mental de responder os questionários ou de realizar os exames necessários. Assim como, aqueles participantes que apresentarem informações faltantes para as variáveis de interesse a este estudo.

6.5 ASPECTOS METODOLÓGICOS DA COORTE DE 1993

A coorte de nascimentos de 1993 iniciou por meio de um estudo perinatal, no qual foram visitadas cinco maternidades do município de Pelotas, Brasil. Todos os nascidos vivos no período entre 1º de janeiro e 31 de dezembro, cujas famílias residiam na zona urbana do município, foram elegíveis para participar do estudo. Foram entrevistadas as mães das crianças por meio de questionários sobre informações demográficas, socioeconômicas, reprodutivas, comportamentais,

assistência médica e morbidades da família, assim como, realizadas coletas de dados maternos e do recém-nascido. Foram elegíveis para o estudo 5265 nascidos vivos, e houve 16 (0,3%) recusas, totalizando uma amostra de 5249 nascidos vivos (VICTORA et al., 2007; VICTORA et al., 1996; VICTORA et al., 2006).

Após o estudo perinatal, foram realizados diversos acompanhamentos no decorrer do desenvolvimento desses indivíduos com o intuito de estudar a saúde em diferentes períodos. Assim, foram coletadas subamostras dos participantes com um, três e seis meses de vida e, depois, com um, quatro, seis e nove anos de idade. Nos anos de 2004, 2008, 2011 e 2015, representando, respectivamente, os 11, 15, 18 e 22 anos dos participantes, todos os membros da coorte foram procurados (GONÇALVES et al., 2017) com os seguintes tamanhos amostrais: 4452 crianças aos 11 anos, 4349 adolescentes aos 15 anos, 4106 adolescentes aos 18 anos e 3810 adultos jovens aos 22 anos e respectivas taxas de acompanhamento: 87,5%, 85,7%, 81,3% e 76,3%, incluindo os óbitos ocorridos (GONÇALVES et al., 2017; GONÇALVES et al., 2014). Um resumo dos acompanhamentos utilizados neste projeto (11, 15, 18 e 22 anos) está apresentado na Figura 3.

Demais informações detalhadas sobre os acompanhamentos e avaliações realizadas na coorte de nascimentos de 1993 podem ser encontradas nos estudos de Victora e colaboradores (VICTORA et al., 2007; VICTORA et al., 1996; VICTORA et al., 2006), Araújo e colaboradores (ARAÚJO et al., 2010) e Gonçalves e colaboradores (GONÇALVES et al., 2017, 2020).

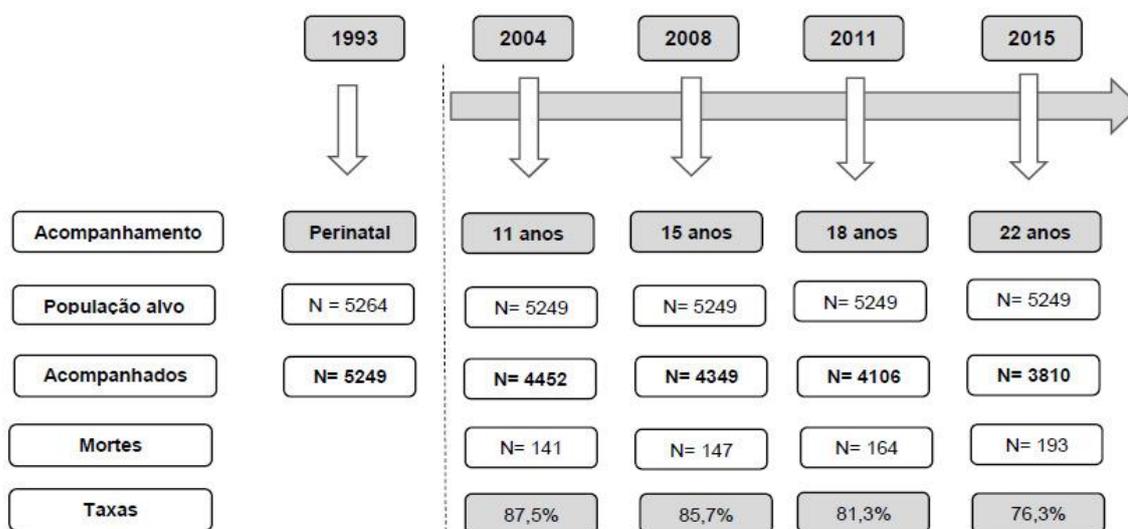


Figura 2. Resumo dos acompanhamentos nos períodos perinatal, 11, 15, 18 e 22 anos da coorte de nascimentos de 1993.

6.6 OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE

6.6.1 Definição operacional da Sibilância

A presença de asma será verificada pela presença do principal sintoma da doença, ou seja, sibilância. Essa variável é classificada como dicotômica nominal e operacionalizada em (Sim ou Não). Será considerada como presente após uma resposta positiva para a seguinte pergunta, referente aos últimos 12 meses:

“Desde <mês> do ano passado, tiveste chiado no peito?”

Serão utilizadas as respostas dos acompanhamentos dos 11, 15, 18 e 22 anos.

6.6.2 Definição operacional de Obesidade

A obesidade será avaliada pelo cálculo do IMC e considerada presente naqueles participantes da coorte que apresentarem um IMC ($\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) aos 18 e 22 anos. Nos acompanhamentos aos 11 e 15 anos será utilizado IMC para a idade em escore-z, sendo considerado obeso quando o IMC for maior do que 2 desvios padrão acima da mediana de referência do PCI. Essa variável será operacionalizada

como numérica contínua e dicotômica nominal, e serão utilizadas as avaliações dos acompanhamentos aos 11, 15, 18 e 22 anos.

6.6.3 Covariáveis

Para análises realizadas nos artigos propostos por esse projeto, outras variáveis serão utilizadas. As covariáveis estão descritas de acordo com o período de coleta, classificação e operacionalização no Quadro 2.

Quadro 2. Covariáveis utilizadas nas análises dos artigos planejados.

Variável	Acompanhamento	Classificação	Operacionalização
Sexo	Perinatal	Dicotômica	Sexo masculino e feminino
Cor da pele	11 anos	Politômica	Branca, parda, preta, indígena e amarela
Escolaridade	22 anos	Numérica discreta	Anos completos de estudo
Escolaridade da mãe	Perinatal	Numérica discreta	Anos completos de estudo
Renda familiar	Perinatal, 15 e 22 anos	Politômica	Quintis de renda familiar
Tabagismo	15 e 22 anos	Dicotômica	Sim ou Não
Fumo da mãe durante a gestação	Perinatal	Dicotômica	Sim ou Não
Tabagismo materno em 11 anos de acompanhamento	11 anos	Dicotômica	Sim ou Não
Pai (ou parceiro da mãe) fumando aos 11 anos de acompanhamento	11 anos	Dicotômica	Sim ou Não
Hospitalização durante os primeiros 10 anos de vida	11 anos	Dicotômica	Sim ou Não
História familiar de asma	11 anos	Dicotômica	Sim ou Não
Número de pessoas na casa	15 e 22 anos	Numérica discreta	Número de pessoas
Uso de medicamentos	15, 18 e 22 anos	Dicotômica	Sim ou Não
Atividade física	15 e 22 anos	Dicotômica	Ativo ou Inativo

Fonte: Próprio autor.

6.7 INSTRUMENTOS DE COLETA

As informações necessárias para responder os objetivos propostos pelos artigos originais deste projeto foram coletadas por meio de questionários padronizados e utilizados nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993. Estes instrumentos podem ser encontrados no endereço eletrônico: http://epidemioufpel.org.br/site/content/coorte_1993/questionarios.php.

6.7.1 Questionário ISAAC

O questionário ISAAC é um instrumento para avaliar a presença de sibilância, sendo considerado de fácil compreensão e autoaplicável (ASHER et al., 1995), tendo sido traduzido e validado no Brasil por Solé e colaboradores (SOLÉ et al., 1998). Aos 11 anos, o questionário foi respondido pelos pais ou responsáveis das crianças e nos demais acompanhamentos, 15, 18 e 22 anos, pelos participantes da coorte.

6.7.2 Medidas de antropometria

Nos acompanhamentos dos 11 e 15 anos, o peso dos participantes foi mensurado duas vezes por meio de uma balança digital (Tanita, com precisão de 100 gramas), já aos 18 e 22 anos, por meio da balança do BOD POD® (BOD POD® Composition System; COSMED, Albano Laziale, Itália). A altura foi mensurada por meio de um estadiômetro.

6.8 CONTROLE DE QUALIDADE

No controle de qualidade dos dados obtidos nos acompanhamentos da coorte de 1993 algumas estratégias foram adotadas: 1) aplicação de questionários padronizados e treinamento dos entrevistadores; 2) treinamento dos avaliadores de medidas antropométricas; 3) calibração periódica dos equipamentos e treinamento de manejo dos equipamentos; 4) repetição de 5 a 10% das entrevistas e mensurações pelo supervisor do trabalho de campo; 5) checagem periódica de consistência dos dados.

6.9 CÁLCULO DE AMOSTRA E PODER ESTATÍSTICO

Levando em consideração que, os dados utilizados para as análises dos artigos já foram coletados, não foi realizado um cálculo de tamanho de amostra para o estudo 2. Para a construção das trajetórias (estudo 1) também não é possível realizar este cálculo, pois as mesmas ainda não foram estimadas. Posteriormente, serão realizados os devidos cálculos de poder para todas as análises.

6.10 PLANO DE ANÁLISE

Primeiramente, será realizada a análise descritiva das variáveis do estudo. As variáveis contínuas serão representadas por média e desvio padrão, caso apresentem distribuição simétrica. No caso de assimetria, as mesmas serão descritas por mediana e intervalo interquartil. Frequências absolutas e relativas, juntamente com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%), serão as formas de representação das variáveis categóricas.

As análises serão realizadas através do pacote estatístico Stata versão 16.0 (StatCorp, College Station, TX, EUA) e do pacote estatístico Lavaan do software R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Será adotado nível de significância de 5% para todas as análises.

6.10.1 Artigo original 1

Trajетórias de sibilância e obesidade na adolescência e no início da vida adulta na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

Este artigo visa modelar as trajetórias conjuntas de sibilância e obesidade adotando a hipótese que há grupos que seguem trajetórias de ocorrência semelhantes ao longo do tempo. Assim, serão utilizados os dados dos acompanhamentos da coorte aos 11, 15, 18 e 22 anos e considerados como desfechos a presença de sibilância nos últimos 12 meses e a obesidade (IMC em escore z, > 2 desvios padrão para os 11 e 15 anos, e IMC \geq 30,0 kg/m² para o acompanhamento aos 18 e 22 anos). Dessa forma, pretende-se utilizar uma análise de *Group-based multi-trajectory modeling* (GBTM).

Group-based multi-trajectory modeling

A análise GBTM é uma modelagem de mistura finita que irá agrupar os indivíduos em estratos de trajetórias latentes longitudinais, considerando grupos de indivíduos que seguem aproximadamente o mesmo curso de desenvolvimento do desfecho ao longo dos 11 anos de acompanhamento e estimando uma probabilidade desses indivíduos pertencerem a um determinado grupo.

Inicialmente, será ajustado o modelo de multi-trajetórias determinando o número variável de grupos. A escolha do número de grupos (j) incluídos no modelo será conforme os critérios de informação Bayesiana (BIC). Será escolhido o modelo que contemple o equilíbrio entre: a) coeficiente de BIC adequado (maior coeficiente possível); b) maior número de grupos; e c) melhor se ajuste aos dados, com grupos que apresentem uma amostra representativa para a análise.

Serão estimados os parâmetros de: a) probabilidade de associação ao grupo; b) probabilidade posterior de associação ao grupo; e c) predição de trajetória para cada grupo. Realizaremos uma regressão logística multinomial, possivelmente sem preditores de associação ao grupo de trajetória. Além disso, será utilizado a frequência relativa e seus respectivos intervalos de confiança para descrever cada grupo durante os quatro acompanhamentos. Possivelmente, serão incluídos na análise somente aqueles participantes da coorte que tiveram dados coletados em dois ou mais acompanhamentos.

6.10.2 Artigo original 2

Associação bidirecional entre sibilância e índice de massa corporal na adolescência e início da vida adulta: Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

Neste artigo, serão utilizados para os desfechos sibilância (presença de sibilância nos últimos 12 meses) e obesidade (IMC, padronizado em escore z ou $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$). As covariáveis serão: sexo, cor da pele, escolaridade da mãe, renda familiar, fumo da mãe durante a gestação, tabagismo materno em 11 anos de acompanhamento, pai (ou parceiro da mãe) fumando aos 11 anos de acompanhamento, hospitalização durante os primeiros 10 anos de vida, história familiar de asma e níveis de atividade física.

Análise transversal aos 22 anos

Inicialmente, serão realizadas análises exploratórias e descritivas dos dados para verificar as características dos participantes. Uma análise transversal será realizada para investigar a associação entre sibilância nos últimos 12 meses e obesidade (dicotômica) aos 22 anos por meio de regressão logística, ajustado para covariáveis maternas e individuais. Os resultados serão expressos por meio coeficiente beta (β) e seus respectivos IC95%.

Cross-lagged panel model (CLPM)

Para investigar a relação recíproca entre sibilância e obesidade ao longo do tempo por meio de uma análise CLPM, serão utilizados os dados dos acompanhamentos da coorte aos 11,15,18 e 22 anos. O CLPM irá testar se uma exposição média no tempo 1 (por exemplo, sibilância nos últimos 12 meses) prevê um comportamento no tempo 2 (por exemplo, obesidade), caracterizado como efeito *cross-lagged* e vice-versa, se um comportamento no tempo 1 prevê uma exposição média no tempo 2. Pode ser interpretado o efeito *cross-lagged* significativo como uma indicação de causalidade da exposição média no Tempo 1 ao comportamento no Tempo 2 ou vice-versa.

Além disso, há a possibilidade de ser testado se uma exposição média no Tempo 1 prevê um comportamento em 2 ou mais tempos. Assim, verificando se a exposição média do Tempo 1 (por exemplo, sibilância nos últimos 12 meses) prevê um comportamento no Tempo 2 (por exemplo, obesidade) e a permanência do comportamento no Tempo 3.

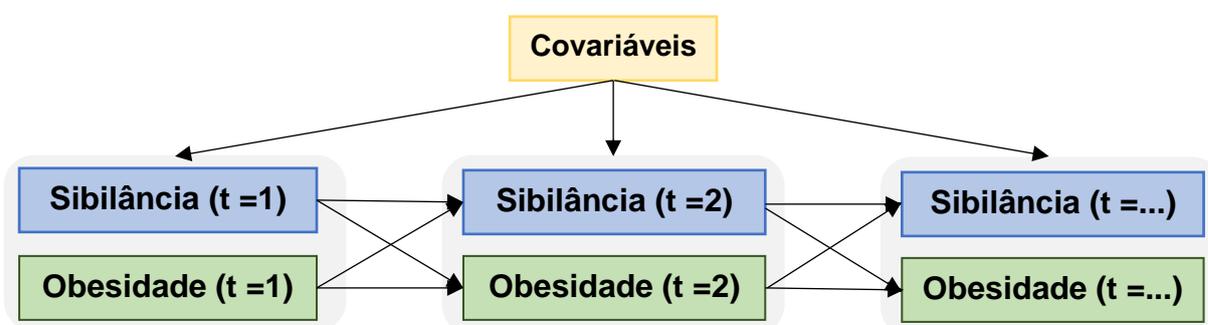


Figura 3. Modelo conceitual para a análise pelo método “cross-lagged panel model”.

Serão realizadas as análises bruta e ajustada para sibilância nos últimos 12 meses, nos acompanhamentos aos 11,15,18 e 22 anos, e para obesidade com IMC em escore z (maior que 2 desvios padrão da mediana do PCI) aos 11 e 15 anos e IMC $\geq 30,0$ kg/m² para o acompanhamento aos 18 e 22 anos. Na análise ajustada, as covariáveis maternas e as individuais serão padronizadas por meio da regressão dos efeitos do fator de confusão.

6.11 REVISÃO DA LITERATURA

Relação causal entre obesidade e asma: Uma revisão sistemática

O artigo 3 será uma revisão sistemática de literatura para explorar a associação entre asma e obesidade de modo bidirecional.

6.11.1 Fonte dos dados

Será realizada uma busca nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scienc direct, Scopus e Web of Science e LILACS. Por meio de uma combinação de termos livres na literatura e *MeSH Terms*, da seguinte forma: “Asma” AND “Obesidade” AND “Tipo de estudo”; assim, a busca torna-se limitada a artigos que contenham pelo menos um descritor em cada tópico, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Descritores utilizados para a busca de artigos sobre asma e obesidade.

Tópico	Descritores
Asma	(asthma OR wheezing OR "bronchial spasm")
Obesidade	(overweight OR obesity OR "fat mass" OR "body composition" OR BMI OR "body mass index" OR anthropometry OR "body weight")
Tipo de estudo	(longitudinal OR cohort OR "follow-up" OR prospective OR bidirectional)

Fonte: Próprio autor.

A busca será realizada por dois pesquisadores independentes e, em casos de discordâncias na seleção dos artigos, um terceiro pesquisador analisará a seleção. As referências encontradas serão exportadas para o programa Mendeley e excluídas as duplicatas. Assim, o processo de revisão contará com leitura de títulos, resumos e artigos na íntegra.

6.11.2 Critérios de elegibilidade

Serão incluídos estudos realizados apenas com seres humanos, sem critérios de idioma e delimitação temporal. Serão excluídos estudos de revisão sistemática da literatura e demais estudos que não contemplem um delineamento longitudinal. Contudo, em artigos de revisão poderão ser utilizadas suas listas de referências para seleção de novos artigos originais, a fim de que nenhum artigo relevante seja omitido.

Supõe-se que a literatura sobre o tema seja escassa e heterogênea, ao ponto de não permitir uma meta-análise. Mas, neste caso, os estudos serão discutidos narrativamente.

6.12 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto irá utilizar os dados já coletados da coorte de nascimentos de 1993. Assim, não precisará ser submetido a um Comitê de Ética em Pesquisa, visto que, os dados coletados já foram revisados sob pressupostos éticos; a confidencialidade dos dados utilizados será garantida.

Todos os projetos alusivos aos acompanhamentos realizados na coorte de 1993, foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Portanto, todos os participantes ou responsáveis (no caso de menores de 18 anos) foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e, concordando em participar dos acompanhamentos, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização das coletas.

7. LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DO ESTUDO

Os artigos originais propostos neste projeto, podem apresentar algumas limitações. A utilização de informações sobre sibilância relatadas pelas mães aos 11 anos e o autorrelato dos participantes aos 15, 18 e 22 anos, podem estar sujeitos a viés de informação, ou seja, é possível que haja uma subestimativa das medidas de efeito através do relato de sibilância. No entanto, reitera-se que as medidas por autorrelato, são frequentemente utilizadas em estudos de base populacional. A utilização do sintoma sibilância nos últimos 12 meses, pode não ser suficiente para caracterizar o indivíduo clinicamente como asmático, pois isto demandaria alguns exames, inclusive em meio hospitalar, mas é frequentemente utilizada como um “proxy” de asma.

Apesar de o índice de massa corporal por vezes, não representar adequadamente a composição corporal do participante, trata-se de uma medida frequentemente utilizada, para definir os indivíduos como obesos em estudos grandes, sendo uma medida simples e de baixo custo. Também, se considerarmos os períodos entre os acompanhamentos (em torno de 3 anos) e o tempo de avaliação dos desfechos (sibilância nos últimos 12 meses e IMC no momento de coleta), é possível que por falta de informações e devido a flutuações dos desfechos, que alguma informação seja perdida e as medidas de ocorrência e efeito sejam subestimadas.

Contudo, devido ao delineamento longitudinal da coorte, os artigos originais apresentarão uma análise longitudinal prospectiva, que é um ponto forte a ser destacado neste projeto. Outros pontos a serem considerados como relevantes são: a amostra de base populacional e as altas taxas de acompanhamento, sendo a menor aquela do acompanhamento dos 22 anos que foi cerca de 75%, o que reduz a possibilidade de viés de seleção.

8. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

A divulgação dos resultados, será realizada por meio de publicação dos artigos científicos, em periódicos nacionais e/ou internacionais. Além disso, será divulgado uma nota dos resultados encontrados na imprensa local, por meio de jornal, e pelo site do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFPel.

9. FINANCIAMENTO

Este estudo utilizará dados que já foram coletados por meio das avaliações realizadas na Coorte de Nascimentos de 1993, assim, não necessitará de apoio financeiro extra. Ressalta-se que, para sua criação, a Coorte de Nascimentos de 1993 recebeu apoio financeiro da Comunidade Econômica Europeia. Além disso, durante os acompanhamentos realizados pela coorte até o presente momento, contou com o financiamento das seguintes instituições: Wellcome Trust; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); Programa Nacional para Centros de Excelência; Conselho Nacional de Pesquisa; Ministério da Saúde do Brasil; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Ademais, o aluno doutorando responsável pelo projeto descrito, recebe apoio financeiro com bolsa de doutorado fornecida pela Capes.

10. CRONOGRAMA

Quadro 3. Cronograma de atividades durante o período de doutoramento.

Atividades	2020		2021		2022		2023	
	Semestres							
	1	2	1	2	1	2	1	2
Disciplinas								
Revisão de literatura								
Elaboração do projeto								
Defesa do projeto								
Submissão do artigo 1								
Trabalho de campo								
Análise de dados								
Redação de artigos								
Elaboração da tese								
Defesa da tese								

Fonte: autor.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, C. L. et al. The 11-year follow-up of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study : methods. **Cadernos de saude publica**, v. 26, n. 10, p. 1875–1886, 2010.
- ARIS, I. M. et al. Childhood patterns of overweight and wheeze and subsequent risk of current asthma and obesity in adolescence. **Paediatric and perinatal epidemiology**, mar. 2021.
- ARORA, M. et al. Stigma and obesity: the crux of the matter. **The Lancet Public Health**, v. 4, n. 11, p. e549–e550, 2019.
- ASHER, M. I. et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. **European Respiratory Journal**, v. 8, n. 3, p. 483–491, 1995.
- AYVAZ, G.; ÇIMEN, A. R. Methods for body composition analysis in adults. **Open Obesity Journal**, v. 3, p. 62–69, 2011.
- BÉDARD, A. et al. Time-Dependent Associations Between Body Composition, Physical Activity, and Current Asthma in Women: A Marginal Structural Modeling Analysis. **American journal of epidemiology**, v. 186, n. 1, p. 21–28, jul. 2017.
- BENTHAM, J. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, 2017.
- BITSKO, M. J.; EVERHART, R. S.; RUBIN, B. K. The Adolescent with Asthma. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 15, n. 2, p. 146–153, 2014.
- BRABÄCK, L.; HJERN, A.; RASMUSSEN, F. Body mass index, asthma and allergic rhinoconjunctivitis in Swedish conscripts - A national cohort study over three decades. **Respiratory Medicine**, v. 99, n. 8, p. 1010–1014, 2005.
- BRUMPTON, B. et al. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. **The European respiratory journal**, v. 41, n. 2, p. 323–329, fev. 2013.
- BURGESS, J. A. et al. Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25-yr prospective study. **The European respiratory journal**, v. 29, n. 4, p. 668–675, abr. 2007.
- BUSSE, W. W.; LEMANSKE, R. F.; GERN, J. E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. **The Lancet**, v. 376, n. 9743, p. 826–834, 2010.
- CALLO, G. et al. Excesso de peso / obesidade no ciclo da vida e composição corporal na idade adulta : coorte de nascimentos de Pelotas , Rio Grande do Sul. **Cad. Saúde Pública (Online)**, v. 32, n. 4, p. e00174014, 2016.
- CAMARGO, C. A. J. et al. Prospective study of body mass index, weight change, and

risk of adult-onset asthma in women. **Archives of internal medicine**, v. 159, n. 21, p. 2582–2588, nov. 1999.

CARVAJAL, R. et al. Managing obesity in primary care practice: A narrative review. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1281, n. 1, p. 191–206, 2013.

CHEN, Y.-C. et al. Causal relationships between adiposity and childhood asthma: bi-directional Mendelian Randomization analysis. **Int J Obes (Lond)**, v. 43, n. 1, p. 73–81, 2018.

CHEN, Y.-C. et al. Life course body mass index through childhood and young adulthood and risks of asthma and pulmonary function impairment. **Pediatr. pulmonol**, 2020.

CHEN, Y. et al. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. **American journal of epidemiology**, v. 155, n. 3, p. 191–197, fev. 2002.

CHEN, Z. et al. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 195, n. 9, p. 1181–1188, 2017.

CHINN, S. et al. Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. **Eur Respir J**, v. 28, n. 4, p. 763–771, 2006.

CHINN, S.; JARVIS, D.; BURNEY, P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. **Thorax**, v. 57, n. 12, p. 1028–1033, dez. 2002.

COHEN, S. G. Sir John Floyer (1649-1734) British physician and pioneer clinical investigator. **Allergy proceedings : the official journal of regional and state allergy societies**, v. 16, n. 6, p. 328–329, 1995.

COHEN, R. V. et al. Metabolic health in Brazil: trends and challenges. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 8, n. 12, p. 937–938, 2020.

ÇOLAK, Y. et al. Obese individuals experience wheezing without asthma but not asthma without wheezing: a Mendelian randomisation study of 85,437 adults from the Copenhagen General Population Study. **Thorax**, v. 71, n. 3, p. 247–254, mar. 2016.

CONTRERAS, Z. A. et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. **The European respiratory journal**, v. 52, n. 3, set. 2018.

COOGAN, P. F. et al. Body mass index and asthma incidence in the Black Women's Health Study. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 123, n. 1, p. 89–95, jan. 2009.

DE CARVALHO, C. A. et al. Excess weight and obesity prevalence in the RPS Brazilian Birth Cohort Consortium (Ribeirão Preto, Pelotas and São Luís). **Cadernos de Saude Publica**, v. 37, n. 4, 2021.

DEL DUCA, G. F. et al. Peso e altura autorreferidos para determinação do estado nutricional de adultos e idosos: Validade e implicações em análises de dados. **Cadernos de Saude Publica**, v. 28, n. 1, p. 75–85, 2012.

DENG, X. et al. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. **Pediatric obesity**, v. 14, n. 9, p. e12532, set. 2019.

DIAS, P. C. et al. Obesity and public policies: The Brazilian government's definitions and strategies. **Cadernos de Saude Publica**, v. 33, n. 7, p. 1–12, 2017.

EGAN, K. B. et al. Longitudinal associations between asthma and general and abdominal weight status among Norwegian adolescents and young adults: the HUNT Study. **Pediatric obesity**, v. 10, n. 5, p. 345–352, out. 2015.

EKSTRÖM, S. et al. Body Mass Index Development and Asthma Throughout Childhood. **American journal of epidemiology**, v. 186, n. 2, p. 255–263, jul. 2017.

ELLWOOD, P. et al. **International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Phase Three Manual**. [s.l: s.n.].

FORD, E. S. et al. Body mass index and asthma incidence among USA adults. **The European respiratory journal**, v. 24, n. 5, p. 740–744, nov. 2004.

FRANCO, R. et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. **BMC Public Health**, v. 7, p. 1–8, 2007.

FRANCO, R. et al. The economic impact of severe asthma to low-income families. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 64, n. 3, p. 478–483, 2009.

FRUH, S. M. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 29, p. S3–S14, 2017.

GILLILAND, F. D. et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. **American journal of epidemiology**, v. 158, n. 5, p. 406–415, set. 2003.

GLOBAL ASTHMA NETWORK. **The Global Asthma Report 2014**. [s.l: s.n.].

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**. [s.l: s.n.].

GOLD, D. R. et al. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. **Pediatric pulmonology**, v. 36, n. 6, p. 514–521, dez. 2003.

GONÇALVES, H. et al. Cohort Profile update : The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up visits in adolescence. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 4, p. 1082–1088, 2014.

GONÇALVES, H. et al. Cohort Profile Update : The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. **International Journal of Epidemiology**, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2017.

GONÇALVES, H. et al. Second generation of the 1993 birth cohort, Pelotas (Brazil): Aims, design, preliminary results. **Health science reports**, v. 3, n. 4, p. e199, dez. 2020.

GOODARZI, M. O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 6, n. 3, p. 223–236, 2018.

GRAMSS, M. et al. Overweight Proxies Are Associated with Atopic Asthma: A Matched Case-Control Study. **Hormone research in paediatrics**, v. 91, n. 6, p. 380–390, 2019.

GRANELL, R. et al. Effects of BMI, fat mass, and lean mass on asthma in childhood: a Mendelian randomization study. **PLoS medicine**, v. 11, n. 7, p. e1001669, jul. 2014.

HAILEAMLAK, A. et al. Validation of the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) and U.K. criteria for atopic eczema in Ethiopian children. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 4, p. 735–741, 2005.

HALLAL, P. C. et al. Cohort profile: The 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort study. **International Journal of Epidemiology**, v. 47, n. 4, p. 1048- 1048H, 2018.

HANCOX, R. J. 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**, v. 171, n. 5, p. 440–445, mar. 2005.

HARGREAVE, F. E.; DOLOVICH, J.; NEWHOUSE, M. T. The assessment and treatment of asthma: A conference report. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 85, n. 6, p. 1098–1111, 1990.

HJELLVIK, V.; TVERDAL, A.; FURU, K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females. **The European respiratory journal**, v. 35, n. 6, p. 1235–1242, jun. 2010.

HO, W.-C. et al. Higher body mass index may induce asthma among adolescents with pre-asthmatic symptoms: a prospective cohort study. **BMC public health**, v. 11, p. 542, jul. 2011.

HOLGUIN, F. et al. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 6, p. 1486- 1493.e2, 2011.

HORTA, B. L. et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 2, p. 441- 441e, 2015.

KAHAN, S.; MANSON, J. E. Obesity Treatment, Beyond the Guidelines: Practical Suggestions for Clinical Practice. **JAMA**, p. e1-2, 2019.

KALM-STEPHENS, P. et al. Different baseline characteristics are associated with incident wheeze in female and male adolescents. **Acta Paediatr**, v. 109, n. 11, p. 2324–2331, 2020.

LANG, J. E. et al. Does age impact the obese asthma phenotype?: Longitudinal asthma control, airway function, and airflow perception among mild persistent asthmatics. **Chest**, v. 140, n. 6, p. 1524–1533, 2011.

LANG, J. E. et al. Asthma severity, exacerbation risk, and controller treatment burden in underweight and obese children. **Journal of Asthma**, v. 49, n. 5, p. 456–463, 2012.

LANG, J. E. et al. Being Overweight or Obese and the Development of Asthma. **Pediatrics**, v. 142, n. 6, dez. 2018.

LANG, J. E. Obesity and childhood asthma. **Current opinion in pulmonary medicine**, v. 25, n. 1, p. 34–43, jan. 2019.

LANG, J. E. et al. Effects of age, sex, race/ethnicity, and allergy status in obesity-related pediatric asthma. **Pediatric pulmonology**, v. 54, n. 11, p. 1684–1693, nov. 2019.

LANG, J. E.; FENG, H.; LIMA, J. J. Body mass index-percentile and diagnostic accuracy of childhood asthma. **The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma**, v. 46, n. 3, p. 291–299, abr. 2009.

LEE, E. et al. Persistent asthma phenotype related with late-onset, high atopy, and low socioeconomic status in school-aged Korean children. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 17, n. 1, p. 1–11, 2017.

LEITE, M. et al. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 10, p. 756–763, 2008.

LOID, P. et al. A persistently high body mass index increases the risk of atopic asthma at school age. **Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, v. 104, n. 7, p. 707–712, jul. 2015.

LU, K. D. et al. Sex Differences in the Relationship between Fitness and Obesity on Risk for Asthma in Adolescents. **Journal of Pediatrics**, v. 176, p. 36–42, 2016.

MAGNUSSON, J. Ö. et al. Early childhood overweight and asthma and allergic sensitization at 8 years of age. **Pediatrics**, v. 129, n. 1, p. 70–76, jan. 2012.

MAHADEV, S. et al. Obesity, expiratory flow limitation and asthma symptoms. **Pulmonary pharmacology & therapeutics**, v. 26, n. 4, p. 438–443, ago. 2013.

MAMUN, A. A. et al. Increasing body mass index from age 5 to 14 years predicts asthma among adolescents: evidence from a birth cohort study. **International journal of obesity (2005)**, v. 31, n. 4, p. 578–583, abr. 2007.

MANNINO, D. M. et al. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY).

Int J Obes (Lond), v. 30, n. 1, p. 6–13, 2006.

MARTINS, S. M. et al. Implementation of “matrix support” (collaborative care) to reduce asthma and COPD referrals and improve primary care management in Brazil: A pilot observational study. **Primary Care Respiratory Medicine**, v. 26, p. 1–7, 2016.

MCCALLISTER, M.; MEDRANO, R.; WOJCICKI, J. Early life obesity increases the risk for asthma in San Francisco born Latina girls. **Allergy and asthma proceedings**, v. 39, n. 4, p. 273–280, jul. 2018.

MENEZES, A. M. B. et al. Longitudinal association of adiposity with wheezing and atopy at 22 years: the 1993 Birth Cohort, Pelotas, Brazil. **J Asthma Allergy**, v. 11, p. 283–291, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica - Obesidade**. [s.l: s.n.]. v. 33

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico**. Brasília/DF: [s.n.].

NOAL, R. B. et al. Is obesity a risk factor for wheezing among adolescents? A prospective study in southern Brazil. **The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine**, v. 51, n. 6 Suppl, p. S38-45, dez. 2012.

NWARU, B. I. et al. Pubertal BMI change and adult-onset asthma in men: Population-based cohort study in Sweden. **Clin Exp Allergy**, v. 50, n. 1, p. 51–60, 2020.

NYSTAD, W. et al. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. **American journal of epidemiology**, v. 160, n. 10, p. 969–976, nov. 2004.

O'NEILL, S. et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. **Thorax**, v. 70, n. 4, p. 376–378, 2015.

OKONIEWSKI, W.; LU, K. D.; FORNO, E. Weight Loss for Children and Adults with Obesity and Asthma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Ann Am Thorac Soc**, v. 5, n. 16, p. 613–625, 2019.

PADILHA, L. L. et al. Lifetime overweight and adult asthma: 1978/1979 Ribeirão Preto Birth Cohort, São Paulo, Brazil TT - Sobre peso ao longo da vida e asma na idade adulta: Coorte de Nascimento de 1978/1979, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil TT - Sobre peso a lo largo de la v. **Cad. Saúde Pública (Online)**, v. 36, n. 3, p. e00041519–e00041519, 2020.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, n. 74, p. 1–9, 2021.

PANDIT, A.; KALRA, S.; WOODCOCK, A. Guidelines for management of asthma (II).

British Medical Journal, v. 301, n. 6761, p. 1162, 1990.

PAVORD, I. D. et al. After asthma: redefining airways diseases. **The Lancet**, v. 391, n. 10118, p. 350–400, 2017.

PEARCE, N. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 62, n. 9, p. 757–765, 2007.

PETRIN, C. et al. Current attitudes and practices of obesity counselling by health care providers. **Obesity Research and Clinical Practice**, v. 11, n. 3, p. 352–359, 2017.

PIZZICHINI, M. M. M. et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 1, p. 1–16, 2020.

PORTER, M. et al. Relationship between childhood body mass index and young adult asthma. **Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 109, n. 6, p. 408-411.e1, dez. 2012.

RODRIGUEZ-MARTINEZ, A. et al. Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. **The Lancet**, v. 396, n. 10261, p. 1511–1524, 2020.

ROMIEU, I. et al. Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study. **American journal of epidemiology**, v. 158, n. 2, p. 165–174, jul. 2003.

ROXO, J. P. F. et al. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil: validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 2, p. 159–166, 2010.

RZEHAK, P. et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts--a Global Allergy and Asthma European Network initiative. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 131, n. 6, p. 1528–1536, jun. 2013.

SAINT-PIERRE, P. et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? **Allergy**, v. 61, n. 1, p. 79–84, jan. 2006.

SAKULA, A. Henry Hyde Salter (1823-71): a biographical sketch. **Thorax**, p. 887–888, 1985.

SANTOS, I. S. et al. Cohort profile update: 2004 pelotas (Brazil) birth cohort study. Body composition, mental health and genetic assessment at the 6 years follow-up. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 5, p. 1437- 1437f, 2014.

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, 2011.

SEMBAJWE, G. et al. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. **European Respiratory Journal**, v. 35, n. 2, p. 279–286, 2010.

SILVEIRA, E. A. DA et al. Validação do peso e altura referidos para o diagnóstico do estado nutricional em uma população de adultos no Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 1, p. 235–245, 2005.

SOLÉ, D. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. **Journal of investigational allergology & clinical immunology**, v. 8, n. 6, p. 376–382, 1998.

SOLÉ, D. et al. 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**, v. 82, n. 5, p. 341–346, 2006.

SORIANO, J. B. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 5, n. 9, p. 691–706, 2017.

STANLEY, A. H.; DEMISSIE, K.; RHOADS, G. G. Asthma development with obesity exposure: observations from the cohort of the National Health and Nutrition Evaluation Survey Epidemiologic Follow-up Study (NHEFS). **The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma**, v. 42, n. 2, p. 97–99, mar. 2005.

SUN, Y.-Q. et al. Adiposity and asthma in adults: a bidirectional Mendelian randomisation analysis of The HUNT Study. **Thorax**, v. 75, n. 3, p. 202–208, 2020.

TAVERAS, E. M. et al. Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 121, n. 5, p. 1161- 1166.e3, maio 2008.

THOMSEN, S. F. et al. Association between obesity and asthma in a twin cohort. **Allergy**, v. 62, n. 10, p. 1199–1204, out. 2007.

THUN, G. A. et al. The association of a variant in the cell cycle control gene CCND1 and obesity on the development of asthma in the Swiss SAPALDIA study. **The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma**, v. 50, n. 2, p. 147–154, mar. 2013.

TOMITA, Y. et al. Obesity, but not metabolic syndrome, as a risk factor for late-onset asthma in Japanese women. **Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology**, v. 68, n. 2, p. 240–246, abr. 2019.

TRINCA, M. A.; BICUDO, I. M. P.; PELICIONI, M. C. F. A interferência da asma no cotidiano das crianças. **Journal of Human Growth and Development**, v. 21, n. 1, p. 70, 2011.

ULRIK, C. S. et al. BMI at school age and incident asthma admissions in early adulthood: a prospective study of 310,211 children. **Clin Epidemiol**, v. 10, p. 605–612, 2018.

VAN STRIEN, T. Causes of Emotional Eating and Matched Treatment of Obesity. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 6, p. 1–8, 2018.

VANNA, A. T. et al. International study of asthma and allergies in childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 12, n. 2, p. 95–101, 2001.

VICTORA, C. G. et al. Estudo longitudinal da população materno-infantil da região urbana do Sul do Brasil, 1993: aspectos metodológicos e resultados preliminares. **Revista de Saúde Pública**, v. 30, n. 1, p. 34–45, 1996.

VICTORA, C. G. et al. Methodological aspects of the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 39–46, 2006.

VICTORA, C. G. et al. Cohort Profile : The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, p. 1–5, 2007.

VILLENEUVE, T.; GUILLEMINAULT, L. Asthma and obesity in adults. **Revue des Maladies Respiratoires**, v. 37, n. 1, p. 60–74, 2020a.

VILLENEUVE, T.; GUILLEMINAULT, L. [Asthma and obesity in adults]. **Revue des maladies respiratoires**, v. 37, n. 1, p. 60–74, jan. 2020b.

VISNESS, C. M. et al. Association of Childhood Obesity with Atopic and Non-Atopic Asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006. **J Asthma**, v. 47, n. 7, p. 822–829, 2010.

WADDEN, D. et al. Sex-Specific Association between Childhood BMI Trajectories and Asthma Phenotypes. **International journal of pediatrics**, v. 2018, p. 9057435, 2018.

WEINMAYR, G. et al. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. 1–20, 2014.

WELLER, P. H. Management of asthma: A consensus statement (II). **Archives of Disease in Childhood**, v. 65, n. 4, p. 468, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report of the Commission on Ending Childhood Obesity** Geneva, Switzerland, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (A). **Obesity**, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (B). **Obesity and overweight**, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>

XU, S.; GILLILAND, F. D.; CONTI, D. V. Elucidation of causal direction between asthma and obesity: a bi-directional Mendelian randomization study. **International journal of epidemiology**, v. 48, n. 3, p. 899–907, jun. 2019.

YAMADA, E. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. **Journal of investigational allergology & clinical immunology**, v. 12, n. 1, p. 34–41, 2002.

ZHANG, Y. et al. The Dynamic Relationship Between Asthma and Obesity in Schoolchildren. **Am J Epidemiol**, v. 189, n. 6, p. 583–591, 2020.

APÊNDICE A – Descrição dos artigos encontrados na busca da literatura sobre a associação longitudinal entre asma e obesidade

Quadro 4. Resumo dos artigos selecionados sobre associação longitudinal entre asma e obesidade, considerando a asma como exposição e obesidade como desfecho

Autor e Ano	Amostra (N,idade)	Asma (Instrumento)	Obesidade (Instrumentos)	Medida de associação e Variáveis de ajuste	Resultados Principais
(CHEN et al., 2017)	Base populacional (2 117; 5 a 8 anos)	Relato dos pais de diagnóstico médico de asma	IMC \geq Percentil 85	Regressão de riscos proporcionais de Cox; Ajuste: sexo, idade, cor da pele, renda familiar anual, escolaridade dos pais, cobertura de seguro saúde infantil, atividades esportivas e tabagismo	Aquelas crianças com diagnóstico de asma tiveram 1,51 (IC 95%: 1,08; 2,10) vezes maior risco de desenvolver obesidade durante a infância e adolescência quando comparadas as crianças sem asma, além disso, aquelas crianças que utilizavam medicamentos para asma tiveram 0,57 (IC 95%: 0,33; 0,96) vezes menor risco de desenvolver obesidade
(CONTRERAS et al., 2018)	Estudo de coorte multicêntrico (21 130, 3 a 8 anos)	Relato dos pais de diagnóstico médico de asma e presença de sintomas (Questionário ISAAC)	IMC em escore z	Regressão de riscos proporcionais de Cox;	Aquelas crianças com diagnóstico de asma aos 3 ou 4 anos de idade, tiveram 1,66 (IC 95%: 1,18; 2,33) vezes maior risco de desenvolver obesidade até os 8 anos, quando comparadas que aquelas sem asma. Assim como, aquelas crianças com asma ativa nos últimos 12 meses tiveram 1,98 (IC 95%: 1,31; 3,00) vezes maior risco de desenvolver obesidade do que aquelas sem asma.
(EKSTRÖM et al., 2017)	Base populacional (2 616; 2 meses a 16 anos)	Autorrelato ou relato dos pais, com 3 episódios de sibilância nos últimos 12 meses até os 2 anos e 4 episódios de sibilância nos últimos 12 meses dos 4 anos em diante.	IMC \geq Percentil 85 ajustado por sexo e idade.	Regressão linear e Regressão logística multinomial; Ajuste: hereditariedade alérgica, tabagismo na gravidez e infância da criança, IMC materno, idade gestacional e amamentação.	As meninas com asma persistente tiveram 2,33 (IC 95%: 1,21; 4,49) vezes maior chance de apresentar um IMC acima do percentil 85 aos 15 ou 16 anos comparadas as meninas sem asma. Nos meninos não foram observadas associações entre asma e IMC

IMC: Índice de massa corporal; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Próprio autor.

Quadro 5. Resumo dos artigos selecionados sobre associação longitudinal entre asma e obesidade, considerando a obesidade como exposição e a asma como desfecho.

Autor e Ano	Amostra (N,idade)	Obesidade (Instrumento)	Asma (Instrumentos)	Medida de associação e Variáveis de ajuste	Resultados Principais
(BÉDARD et al., 2017)	Base populacional (15 353, 40 a 65 anos)	IMC \geq 30 Kg/m ²	Autorrelato de sintomas de asma nos últimos 12 meses	Modelos estruturais marginais; Ajuste: escolaridade; dieta, gasto energético	Identificou-se um efeito dose-resposta positivo entre as categorias de IMC e asma atual em 14 anos de acompanhamento. Assim, aquelas mulheres obesas tiveram 1,87 (IC 95 %: 1,60; 2,18) vezes maior chance de desenvolver asma quando comparadas às mulheres com IMC normal
(BRUMPTON et al., 2013)	Base populacional (23245; \geq 19 anos)	IMC \geq 30 Kg/m ² , circunferência abdominal: \geq 88,0 cm em mulheres e \geq 102,0 cm em homens	Autorrelato sobre presença de asma	Correlação de Pearson e Regressão logística; Ajuste: idade, escolaridade, tabagismo, níveis de atividade física, história familiar de asma e renda familiar	Aquelas mulheres que eram obesas tiveram 1,96 (IC 95% 1,52-2,52) mais chance de apresentar asma, assim como, aqueles homens obesos 1,84 (IC 95% 1,30–2,59) quando comparadas aos não obesos em 11 anos de acompanhamento
(BURGESS et al., 2007)	Base populacional (1 494, 7 a 32 anos)	IMC em quartis de escore z, ajustado por idade e sexo	Autorrelato de asma e presença de sintomas ou uso de medicação nos últimos 12 meses	Regressão logística multivariada; Ajuste: volume expiratório forçado no primeiro segundo aos 7 anos, tabagismo e escolaridade aos 25 anos	Aquelas mulheres que foram classificadas no quartil mais alto de IMC aos 7 anos tiveram 3,56 (IC 95%: 1,02;12,39) vezes maior risco de apresentar asma ativa aos 32 anos de idade. Demais associações não foram observadas
(CAMARGO et al., 1999)	<i>Nurse's Health Study II</i> , (85 911, 26 a 46 anos)	IMC \geq 30 Kg/m ²	Diagnóstico médico de asma e uso de medicamentos para asma	Regressão logística multivariada; Ajuste: idade, cor da pele, tabagismo, níveis de atividade física, gasto energético	Aquelas mulheres obesas tiveram 2,7 (IC 95%: 2,3;3,1) vezes maior risco de desenvolver asma em um período de 4 anos, quando comparadas as mulheres com IMC entre 20 e 22,4 Kg/m ²

(CHEN et al., 2002)	Registro nacional (9,149, 20 a 64 anos)	IMC \geq 30 Kg/m ²	Autorrelato de diagnóstico médico de asma	Regressão logística multivariada; Ajuste: idade, tabagismo, animais de estimação, renda familiar, histórico familiar de asma, alcoolismo e imigração	Aquelas mulheres obesas tiveram 1,9 (IC95%: 1,1, 3,4) vezes maior chance de asma quando comparadas as com IMC entre 20,0-24,9 Kg/m ² em 2 anos de acompanhamento. Não foi observado risco nos homens
(CHEN et al., 2020)	Base populacional (6 130, 6 a 17 anos)	IMC em escore z, ajustado por sexo e idade	Relato dos pais de diagnóstico médico de asma e presença de sintomas	Regressão linear e logística;	Não foi observada associação longitudinal positiva entre IMC desde o nascimento até os 17 anos de idade com risco de asma aos 12 ou 17 anos
(CHINN et al., 2006)	Base populacional (9 552, 20 a 44 anos)	IMC \geq 30 Kg/m ²	Autorrelato de diagnóstico de asma e sibilância ou uso de medicamentos para a asma nos últimos 12 meses	Regressão de riscos proporcionais de Cox;	Em 10 anos de acompanhamento, aqueles indivíduos que permaneceram obesos tiveram 2,0 (IC 95%: 1,25;3,20) vezes maior risco de desenvolver asma em comparação aos não obesos. Além disso, os indivíduos que permaneceram obesos apresentaram uma diferença no aumento na incidência de sibilância nos últimos 12 meses de 7,6% (IC 95%: 2,8;12,4) em comparação aos não obesos
(ÇOLAK et al., 2016)	Base populacional (85 437, \geq 20 anos)	IMC \geq 30 Kg/m ² , SNPs de IMC	Autorrelato ou diagnóstico de asma, internação hospitalar e uso de medicação para asma	Regressão linear e logística; Ajuste: sexo, idade, escolaridade, história familiar de asma, tabagismo, renda familiar, níveis de atividade física e ingestão alimentar	Aqueles indivíduos com IMC entre 30 e 34,9 kg/m ² tiveram 2,48 (IC: 95% 2,31; 2,66) vezes maior chance de desenvolver sibilância quando comparados aos com IMC entre 18,5; 22,4 kg/m ² . Assim como, 1,39 (IC 95%: 1,25;1,54) vezes maior chance de desenvolver asma. Além disso, aqueles indivíduos com os alelos associados a IMC mais altos tiveram 1,18 (IC 95%: 1,10; 1,27) vezes maior chance de desenvolver sibilância sem asma

(COOGAN et al., 2009)	Base populacional (46 435 mulheres, 21 a 69 anos)	IMC \geq 30 Kg/m ²	Autorrelato de diagnóstico médico de asma e uso de medicação para a asma	Regressão de riscos proporcionais de Cox; Ajuste: idade, tabagismo ou exposição passiva ao fumo, história familiar de asma, menopausa, estado civil, renda familiar, níveis de atividade física, IMC aos 18 anos e ingestão de energia	Aquelas mulheres negras com IMC ente 30 e 34 Kg/m ² tiveram 1,62 (IC 95%: 1,32; 1,98) vezes maior risco de desenvolver asma quando comparadas as com IMC ente 20 e 24,9 Kg/m ² . Assim como, aquelas mulheres com IMC entre 35 e 39,9 Kg/m ² (RR: 2,2, IC 95%: 1,76; 2,84) e IMC \geq 40 Kg/m ² (RR: 2,85, IC 95%: 2,19; 3,72) em 10 anos de acompanhamento
(FORD et al., 2004)	Base populacional (14 407; 25 a 74 anos)	IMC = 30 <35 Kg/m ² , IMC \geq 35 Kg/m ²	Autorrelato de diagnóstico médico de asma	Regressão logística multivariada; Ajuste: sexo, idade, escolaridade, tabagismo e níveis de atividade física	Em 10 anos de acompanhamento, aqueles indivíduos com IMC \geq 35 Kg/m ² foram mais propensos a desenvolver asma quando comparados aos indivíduos com IMC normal. Além disso, aqueles indivíduos com até 55 anos de idade e IMC \geq 30 Kg/m ² tiveram 2,86 (IC 95% 1,45;5,64) vezes maior chance de desenvolver asma quando comparados aos com IMC normal, porém não foi observado risco para asma nos indivíduos com mais de 55 anos
(GILLILAND et al., 2003)	Base populacional (3 792, 7 a 18 anos)	IMC > Percentil 95, ajustado para idade e sexo	Diagnóstico médico de asma, relato dos pais de sibilância e atopia nos últimos 12 meses	Regressão de riscos proporcionais de Cox; Ajuste: idade, cor da pele, comunidade, respiração ofegante e alergia	Aqueles escolares que eram obesos no início do estudo tiveram 1,60 (IC 95%: 1,08; 2,36) vezes maior risco de apresentar diagnóstico médico de asma em 4 anos de acompanhamento. Ao estratificar por sexo, essa associação foi observada em meninos (RR: 2,29, IC 95%: 1,35, 3,88), mas não em meninas (RR: 1,10, IC 95%: 0,60; 2,05)
(GOLD et al., 2003)	Base populacional (9 828, 6 a 14 anos)	IMC em escore z, ajustado por sexo e idade.	Relato dos pais de diagnóstico de asma ou presença de sibilância nos últimos 24 meses	Regressão de riscos proporcionais de Cox; Ajuste: idade, cor da pele, tabagismo materno, uso de ar-condicionado, local de residência, escolaridade dos pais, status de filho único	Aquelas meninas no percentil mais alto do IMC tiveram 2,20 (IC 95%: 1,13; 4,28) vezes maior risco de desenvolver asma quando comparadas às meninas no menor percentil de IMC. Além disso, as meninas com a maior taxa anual de aumento do IMC tiveram 1,51 (IC 95%: 1,15; 1,98) vezes maior risco de desenvolver asma com presença de

					sibilância. Não foi observada associação entre IMC e asma nos meninos.
(GRAMSS et al., 2019)	Base populacional (2 511, 6 a 16 anos)	IMC \geq 1,88 desvios padrão, ajustado por idade e sexo	Autorrelato ou relato dos pais de sibilância, diagnóstico de asma e uso de medicação nos últimos 12 meses (Questionário ISAAC)	Regressão logística condicional;	Não foram observadas associações entre IMC e asma com atopia (OR: 1,19, IC 95%: 0,99; 1,43) ou asma sem atopia (OR: 0,87, IC 95%: 0,6;1,28)
(HANCOX et al., 2005)	Base populacional (1 037, \leq 26 anos)	IMC	Relato dos pais ou autorrelato de diagnóstico médico de asma e sibilância nos últimos 12 meses	Regressão logística multivariada e Modelos lineares generalizados mistos; Ajuste: história familiar de asma, amamentação, ordem de nascimento, tabagismo pessoal, familiar e materno durante a gravidez	Nas mulheres, foi observado que 18% da incidência de asma em 26 anos de idade pode ser atribuído ao IMC \geq 25 Kg/m ² . Não foi observado associação entre IMC e asma nos homens
(HJELLVIK; TVERDAL; FURU, 2010)	Registro nacional (118 723)	IMC (kg/m ²)	Dados do Instituto Norueguês de Saúde Pública sobre uso de medicamentos para a asma	Regressão de Poisson e linear; Ajuste: sexo, idade, atividade física, escolaridade, local de residência e pensão por invalidez	Aqueles indivíduos que tiveram um incremento 3 kg/m ² no IMC em um período de 4 anos, apresentaram 1,21 (IC 95%: 1,16;1,26) vezes maior risco de desenvolverem asma
(HO et al., 2011)	Base populacional (4 052, 13 a 15 anos)	IMC em escore z	Autorrelato de diagnóstico de asma (Questionário ISAAC)	Regressão logística multivariada; Ajuste: história familiar de asma, escolaridade dos pais, amamentação, convívio com animais, tabagismo, níveis de atividade física	Aquelas meninas que eram obesas tiveram 1,75 (IC 95%, 1,18; 2;61) vezes maior chance de desenvolver asma na adolescência em comparação às com IMC normal, em um acompanhamento de dois anos. Não foi observado aumento do risco para asma nos homens obesos em comparação aos com IMC normal

(KALM-STEPHENS et al., 2020)	Escolares (959, 12 a 15 anos)	IMC em escore z	Autorrelato de sibilância ou diagnóstico de asma e/ou uso de medicação nos últimos 12 meses (Questionário ISAAC)	Regressão logística multivariada; Ajuste: menarca e tabagismo	Aquelas meninas com obesidade tiveram 2,84 (IC 95%: 1,17;6,86) vezes maior chance de desenvolver sibilância quando comparadas as meninas com IMC normal. Não houve associação entre obesidade e asma nos meninos
(LANG et al., 2018)	Registro eletrônico nacional (507 496; 2 a 17 anos)	IMC ≥ Percentil 95 ajustado por sexo e idade	2 ou mais encontros com diagnóstico de asma confirmado por espirometria	Regressão logística multivariada; Ajuste: sexo, cor da pele, período de observação, instituição, doenças alérgicas e uso de medicamentos	Risco relativo para desenvolver asma em crianças obesas foi de RR: 1,28 (IC 95%: 1,23; 1,32). Já o risco atribuível a obesidade no diagnóstico de asma foi de RA: 24.95 (IC 95%: 24.68; 25.21). Além disso, aquelas crianças com obesidade tiveram 29% maior risco de diagnóstico de asma confirmado por espirometria (RR: 1,29; IC95%: 1,16;1,42), e na ausência de sobrepeso e obesidade, cerca de 10% de todos os casos de asma poderiam ser evitados
(LANG et al., 2019)	Registro eletrônico nacional (192 843; 2 a 17 anos)	IMC ≥ Percentil 95 ajustado por sexo e idade	2 ou mais encontros com diagnóstico de asma ou 1 encontro com medicação para a asma	Regressão logística multivariada; Ajuste: sexo, cor da pele, insegurança, período de observação, instituição	Nas crianças de 7 a 11 anos, aquelas obesas tinham 45% (IC 95%: 29%; 64%) maior risco para a asma em comparação às não obesas. Já entre os 12 a 17 anos, aquelas obesas tinham 35% (IC 95%: 16%;56%) maior risco de desenvolverem asma comparadas as não obesas
(LOID et al., 2015)	Base populacional (5 044, ≤ 9 anos)	IMC ≥ Percentil 85, ajustado para idade e sexo	Relato dos pais de diagnóstico médico de asma, uso de medicamentos para a asma e sibilância e atopia nos últimos 12 meses	Regressão de riscos proporcionais de Cox; Ajuste: sexo masculino, tipo de parto, variáveis maternas na gestação, medicamentos, alergia no primeiro ano de vida, amamentação e história familiar de atopia	Aquelas crianças que permaneceram obesas tiveram 2,9 (IC 95%: 1,3; 6,4) vezes maior risco de asma diagnosticada pelo médico aos oito anos, assim como, obesidade persistente aumentou em 4,7 (IC 95%: 2,0;11,0) vezes o risco de asma e atopia. Aquelas crianças que permaneceram obesas tiveram uma prevalência de asma atópica aos oito anos de 9,7%.

(MAGNUSSON et al., 2012)	Base populacional (2 075, 1 a 8 anos)	IMC > Percentil 85	Relato dos pais de 4 ou mais episódios de sibilância ou 1 ou mais episódio de sibilância com uso de medicação para asma nos últimos 12 meses	Regressão logística multivariada; Ajuste: sexo, peso ao nascer, duração da amamentação, idade materna na gestação, tabagismo materno, história familiar de alergia	Aquelas crianças com IMC > Percentil 85 a 1, 4 e 7 anos tiveram, respectivamente, 1,62 (IC 95%: 1,01; 2,60), 1,72 (IC 95%: 1,06; 2,80) e 2,13 (IC 95%: 1,36; 3,35) vezes maior risco de desenvolver asma aos 8 anos quando comparadas as com IMC normal, apresentando um efeito dose-resposta a idade. Além disso, aquelas crianças que tiveram um IMC persistentemente alto dos 4 aos 7 anos, tiveram 2,49 (IC 95%: 1,38; 4,49) vezes maior risco de desenvolver asma aos 8 anos quando comparadas as crianças com IMC persistentemente normal
(MAMUN et al., 2007)	Base populacional (2 911, 5 a 14 anos)	IMC em escore z	Relato das mães sobre presença de sintomas de asma nos últimos 6 meses	Regressão logística multivariável; Ajuste: peso ao nascer, idade materna na gestação, escolaridade da mãe, renda familiar e tabagismo materno	Aquelas crianças que aumentaram o IMC dos 5 aos 14 anos de idade tiveram 1,13 (IC 95%: 1,02; 1,25) vezes maior risco de desenvolver sintomas de asma aos 14 anos. Porém, o IMC aos 5 anos não foi associado aos sintomas de asma aos 14 anos
(MANNINO et al., 2006)	Base populacional (85 437, 2 a 16 anos)	IMC ≥ Percentil 85	Relato dos pais de diagnóstico de asma ou uso de medicamentos para a asma	Regressão de riscos proporcionais de Cox; Ajuste: sexo, cor da pele, tabagismo materno, peso ao nascer e status de pobreza	Aqueles meninos com um IMC ≥ Percentil 85 aos 2 ou 3 anos de idade tiveram 1,6 (IC 95%: 1,1; 2,4) vezes maior risco de desenvolver asma na adolescência, porém esse risco não foi observado para as meninas (RR 0,8, IC 95%: 0,5; 1,4). Além disso, aqueles meninos que permaneceram com IMC ≥ Percentil 85 tiveram 2,4 (IC 95%: 1,4; 4,4) vezes maior risco de apresentar asma
(MCCALLISTER; MEDRANO; WOJCICKI, 2018)	Base populacional (164, ≤ 9 anos)	IMC ≥ Percentil 95, ajustado para idade e sexo	Relato das mães de diagnóstico médico de asma	Regressão logística multivariada;	Aquelas meninas obesas aos 2 anos de idade tiveram 12,14 (IC 95%: 2,78; 53,05) vezes maior chance de desenvolver asma aos 6 anos quando comparadas as não obesas. Já para os meninos, ser obeso aos 2

					anos de idade não alterou a chance de desenvolver asma aos 6 anos (OR: 0,21, IC 95%: 0,02; 1,97)
(MENEZES et al., 2018)	Base populacional (3810; 18 a 22 anos)	IMC \geq 30 Kg/m ² , percentual de massa gorda total e segmentada, índice de massa gorda	Autorrelato de presença de sibilância e atopia nos últimos 12 meses (Questionário ISAAC)	Regressão logística e multinominal; Ajuste: sexo, cor da pele, renda familiar, escolaridade, tabagismo, história familiar de asma, hospitalização, níveis de atividade física	Durante 4 anos, aqueles indivíduos que eram obesos em ambos acompanhamentos tiveram duas vezes mais chance de apresentar sibilância nos últimos 12 meses (OR: 2,0, IC 95%: 1,32; 3,03), assim como, aqueles pertencentes ao maior tercil de percentual de massa gorda total em ambas acompanhamentos tiveram 1,58 (IC 95%: 1,14; 2,20) vezes mais chance de sibilância
(NOAL et al., 2012)	Base populacional (4 349; 11 a 15 anos)	IMC em escore z, \geq 2 desvios padrão	Autorrelato e relato dos pais de sibilância nos últimos 12 meses (Questionário ISAAC)	Regressão de Poisson; Ajuste: sexo, cor da pele, tabagismo, nível socioeconômico, refluxo gastroesofágico, história de alergias, níveis de atividade física, amamentação, medicamentos e contato com animais	Aqueles adolescentes obesos aos 11 anos tiveram 1,53 (IC 95%: 1,14; 2,05) vezes maior risco de apresentar sibilância nos últimos 12 meses aos 15 anos quando comparados aos não obesos.
(NWARU et al., 2020)	Escolares, (37 652, 6 a 22 anos)	Infância: IMC \geq 20 Kg/m ² ; Adulto: IMC \geq 30 Kg/m ²	Diagnóstico médico de asma aos 20 anos	Regressão de riscos proporcionais de Cox; Ajuste: ano e país de nascimento, peso ao nascer e escolaridade	Obesidade durante a infância (RR 1,20, IC 95%: 0,71;2,03) ou no início da vida adulta (RR 1,71, IC 95%: 0,97;3,02) não esteve associado com a incidência de asma na idade adulta
(NYSTAD et al., 2004)	Base populacional (135 405, 14 a 59 anos)	IMC \geq Percentil 95 ou IMC \geq 30 Kg/m ²	Autorrelato de asma	Regressão de riscos proporcionais de Cox;	Em 21 anos de acompanhamento, aqueles homens obesos tiveram 1,78 (IC 95%: 1,35; 2,34) e mulheres obesas tiveram 1,99 (IC 95%: 1,67; 2,37) vezes maior risco de desenvolver asma quando comparados aos indivíduos com IMC < 25 Kg/m ² . Além disso, o risco de asma nos homens aumentou em 10%

					(IC 95%: 2; 18) a cada incremento de uma unidade de IMC
(PADILHA et al., 2020)	Base populacional (2,063)	IMC em escore z, ajustado por sexo e idade	Autorrelato de diagnóstico médico de asma, medição da hiperresponsividade brônquica e presença de sibilância, sensação de aperto no peito e falta de ar durante o dia em repouso nos últimos 12 meses	Modelagem de equações estruturais, Análise fatorial exploratória e confirmatória;	Dos indicadores de sobrepeso estudados, apenas história de obesidade familiar foi associado à asma na idade adulta em 25 anos de acompanhamento (p = 0,047)
(PORTER et al., 2012)	Base populacional (424; 6 a 20 anos)	IMC ≥ Percentil 95 ajustado por sexo e idade.	Diagnóstico médico de asma e autorrelato de sintomas de asma ou uso de medicamentos para asma nos últimos 12 meses	Modelos Lineares Generalizados; Ajuste: asma com atopias	Presença de obesidade durante os 6 a 8 anos de idade aumentou em 130% o risco de desenvolver asma aos 18 e 20 anos (RR: 2,3; IC 95%: 1,2; 4,1). Sendo que, ao estratificar por sexo, apenas os homens apresentaram risco (RR: 4,7; IC 95%: 1,4;16,2)
(ROMIEU et al., 2003)	Base populacional (67 229, 40 a 65 anos)	IMC em 6 categorias	Autorrelato de asma	Regressão de riscos proporcionais de Cox; Ajuste: idade, nível socioeconômico, ingestão calórica total, ingestão de vitaminas antioxidantes, níveis de atividade física, tabagismo, uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal e estado da menopausa	Durante 3 anos de acompanhamento, aquelas mulheres com IMC ≥ 27 Kg/m ² tiveram 2,15 (IC 95%: 1,45; 3,20) vezes maior risco de desenvolver asma quando comparadas as com IMC < 27 Kg/m ² . Além disso, aquelas mulheres que perderam de 1 a 5 kg e as mulheres que ganharam mais de 5 kg tiveram, respectivamente, 52% e 69% maior risco de desenvolver asma
(RZEHAK et al., 2013)	Base populacional (12 050, ≤ 6 anos)	IMC em escore z, ajustado por sexo e idade.	Relato dos pais de diagnóstico de asma nos últimos 12 meses	Regressão logística, Modelo de risco de tempo discreto e Modelo de análise de sobrevivência;	Aquelas crianças com um rápido ganho de IMC nos primeiros 2 anos de vida tiveram 1,3 (IC 95%: 1,1;1,5) vezes maior risco de desenvolver asma até os 6 anos de idade quando comparadas as crianças com uma

				Ajuste: sexo, peso ao nascer, peso para a idade ao nascer, idade gestacional, tabagismo materno, amamentação e história familiar de asma ou alergia	inclinação de ganho de peso menos pronunciada
(STANLEY; DEMISSIE; RHOADS, 2005)	Base populacional (14 407, 25 a 74 anos)	Obesidade leve: IMC 30 a 34,9 Kg/m ² , Obesidade moderada a grave: IMC ≥ 35 Kg/m ²	Diagnóstico médico de asma	Regressão logística multivariada;	Não foram observadas associações entre obesidade leve e asma (RR: 1,02, IC 95%: 0,79; 1,23) ou obesidade moderada a grave e asma (R: 1,05, IC 95%: 0,76;1,44)
(TAVERAS et al., 2008)	Base populacional, (932; 6 meses a 4 anos)	Peso pela altura em escore z, ajustado para peso ao nascer	Relato dos pais sobre sibilância aos 6 meses	Modelo multivariado; Ajuste: sexo, idade, peso ao nascer, cor da pele, tabagismo durante o primeiro ano de vida; IMC dos pais, ingestão de vitamina D durante gravidez e amamentação, renda familiar, número de crianças no domicílio e história familiar de asma	A cada incremento de 1 unidade em escore z de peso para altura aos 6 meses, a criança teve 1,46 (IC 95%: 1,11;1,91) vezes maior chance de apresentar sibilância recorrente, assim como, 1,23 (IC 95%:1,03;1,48) vezes maior chance de apresentar alguma sibilância
(THOMSEN et al., 2007)	Base populacional (11 302, 12 a 41 anos)	IMC ≥ 30 Kg/m ²	Autorrelato de diagnóstico de asma	Modelo de limiar multifatorial;	Nas mulheres, a cada aumento de 1 kg/m ² há 1,04 (IC 95%:1,02; 1,06) vezes maior chance de desenvolver asma. Não foi observado associação nos homens
(THUN et al., 2013)	Base populacional (5930; 18 a 60 anos)	IMC ≥ 30 Kg/m ² , genes da obesidade	Diagnóstico médico de asma e autorrelato de sintomas de asma nos últimos 12 meses	Regressão logística multivariada; Ajuste: sexo, idade e tabagismo	Aqueles participantes que eram obesos em ambos acompanhamentos tiveram maior chance de desenvolver asma comparados aos nunca obesos, sendo OR: 2,05 (IC 95%: 1.15–3.66) para diagnóstico médico asma e OR: 2,58 (IC 95%: 1,34; 4,96) para asma

					atual. A estratificação por genótipos CCND1 modificou esse risco
(TOMITA et al., 2019)	Sociedades de seguro de saúde (9 888, 40 a 64 anos)	IMC ≥ 30 Kg/m ² , circunferência abdominal: $\geq 90,0$ cm, relação cintura-altura $\geq 0,50$	Diagnóstico médico de asma e hospitalização por asma	Regressão logística multivariada; Ajuste: idade, tabagismo e rinite alérgica	Em dois anos de acompanhamento, aquelas mulheres com circunferência da cintura ≥ 90 cm tiveram 1,95 (IC 95%: 1,11; 3,42) vezes maior risco de desenvolver asma. As demais exposições não apresentaram risco para asma em mulheres. Não foi associação entre obesidade e asma nos homens
(ULRIK et al., 2018)	Registros de saúde nacional (310211; 7 a 45 anos)	IMC em quartis de escore z ajustado por sexo e idade	Admissão hospitalar por incidência de asma até os 45 anos	Regressão de riscos proporcionais de Cox;	Mulheres com IMC no quartil mais alto aos 13 anos tiveram 1,34 (IC 95%: 1,16;1,55) vezes maior risco de admissão hospitalar por asma quando comparadas as mulheres de outros quartis. Além disso, aquelas mulheres que ganharam peso entre os 7 e 13 anos de idade tiveram 1,28 (IC 95%: 1,10;1,50) vezes maior risco de admissão por asma quando comparadas as com peso estável. Não houve risco para admissão por asma entre as categorias de IMC nos homens
(WADDEN et al., 2018)	Base populacional (4 225, ≤ 10 anos)	IMC (kg/m ²) em quintis	Relato dos pais de diagnóstico médico de asma e/ou sintomas de asma nos últimos 12 meses	Modelo latente de crescimento da classe e Análise multivariada;	Aquelas mulheres com IMC crescente ao longo da infância tiveram 4,09 (IC 95%: 1,04;16,15) vezes maior chance de apresentar asma persistente quando comparadas as mulheres com trajetória de IMC estável. Não foi observada associação entre IMC e asma nos homens

IMC: Índice de massa corporal; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; RR: Risco relativo; RO: Razão de odds.

Fonte: Próprio autor.

Quadro 6. Resumo dos artigos selecionados sobre associação longitudinal entre asma e obesidade, considerando a bidirecionalidade da associação.

Autor e Ano	Amostra (N,idade)	Obesidade (Instrumento)	Asma (Instrumentos)	Medida de associação e Variáveis de ajuste	Resultados Principais
(ARIS et al., 2021)	Base populacional (1 277, 1 a 14 anos)	IMC \geq 2 desvios padrão, ajustado por sexo e idade	Relato dos pais de diagnóstico médico de asma e/ou presença de sibilância nos últimos 12 meses (Questionário ISAAC)	Modelos de crescimento de classe latente e Regressão linear multivariada; Ponderação de probabilidade inversa de modelos estruturais marginais; Ajuste: sexo, cor da pele, idade gestacional, peso ao nascer, IMC dos pais, escolaridade, história familiar de asma e tabagismo materno	Aquelas crianças com sobrepeso persistente durante a infância tiveram 1,9 (IC 95%: 1,1; 3,0) vezes maior risco de desenvolver asma no início da adolescência quando comparados as crianças que nunca tiveram sobrepeso. Além disso, aquelas crianças com sibilância persistente aparentemente não tiveram risco de obesidade no início da adolescência (RR 2,7; IC 95% 1,0, 6,4). Ao analisar o sobrepeso e a sibilância na infância como exposições que variam no tempo, não se observou associações com os desfechos
(CHEN et al., 2018)	Base populacional (2 525 aos 10 anos e 2 613 aos 11 anos)	IMC em escore z, ajustado para idade e sexo; 24 SNPs de IMC	Relato dos pais de diagnóstico médico de asma e presença de sintomas nos últimos 12 meses; 16 SNPs de asma	Regressão linear e logística, Ajuste: história familiar de atopia e tabagismo; Equações de estimativa generalizada; Ajuste: sexo, idade, escolaridade dos pais, renda familiar, história familiar de atopia e tabagismo, amamentação Regressão de variável instrumental;	O escore ponderado dos SNPs para IMC foi positivamente associado com adiposidade (RR: 2,70, IC 95%: 2,21; 3,18) e asma ativa ($p = 0,03$). Apesar disso, nenhuma associação foi observada para asma geneticamente instrumentada com o IMC. Assim, o aumento da adiposidade pode desenvolver asma, mas possivelmente os efeitos da asma não ocasionam no acúmulo de adiposidade
(EGAN et al., 2015)	Base populacional (N1= 1 543, N2= 1 596, 12 a 30 anos)	IMC em escore z ou \geq 30 Kg/m ²	Autorrelato de diagnóstico de asma (Questionário ISAAC)	Regressão logística multivariada e modelos lineares mistos generalizados; Ajuste: sexo, idade, saúde geral, erupção cutânea e alergias, doenças crônicas, tabagismo	Adolescentes obesos tiveram 1,38 (IC 95%: 1,07; 1,78) vezes maior chance de desenvolver asma após 11 anos de acompanhamento, mas o risco parece ser apenas entre os homens (OR: 1,80, IC 95%: 1,20, 2,71). Além disso, adolescentes asmáticos tiveram 1,39 (IC 95%: 1,10; 1,77) vezes maior chance de desenvolver obesidade, mas o risco também parece ser

					apenas entre os homens (OR 1,89, IC 95%: 1,28; 2,79)
(GRANELL et al., 2014)	Base populacional (4 835, 7 a 14 anos)	IMC (kg/m ²), massa gorda (kg) e massa magra (Kg) de acordo com os resíduos da regressão linear por sexo; 32 SNPs de IMC	Relato dos pais de diagnóstico médico de asma, presença de sibilância ou uso de medicação para asma nos últimos 12 meses	Regressão logística multivariada e modelos lineares generalizados; Método generalizado de momentos e modelos multiplicativos de média estrutural; Ajuste: sexo, peso ao nascer, escolaridade e exposição materna pré e pós-natal ao fumo	A presença dos SNP's de IMC esteve associada ao IMC, massa gorda e massa magra aos 7 anos de idade (p = 0,001). Aquelas crianças que tinham SNP's de IMC tiveram 2,56 (IC 95%: 1,38;4,76) vezes maior risco de desenvolver asma aos 7 anos, a cada incremento de unidade de pontuação dos alelos ponderados. Além disso, a cada incremento de 1 Kg/m ² de IMC, as crianças tiveram 1,55 (IC 95%: 1,16; 2,07) vezes maior risco de desenvolver asma, sendo que (RR: 1,90, IC 95%:1,19;3,03) para asma sem atopia. E a cada incremento de 0,5 Kg de massa gorda e 1 Kg de massa magra tiveram, respectivamente, 1,41 (IC 95%: 1,11; 1,79) e 2,25 (IC 95%:1,23; 4,11) vezes maior risco de desenvolver asma
(SUN et al., 2020)	Dados secundários (65 227, 20 ou mais anos)	IMC, 73 SNPs de IMC	Autorrelato de diagnóstico médico de asma, sibilância ou uso de medicação para asma nos últimos 12 meses; 26 SNPs de asma	Método MR-Egger, Método de variância inversa poderada; Ajuste: idade, história familiar de asma, tabagismo, níveis de atividade física, escolaridade e status econômico	A cada incremento de 1 DP (4,1 kg / m ²) do IMC determinado geneticamente, há 1,36 (IC 95%: 1,10;1,68) vezes maior chance de desenvolver os três critérios adotados para asma. Não houve associação entre os SNP's de IMC e o risco de asma ou entre SNP's de asma e marcadores de adiposidade
(XU; GILLILAND; CONTI, 2019)	UK Biobank (322 154, 40 a 69 anos)	IMC (kg/m ²); 77 SNPs de IMC	234 SNPs de asma	Método MR-Egger	A cada aumento de 4,785 Kg/m ² no IMC há 1,18 (IC 95%: 1,11; 1,25) vezes maior o risco de desenvolver asma. Não foi observada associação entre SNP's de asma e IMC na idade adulta
(ZHANG et al., 2020)	Escolares (5 193)	IMC ≥ Percentil 95	Autorrelato ou relato dos pais de diagnóstico médico de asma	Modelo estrutural cross-lagged; Ajuste: sexo, idade, cor da pele, escolaridade dos pais, renda familiar anual, status de seguro da criança,	Aquelas crianças com diagnóstico de asma em um determinado acompanhamento tiveram 1,38 (IC 95%: 1,12; 1,71) vezes maior chance de se tornar obesas no próximo acompanhamento do estudo quando comparadas as crianças sem asma.

				tabagismo materno, níveis de atividade física e estado de medicação	Porém, ser obeso não aumentou a chance de se tornar asmático no próximo acompanhamento (OR = 1,25, IC 95%: 0,94; 1,62).
--	--	--	--	---	---

IMC: Índice de massa corporal; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; RR: Risco relativo; RO: Razão de odds.

Fonte: Próprio autor.

SEÇÃO II. ALTERAÇÕES DO PROJETO DE PESQUISA

SUMÁRIO

1. TÍTULO	83
2. ALTERAÇÕES NO MÉTODO	84
2.1 ACOMPANHAMENTOS	84
2.1.1 Aspectos metodológicos dos acompanhamentos aos 4 e 30 anos	84
2.1.2 Operacionalização das variáveis de interesse	85
2.1.2.1 Definição operacional de sibilância e obesidade	85
2.1.2.1 Definição operacional da função pulmonar	85
2.2 PLANO DE ANÁLISE	86
2.2.1 Artigo 1	86
2.2.2 Artigo 2	86
2.2.3 Artigo 3	87
2.3 REVISÃO DA LITERATURA SOBRE SIBILÂNCIA, OBESIDADE E FUNÇÃO PULMONAR	88
REFERÊNCIAS	92

Após a qualificação do projeto de pesquisa e início das análises exploratórias, algumas modificações se tornaram necessárias no projeto de pesquisa, sendo elas, em relação ao título da tese, método (fonte de dados e variáveis de interesse) e os artigos previstos.

1. TÍTULO

Foi realizada a modificação do título da tese com o intuito de contemplar as temáticas e objetivos explorados nos três artigos originais produzidos. Inicialmente, o título proposto e aprovado na qualificação do projeto de pesquisa foi: “Bidirecionalidade da associação entre sibilância e obesidade na adolescência e início da vida adulta: Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil”, porém, foi substituído no volume final da tese para: “Asma e obesidade durante a infância até o início da vida adulta: Uma análise bidirecional na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil”.

Em nossas análises, utilizamos a variável referente ao autorrelato de presença de sibilância nos últimos 12 meses como um “proxy” para asma, dado que essa alternativa é frequentemente utilizada em estudos observacionais de base populacional (PEARCE et al., 2007). Nesse contexto, optamos pela substituição da palavra “sibilância” por “asma” no título com o intuito de melhor esclarecer e abranger a relação que investigamos na tese.

Além disso, em nossas análises, foram acrescentados dados para as variáveis de interesse dos artigos originais da tese, provenientes de outros dois acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993, não previstos anteriormente, sendo eles, os acompanhamentos realizados aos 4 e 30 anos de idade dos participantes. Portanto, justifica-se a alteração da frase “na adolescência e início da vida adulta” por “durante o período da infância e início da vida adulta”.

2. ALTERAÇÕES NO MÉTODO

2.1 ACOMPANHAMENTOS

Além dos acompanhamentos dos 11, 15, 18 e 22 anos da coorte de nascimentos de 1993 propostos no projeto de pesquisa, foram utilizados dados provenientes dos acompanhamentos aos 4 e 30 anos de idade dos participantes. Essa opção justifica-se por: a) utilização dos dados dos 4 anos: devido após análises exploratórias, sobre a associação bidirecional entre sibilância e obesidade, que exposições às variáveis de interesse durante a infância, poderiam ser um componente importante para a ocorrência dos desfechos em longo prazo; b) utilização de dados dos 30 anos: com o intuito de investigar as influências das trajetórias de sibilância e obesidade nos desfechos de função pulmonar em longo prazo.

2.1.1 Aspectos metodológicos dos acompanhamentos aos 4 e 30 anos

Em 1997, no acompanhamento dos 4 anos, foram coletados dados de uma subamostra dos participantes avaliados no acompanhamento perinatal (coorte original). O objetivo foi investigar as transições nutricionais e epidemiológicas relacionadas ao período final da infância, com enfoque especial ao desenvolvimento da psicomotricidade, asma e lesões associadas. Foram elegíveis para o acompanhamento, todas as crianças nascidas com baixo peso (peso ao nascer > 2500 gramas, N = 510 crianças), acrescidas de 20% da amostra da coorte original, totalizando 1460 participantes elegíveis. Dessas, foram coletados dados de 1273 participantes, com uma taxa de acompanhamento de 87,2% (VICTORA et al., 2007).

O acompanhamento dos 30 anos teve início em 2023 tendo como objetivo investigar variáveis socioeconômicas, comportamentais e de saúde em todos os membros da coorte. Para esta tese, foram utilizados dados parciais deste acompanhamento, devido as coletas ainda estarem em andamento. Assim, a versão do banco de dados utilizado é referente aos dados coletados até o dia 29 de janeiro de 2024. Neste período, haviam 2330 questionários respondidos no formato online e/ou presencial e 2237 participantes haviam realizados exames na clínica do Centro de Pesquisas Amílcar Gigante do PPGEPI, sendo que, também haviam 232 óbitos contabilizados. Assim, a taxa parcial de acompanhamento foi de 46,9% (contabilizando questionários respondidos acrescidos dos óbitos documentados).

2.1.2 Operacionalização das variáveis de interesse

2.1.2.1 Definição operacional da Sibilância e Obesidade

Provenientes do acompanhamento aos 4 anos, foram adicionadas aos artigos da tese as variáveis de sibilância e obesidade e, operacionalizadas de forma similar às variáveis anteriormente já descritas no projeto de pesquisa.

A variável sibilância foi operacionalizada de forma dicotômica nominal (Sim ou Não) e considerada como presente após uma resposta positiva para a seguinte pergunta, referente aos últimos 12 meses: “Desde <mês> do ano passado, o/a <nome> teve chiado no peito?”. Mensurada por meio de questionário e respondida pelos pais ou responsáveis do participante, baseando-se no proposto pelo ISAAC (ASHER et al., 1995; SOLÉ et al., 1998).

Já a variável obesidade, foi operacionalizada por meio do IMC e considerada presente naqueles participantes da coorte que apresentarem um IMC $> + 2$ desvios padrão da mediana de referência dos Padrões de Crescimento Infantil (PCI). Para o cálculo do IMC, o peso dos participantes foi mensurado duas vezes por meio de uma balança digital (Tanita, com precisão de 100 gramas) e a altura foi mensurada por meio de um estadiômetro.

2.1.2.2 Definição operacional da Função Pulmonar

Provenientes dos acompanhamentos aos 22 e 30 anos, foram adicionadas à tese as variáveis de função pulmonar, sendo elas: Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), Capacidade vital forçada (CVF) e a Relação entre VEF_1 /CVF.

As variáveis de função pulmonar foram operacionalizadas de forma contínua, sendo o VEF_1 e CVF expressos em litros e a relação entre VEF_1 /CVF em pontos percentuais. Mensuradas por meio do teste de espirometria pré-broncodilatador, através de um espirômetro portátil (modelo Easy One, Medical Technologies Inc.). Foram considerados aceitáveis, os testes que obtiveram no mínimo três manobras adequadas, com variação de VEF_1 e CVF inferior a 150 ml nas duas melhores manobras, de acordo com o proposto pela *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS) (MILLER et al., 2005; 2005).

2.2 PLANO DE ANÁLISE

Após explorar o banco de dados, optou-se por inverter a ordem de produção dos artigos propostos no projeto de pesquisa. Esta opção foi pautada na condição de realizar inicialmente uma análise de menor complexidade (artigo 2, seção 6.10.2 do projeto de pesquisa). Deste modo, considerando que o volume final da tese adota como base a ordem cronológica de atividades realizadas durante o período de doutoramento, ocorreu uma inversão na ordem de apresentação dos artigos propostos na seção IV do volume final da tese, sendo apresentado primeiro o artigo inicialmente desenvolvido e publicado. Abaixo, serão descritas as modificações realizadas nos planos de análises dos artigos.

2.2.1 Artigo 1

The bidirectional association between wheezing and obesity during adolescence and the beginning of adulthood in the 1993 birth cohort, Pelotas, Brazil.

Neste artigo, a modificação realizada foi a substituição da análise de *cross-lagged panel model*, por um modelo de regressão logística multivariada. Nesse sentido, para a análise bidirecional entre sibilância e obesidade, ao invés de utilizarmos como exposição e/ou desfecho cada acompanhamento dos 11 aos 22 anos de forma isolada, adotamos as seguintes combinações: a) presença de sibilos aos 11, 15 e 18 anos como exposição e, obesidade aos 22 anos, como desfecho, e b) obesidade aos 11, 15 e 18 anos como exposição e, sibilo aos 22 anos, como desfecho.

Essa opção possibilitou a seguinte categorização da exposição: 1) ausência nos três acompanhamentos; 2) presença em um dos três acompanhamentos; 3) presença em dois dos três acompanhamentos; 4) sempre exposto. Dessa forma, ocorreu um aumento do N amostral das categorias de exposição e, consequentemente, aumento do poder estatístico das análises.

2.2.2 Artigo 2

Bidirectional association between wheezing and obesity: A trajectories analysis from childhood to adulthood in a south Brazilian cohort. Submetido ao Annals of allergy, asthma & immunology childhood to adulthood

Foram realizadas algumas modificações no plano de análise proposto no projeto após análises preliminares. A principal modificação foi a inclusão de dados do acompanhamento aos 4 anos.

Além disso, Weber e colaboradores (2022) já haviam modelado as trajetórias de sibilância dos 4 aos 22 anos na coorte de nascimentos de 1993. Nesse sentido, não utilizamos os modelos de multi-trajetórias e, apenas, identificamos as trajetórias de sibilância e trajetórias de obesidade, de modo independente, por meio da *Group based trajectory modeling*. Para isso, padronizamos os períodos de acompanhamentos utilizados nas análises, sendo eles, dos 4 aos 22 anos, com o intuito de também verificarmos a bidirecionalidade da associação entre sibilância e obesidade. Assim, utilizamos modelos de regressão de Poisson com variância robusta, para analisar as trajetórias de sibilância e obesidade dos 4 aos 22 anos na probabilidade de presença dos desfechos aos 22 anos.

2.2.3 Artigo 3

O artigo de revisão foi substituído por um artigo original, intitulado “Função pulmonar no início da vida adulta em uma coorte de nascimentos no sul do Brasil: Uma análise descritiva de acordo com as trajetórias de sibilância e obesidade”. Este artigo teve como objetivo descrever as variáveis de função pulmonar aos 22 e 30 anos de acordo com as trajetórias de sibilância e obesidade dos 4 aos 22 anos, contemplando uma análise longitudinal com 26 anos de acompanhamento.

Esta opção foi adotada, baseando-se em dois pontos principais: a) dificuldade para publicar artigos de revisão sistemática da literatura, sem recomendação direta por editores de periódicos; b) devido à identificação de que, já haviam alguns artigos de revisão que abordavam a temática de asma e obesidade, verificando a associação de forma global. Assim, um novo artigo de revisão deveria ser redirecionado para enfoque apenas na bidirecionalidade da associação entre as duas condições. Contudo, revisando a literatura sobre a temática de abordagem da associação entre asma e obesidade, percebemos que ainda há poucos e heterogêneos estudos originais com este enfoque, o que dificulta a realização de uma meta-análise e uma abordagem de análise e interpretação robusta dessa temática. Sendo assim, optamos por um artigo original, explorando a associação entre asma (sibilância) e obesidade e suas alterações na saúde da população.

Ademais, havia disponível dados para as variáveis de interesse deste artigo para seis acompanhamentos da coorte de 1993. Sendo eles, aos 4, 11, 15, 18, 22 e 30 anos. As variáveis haviam sido coletas pelo mesmo instrumento de mensuração durante os acompanhamentos, permitindo comparações entre as idades. São poucos

os estudos que conseguem investigar longos períodos de acompanhamento e que envolvam o período da infância até o início da idade adulta. Apenas coortes, como por exemplo, as coortes de Pelotas, possibilitam este tipo de investigação.

Por fim, devido a abordagem entre sibilância e obesidade e suas repercussões na função pulmonar não estarem inicialmente propostas no projeto de pesquisa, realizou-se uma busca na literatura sobre essa temática e, uma breve revisão foi incluída a seguir.

2.3 REVISÃO DA LITERATURA SOBRE SIBILÂNCIA, OBESIDADE E FUNÇÃO PULMONAR

Uma revisão de literatura de forma sistemática, baseada nos critérios do PRISMA 2020 *Statement* (PAGE et al., 2021), foi realizada com o objetivo de verificar a associação entre as trajetórias de sibilância e obesidade com a função pulmonar. A estratégia de busca foi aplicada na base de dados PubMed e *Web of Science*, em 08 de agosto de 2024. Foram utilizados para a busca dos artigos, uma combinação de termos livres na literatura e “*MeSH Terms*” (*Medical Subject Heading*), da seguinte maneira: [(*wheezing trajectories*) OR (*obesity trajectories*) AND (*pulmonar function*)]. As referências encontradas foram exportadas para o programa Rayyan e excluídas as duplicatas.

Após, o processo de revisão da literatura constou de leitura de títulos, resumos e artigos na íntegra. Foram considerados como critérios de inclusão: estudos longitudinais que avaliassem a associação entre as trajetórias de sibilância ou obesidade e função pulmonar realizados apenas com seres humanos. Não foram utilizados como critérios de exclusão o idioma e a delimitação temporal. A busca e seleção dos artigos foi realizada pelo autor.

Após a remoção de duplicatas, 213 artigos foram considerados. Após, 205 artigos que não mencionavam informações sobre investigação das trajetórias de sibilância ou obesidade na função pulmonar foram excluídos. 02 artigos foram excluídos após leitura na íntegra. Por fim, 6 foram utilizados nesta revisão. Os resultados das etapas da busca foram detalhados na Figura 1. A descrição dos principais resultados dos artigos selecionados está no Quadros 1.

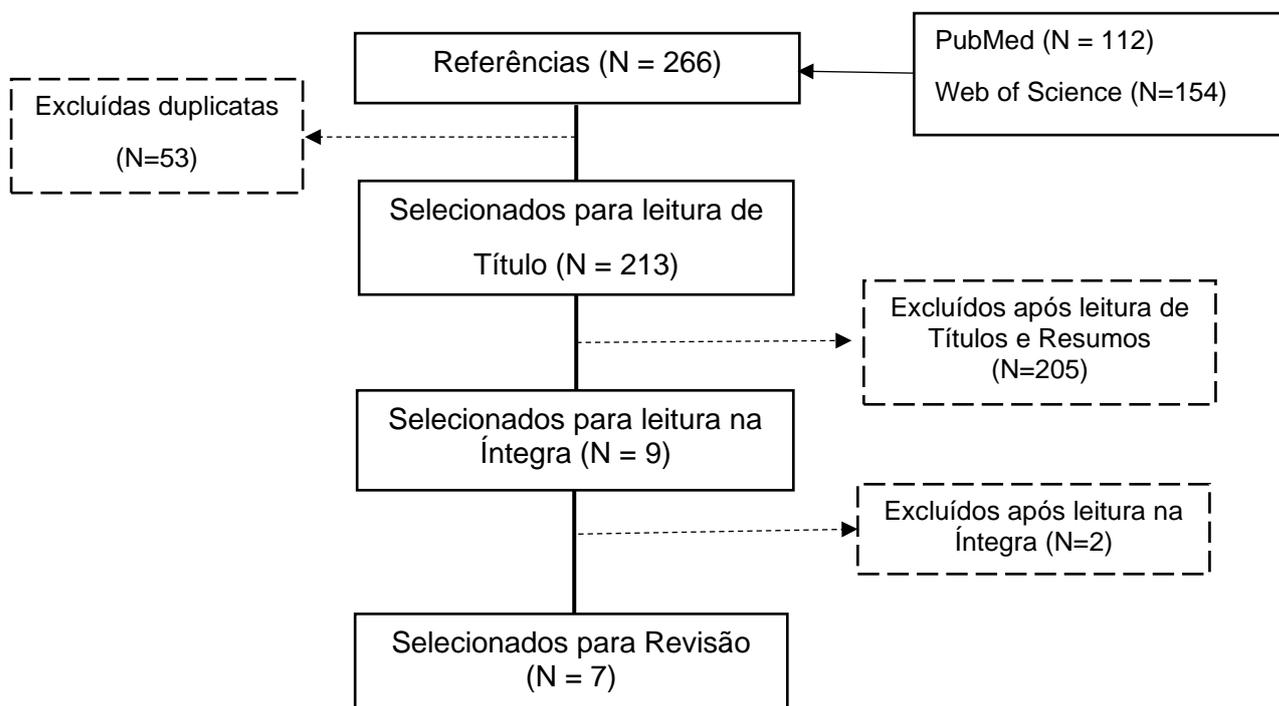


Figura 4. Fluxograma dos resultados da busca na literatura.

Quadro 1. Resumo dos artigos selecionados sobre associação entre as trajetórias de sibilância e obesidade na função pulmonar.

Autor e Ano	Amostra (N,idade)	Medida de associação e Variáveis de ajuste	Resultados Principais
(WEBER P et al, 2022)	Base populacional (3 350 participantes entre 4 e 22 anos)	Regressão logística multivariada Ajuste: sexo e altura, histórico de asma e alergia dos pais, peso ao nascer, prematuridade, educação materna, tabagismo materno durante a gravidez e diagnóstico de asma aos 22 anos	Pertencer a trajetória de sibilância persistente resultou em uma média de -109 ml (IC 95%: -188; -35), -1,80 pontos percentuais (IC 95%: -2,73; -0,87) e -316 ml/s (IC 95%: -482; -150) de VEF1, razão VEF1/CVF e FEF25-75% respectivamente, em comparação a outros grupos de trajetórias.
(PERALTA et al 2020)	Base populacional (3673 participantes entre 20-44 anos)	Equações de estimativa generalizadas (GEE), estratificado por sexo	Ganho de peso moderado (0,25–1 kg/ano) e alto (>1 kg/ano) durante o acompanhamento foram associados a declínios acelerados de CVF e VEF ₁ . Em comparação com participantes com IMC normal no início do estudo e peso estável (±0,25 kg/ano), indivíduos obesos com alto ganho de peso durante o acompanhamento tiveram -1011 mL (IC 95% -1,259 a -763) menor CVF estimada. Indivíduos obesos no início do estudo que perderam peso (<-0,25 kg/ano) apresentaram atenuação dos declínios de CVF e VEF ₁

(LOVINSKY-DESIR et al., 2021)	Base populacional (418 crianças dos 7 aos 10 anos)	Regressão logística multivariada Ajuste: sexo, raça, asma materna, tabagismo durante a gravidez, idade gestacional, renda familiar, escolaridade e sensibilização alérgica	Crianças com rápido aumento no escore z do IMC tiveram maior porcentagem de VEF ₁ e CVF predita em comparação com crianças com trajetória linear. A razão VEF ₁ /CVF não diferiu entre as trajetórias do escore z do IMC
(DELIU et al., 2020)	Base populacional (887 crianças)	Regressão logística multivariada	Crianças com trajetória de exacerbações frequentes de sibilância de início precoce apresentaram VEF ₁ e VEF ₁ /CVF menores (média [IC 95%]: VEF ₁ % predito, 95,6 [93,3-97,9] vs. 91,1 [80,9-101,3], P < 0,001; VEF ₁ /CVF 85,1% [83,9-86,2] vs. 78,1% [72,8-83,4], P < 0,001) em comparação a trajetória de infrequente sibilância
(PERALTA et al., 2019)	Base populacional (6 964 crianças entre 7 e 15 anos)	Regressão linear multivariada Ajuste: classe social materna, tabagismo materno durante a gestação, peso ao nascer, amamentação, estado puberal idade e altura aos 15 anos	Trajelórias mais altas do IMC magra foram associadas a níveis e taxas de crescimento mais altos de CVF, VEF ₁ e fluxo expiratório forçado, fase expiratória média em ambos os sexos (por exemplo, meninos na trajetória mais alta do índice de massa corporal magra tiveram em média 0,62 L [IC95%, 0,44–0,79; tendência de P < 0,0001] CVF maior aos 15 anos do que meninos na trajetória mais baixa). Trajelórias crescentes do índice de massa gorda foram associadas a níveis e taxas de crescimento mais baixos de VEF ₁ e fluxo expiratório forçado, fase expiratória média apenas em meninos e níveis mais baixos de VEF ₁ /CVF em ambos os sexos
(OLIVEIRA et al., 2019)	Base populacional (3 511 participantes entre 18 e 22 anos)	Regressão linear multivariável estratificada por sexo Ajuste: peso ao nascer, tabagismo materno na gestação, altura, cor da pele, anos completos de estudo, nível socioeconômico do domicílio, uso de qualquer tipo de corticoide nos últimos três meses e atividade física, sibilância autorrelatada no último ano, tabagismo atual.	Pertencer ao maior tercil de adiposidade nos acompanhamentos aos 18 e 22 anos apresentou menor função pulmonar aos 22 anos. Pertencer ao tercil mais alto de massa gorda resultou em uma média de CVF -313mL (IC95% -421; -206) e -259mL (IC95% -336; -182) em homens e mulheres. Aqueles que mudaram das categorias de maior para menor adiposidade (de 18 a 22 anos) apresentaram função pulmonar semelhante à de referência, e aqueles que apresentaram trajetória oposta de composição corporal, apresentaram resultados de diminuição da função pulmonar aos 22 anos, principalmente entre as mulheres
(BELGRAVE et al., 2013)	Base populacional (1 104 crianças)	Regressão logística multinomial	Crianças com trajetórias de exposição a sibilância apresentaram VEF ₁ significativamente menor aos 8 anos do que as sem sibilância. A relação VEF ₁ /CVF não apresentou diferença entre as trajetórias de sibilância.

IMC: Índice de massa corporal; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; VEF₁: Volume forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: Relação entre volume forçado no primeiro segundo e Capacidade vital forçada.

Fonte: Próprio autor.

Foram encontrados na busca da literatura 3 artigos que analisaram a associação longitudinal entre as trajetórias de sibilância e a função pulmonar e 4 artigos que analisaram as trajetórias de obesidade e função pulmonar. Observa-se que as publicações são recentes sobre a temática, sendo os artigos encontrados na busca, publicados nos últimos 10 anos.

As amostras utilizadas nos estudos foram provenientes de base populacional com público alvo principalmente formado por crianças, adolescentes e adultos jovens. Em geral, o modelo de análise realizada foi a regressão logística multivariada estratificada por sexo, sendo as principais variáveis utilizadas como fatores de confusão: cor da pele, escolaridade, renda familiar e história familiar de asma.

Em geral, ao analisar os estudos que verificaram a associação entre as trajetórias de sibilância e função pulmonar, observamos que pertencer a trajetórias de exposição à sibilância resulta em menores médias de VEF_1 e relação VEF_1/CVF em comparação a trajetórias sem sibilância, sendo que, trajetórias com exposição persistente tendem a apresentar menores médias de função pulmonar, indicando uma possível relação dose-resposta (WEBER et al, 2022; DELIU et al., 2020). Apenas um estudo não observou alteração na relação VEF_1/CVF entre os grupos de trajetórias de sibilância (BELGRAVE et al., 2013).

Por outro lado, ao analisar os estudos que verificaram a associação entre as trajetórias de obesidade e função pulmonar, observamos que trajetórias de ganho de peso resultaram em menores médias de CVF e VEF_1 (PERALTA et al 2020; 2019; OLIVEIRA et al., 2019; LOVINSKY-DESIR et al., 2021). Contudo, indivíduos obesos que perderam peso ao longo do tempo, apresentaram atenuação dos declínios de CVF e VEF_1 (PERALTA et al 2020). Em geral, não foi observado alteração na relação VEF_1/CVF entre os grupos de trajetórias de sibilância.

REFERÊNCIAS

- ASHER, M. I. et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. **European Respiratory Journal**, v. 8, n. 3, p. 483–491, 1995.
- BELGRAVE DCM et al. Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2013, 132(3), 575–583.e12.
- CHINN, S.; JARVIS, D.; MELOTTI, R.; LUCZYNSKA, C.; ACKERMANN-LIEBRICH, U.; ANTO, J.M. et al. Smoking cessation, lung function, and weight gain: a follow-up study. **Lancet**, v. 365, n. 9471, p. 1629-35, 2005.
- DELIU M et al. Longitudinal trajectories of severe wheeze exacerbations from infancy to school age and their association with early-life risk factors and late asthma outcomes. **Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**. 50(3), 315–324.
- DUIJTS, L. et al. Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. **European Respiratory Journal**, v.47, n.2, p.510-9, 2016
- FORNO, E.; HAN, Y.Y.; MULLEN, J. et al. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults-A Meta-analysis. **J Allergy Clin Immunol Pract**, n. 6, v. 2, p. 570-581.e10, 2018.
- FORNO, E.; WEINER, D.J.; MULLEN, J. et al. Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 195, n. 3, p. 314-323, 2017.
- JONES, R.L.; NZEKWU, M.M. The effects of body mass index on lung volumes. **Chest**, v. 130, p. 827-33, 2006.
- KING, G.G.; BROWN, N.J.; DIBA, C.; THORPE, C.W.; MUNOZ, P.; MARKS, G.B. et al. The effects of body weight on airway calibre. **European Respiratory Journal**, v. 25, p. 896-901, 2005.
- KOEFOED, H. J. L.; ZWITSERLOOT, A. M.; VONK, J. M.; KOPPELMAN, G. H. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: A systematic literature review. **Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, v. 32, n.6, p. 1238–1254, 2021.
- KURUKULAARATCHY, R.; FENN, M.; WATERHOUSE, L.; MATTHEWS, S.; HOLGATE, S.; ARSHAD, S. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. **Clin Exp Allergy**, v. 33, p. 573e8, 2003.
- KURUKULAARATCHY, R.J.; RAZA, A.; SCOTT, M.; WILLIAMS, P.; EWART, S.; MATTHEWS, S. et al. Characterisation of asthma that develops during adolescence; findings from the Isle of Wight birth cohort. **Resp Med**, v. 106, p. 329e37, 2012.

LAZARUS, R.; COLDITZ, G.; BERKEY, C.S. et al. Effects of body fat on ventilatory function in children and adolescents: cross-sectional findings from a random population sample of school children. **Pediatr Pulmonol**, v. 24, n. 3, p. 187-94, 1997.

LITTLETON, SW. Impact of obesity on respiratory function. **Respirology**, v. 17, n. 1, p. 43–9, 2012.

LOVINSKY-DESIR S et al. Trajectories of adiposity indicators and association with asthma and lung function in urban minority children. **J Allergy Clin Immunol**. 2021;148(5):1219-1226.e7

LOWE, L.A.; SIMPSON, A.; WOODCOCK, A.; MORRIS, J.; MURRAY, C.S.; CUSTOVIC, A. et al. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 171, p.231e7, 2005.

MAFORT, T. T.; RUFINO, R.; COSTA, C. H.; LOPES, A. J. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. **Multidisciplinary respiratory medicine**, v. 11, n. 28, 2016.

MANCUSO, P. Obesity and lung inflammation. **Journal of applied physiology**, v. 108; n. 3, p. 722–8, 2010.

MILLER, M.R. et al. Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 2, p. 319-39, 2005.

MILLER, M.R. General considerations for lung function testing. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 1, p. 153-61, 2005.

MOLANI, G. R.; RAFRAF, M. Association between abdominal obesity and pulmonary function in apparently healthy adults: A systematic review. **Obesity research & clinical practice**, v.15, n. 5, p. 415–424, 2021.

OLIVEIRA PD et al. Body composition from 18 to 22 years and pulmonary function at 22 years-1993 Pelotas Birth Cohort. **PLoS One**. 2019; 27;14(6):e0219077

PEARCE, N. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 62, n. 9, p. 757–765, 2007.

PERALTA GP et al. Body mass index and weight change are associated with adult lung function trajectories: the prospective ECRHS study. **Thorax**. 2020;75(4):313-320

PERALTA GP ET AL. Childhood Body Composition Trajectories and Adolescent Lung Function. Findings from the ALSPAC study. **Am J Respir Crit Care Med**. 2019, 1;200(1):75-83

SHERRIFF. A.; PETERS, T.J.; HENDERSON, J.; STRACHAN, D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3 1/2 years. **International Journal of Epidemiology**, v.30, p.1473e84, 2001.
Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 28, s. 3, 2002.

SOLÉ, D. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. **Journal of investigational allergology & clinical immunology**, v. 8, n. 6, p. 376–

382, 1998.

STRACHAN, D.P.; GRIFFITHS, J.M.; JOHNSTON, I.; ANDERSON, H.R. Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness at ages 0-35. **Am J Resp Crit Care Med**, v.154, p.1629e35, 1996.

TANTISIRA, K.G.; LITONJUA, A.A.; WEISS, S.T. et al. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). **Thorax**, v. 58, n. 12, p. 1036-41, 2003.

THYAGARAJAN, B. et al. Longitudinal association of body mass index with lung function: the CARDIA study. **Respir Res.**, v.9, n.1, p.31, 2008.

VICTORA, C. G. et al. Cohort Profile : The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, p. 1–5, 2007.

WEBER, P. et al. Wheezing trajectories from childhood to adulthood in a population-based cohort. **Allergology International**, v. 71, n. 2, p. 200–206, 2022.

WEI, Y.F.; WU, H.D.; YEN, P.D.; HUANG, C.K.; TAI, C.M.; HSUAN, C.F. et al. The impact of metabolic parameters on the change of pulmonary function in obese patients. **Surgery for Obesity and Related Diseases**. v.10, n. 1, p. 23–8, 2014.

WEBER P. Wheezing trajectories from childhood to adulthood in a population-based cohort. **Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology**, 2022, 71(2), 200–206.

SEÇÃO III. RELATÓRIO DE CAMPO

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	97
2. ATIVIDADES COMO DOUTORANDO PLANTONISTA	97
3. ATIVIDADES COMO DOUTORANDO RESPONSÁVEL PELA ÁREA DA ESPIROMETRIA	100
ANEXO - Manual de instruções da espirometria	103

1. APRESENTAÇÃO

A seção a seguir irá descrever as atividades realizadas durante o período de coleta de dados (campo), do aluno de doutorado, Nicolás Kickhofel Weissshahn. As atividades de campo foram realizadas no acompanhamento dos 30 anos da coorte de nascimentos de 1993. O relatório de campo oficial do acompanhamento dos 30 anos, envolve a descrição de mais atividades do que as mencionadas abaixo, assim, o enfoque desta seção será descrever as atividades em que o aluno esteve envolvido. Portanto, constam informações acerca das atividades de planejamento, organização e execução do acompanhamento dos 30 anos, durante o período correspondente entre junho de 2022 e fevereiro de 2024.

Nesse contexto, este relatório está dividido em dois principais tópicos: a) atividades como doutorando plantonista; b) atividades como doutorando responsável pela área da espirometria.

2. ATIVIDADES COMO DOUTORANDO PLANTONISTA

O planejamento do acompanhamento dos 30 anos da Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, teve início no mês de julho do ano de 2022, aproximadamente um ano antes do início da coleta de dados. A equipe inicial de pesquisa foi composta por 3 (três) mestrados, 10 (dez) doutorandos, 3 (três) pós-doutorandos e 4 (quatro) coordenadores do estudo. Como integrante da equipe, participei de uma série de reuniões quinzenais, nas quais foram discutidas e determinadas a logística, os instrumentos e os exames a serem realizados com os participantes da coorte.

Durante esse período, também foi realizada a estruturação dos questionários (geral, confidencial, de saúde mental e 2ª geração) utilizados no estudo. O questionário geral, incluindo questões confidenciais, foi desenvolvido com o intuito de ser autoaplicado, por meio de um link compatível a computadores, netbooks/notebooks, tablets e smartphones. Assim, para alcançarmos este objetivo, inicialmente, uma versão impressa dos questionários geral e de saúde mental foi testada em um estudo pré-piloto entre os meses de novembro de 2022 e janeiro de 2023. Aplicado pelos doutorandos e mestrados, teve como foco, pessoas de faixa etária similar à do acompanhamento proposto e, preferencialmente, pessoas que tinham filhos, com o objetivo de testar o questionário no formato completo, para avaliar o tempo despendido e a compreensão das perguntas pelos entrevistados.

Ademais, após os questionários serem inseridos no formato digital na plataforma eletrônica *Research Electronic Data Capture* (REDCap), foram realizados novos testes do questionário geral, em pessoas com perfil similar aos testes da versão impressa, porém, que não haviam ainda respondido o instrumento. As observações dos possíveis problemas apontados pelos doutorandos e mestrados eram repassadas para a coordenação nas reuniões quinzenais, para posterior ajuste.

Em junho de 2023, os doutorandos e mestrados organizaram uma autotreinamento, cujo objetivo foi a preparação para a supervisão de campo. Cada aluno ficou responsável por uma estação (exame). Assim, foram discutidas as informações básicas de cada estação, tais como: informações sobre o exame, tempo de realização, critérios de exclusão, possíveis problemas e soluções, e detalhamento dos fluxos utilizados na clínica.

No mesmo período, aconteceram também os treinamentos de capacitação da equipe de entrevistadores, sendo que, os doutorandos e mestrados responsáveis por cada estação de coleta, realizaram o treinamento dos entrevistadores correspondentes à função. No entanto, sempre que foi necessário a substituição ou troca de função dos entrevistadores durante o acompanhamento, era realizado um novo treinamento. Mais detalhes sobre o treinamento da espirometria, estação de responsabilidade deste doutorando, estão descritas no tópico a seguir.

Entre os dias 28 e 30 de junho de 2023, foi realizado o estudo piloto do acompanhamento dos 30 anos. Coordenadores, supervisores de campo, doutorandos, mestrados e colaboradores vivenciaram toda a logística para o funcionamento da clínica. Os entrevistadores selecionados para trabalharem no acompanhamento, foram divididos em dois grupos, conforme seriam as equipes do turno da manhã e da tarde, para realização dos exames, acompanhados dos supervisores responsáveis por cada estação de coleta com o objetivo de estabelecer o fluxo a ser adotado (desde a chegada do participante à clínica, até a finalização dos exames) e estimar o tempo gasto para realização de todos os procedimentos.

O início da coleta de dados foi em 03 de julho de 2023, na clínica do Centro de Pesquisas Epidemiológicas Dr. Amílcar Gigante. Neste acompanhamento, toda a amostra original da coorte foi elegível para realizar as coletas. Além dos participantes, seus filhos também foram convidados a fazer parte do estudo, incorporando a

“Segunda (2ªG) geração da Coorte de 1993”. Assim, os responsáveis (pai ou mãe) que não faziam parte da coorte original, também foram entrevistados. Junto a eles, foram coletadas algumas informações básicas de saúde materna/paterna e da criança. O acompanhamento da 2ª geração, teve seu início em 9 de agosto de 2023. A clínica funcionou de segunda-feira à sábado, em dois turnos com equipes distintas. No turno da manhã, das 08:00h às 14:00h, e no turno da tarde, das 14:00h às 20:00h. Eventualmente, funcionou aos domingos, com duração de um (1) turno de trabalho, desde que houvesse demanda.

Durante o período de acompanhamento, os mestrandos e doutorandos realizavam em média 8 plantões por mês. Os plantões poderiam ser realizados no turno da manhã ou da tarde, de acordo com a disponibilidade dos alunos, e tinham duração de seis (6) horas. Foram adotadas como funções dos mestrandos e doutorandos durante o plantão: controlar a dinâmica de funcionamento da clínica (número de participantes acompanhados, reversão de recusas para exames e, eventualmente, organização do fluxo da clínica); monitorar as atividades realizadas pelos entrevistadores no dia de coleta (controlar possíveis faltas e readequar a equipe de coleta, verificar a organização do ambiente da clínica e sanar dúvidas dos entrevistadores); controlar o acompanhamento diário por meio do REDCap (monitorar o fluxo na clínica, tempo destinado para cada exame, possíveis critérios de exclusão e recusas, e providenciar novos links de retorno para os questionários); e, fazer o relatório de coleta de dados diário para divulgação entre toda a equipe de pesquisadores.

Também era função dos mestrandos e doutorandos plantonistas, auxiliar os entrevistadores na condução de situações que fugiam da normalidade e, resolver possíveis intercorrências de coleta de dados. Para isso, os plantonistas estavam sempre em contato com os coordenadores com o intuito de sanar qualquer tipo de dúvida que surgisse. Portanto, situações especiais eram sempre registradas no REDCap para posterior documentação e interpretação. Por fim, quando o acompanhamento do participante era finalizado, foi delimitada como função do plantonista, checar no sistema se o participante havia realizado todas as avaliações e conferir se os resultados dos exames realizados foram fornecidos aos participantes.

3. ATIVIDADES COMO DOUTORANDO RESPONSÁVEL PELA ÁREA DA ESPIROMETRIA

Concomitante às atividades de plantonista no acompanhamento dos 30 anos, foram desenvolvidas as atividades como doutorando responsável pela estação da espirometria. Essas atividades foram desenvolvidas em parceria com a doutoranda do PPGEPI, Gabriela Marques, e com colaboração dos professores Ana Menezes e Fernando Wehrmeister.

De forma geral, o exame de espirometria é realizado em duas etapas, consideradas como espirometria pré e espirometria pós-broncodilatador (salbutamol 400 mcg). O participante realizava o exame sentado e os procedimentos para execução correta da manobra eram detalhadamente explicados pelas entrevistadoras. Para cada etapa, eram realizadas no mínimo três (3) sopros no espirômetro, podendo chegar até oito (8) medidas. E, entre as etapas, era necessário um intervalo de cerca de 15 minutos, com o intuito de que o broncodilatador desempenhasse o seu efeito.

Durante o período de planejamento do campo, foi realizada a checagem dos materiais necessários para realização do teste espirometria e levantamento da quantidade de materiais disponíveis. Após isto, foi fornecido auxílio para organização do orçamento de compra dos materiais que eram necessários para realização das coletas e não estavam disponíveis, que incluíam basicamente a compra de materiais de descarte imediato ou com prazo de validade, considerados como os bocais descartáveis e os broncodilatadores. As bases de organização do acompanhamento da espirometria foram realizadas estipulando a realização dos testes de espirometria em 3.500 participantes da coorte.

Previamente ao início de coleta de dados, no mês de junho de 2023, foi realizado o treinamento dos entrevistadores responsáveis por realizar o teste de espirometria. Inicialmente, foram treinados quatro (4) entrevistadores, sendo dois (2) responsáveis pelos testes no turno da manhã e, dois (2), no turno da tarde. Durante o acompanhamento, foram treinados mais três (3) entrevistadores, devido a modificações na equipe de coleta. O treinamento era realizado em três (3) dias, sendo o primeiro dia, constituído de discussão do manual e apresentação da espirometria, aliado à realização de alguns testes de demonstração. O segundo e terceiro dia de

treinamento, eram destinados exclusivamente à prática dos testes de espirometria, de modo que, os entrevistadores realizavam os testes, inicialmente, em pessoas que já haviam feito o teste de espirometria e conheciam como realizar as manobras e, posteriormente, em pessoas que nunca haviam realizado o teste. Além disso, para facilitar a compreensão dos entrevistadores acerca da realização do teste de espirometria, foram desenvolvidos vídeos no Youtube, explicando a realização do exame. Estes vídeos estão disponíveis nos links do documento em anexo.

Os testes de espirometria foram preferencialmente realizados na clínica, devido a ser um ambiente controlado. Porém, com a implementação da estratégia de busca ativa, para aumentar a adesão dos participantes ao acompanhamento dos 30 anos, foram treinados no mesmo padrão anterior, em janeiro de 2024, mais doze (12) entrevistadores para realizar a espirometria em ambiente domiciliar. Contudo, nesses casos eram apenas realizados o exame de espirometria pré-broncodilatador.

Ademais, os entrevistadores responsáveis pelo teste de espirometria na clínica, também foram treinados para realização da higienização dos materiais da espirometria. Este treinamento foi realizado com auxílio do pessoal responsável pelo laboratório do PPGEPI, pois utilizava-se na higienização das espirometrias, materiais ácidos.

Para facilitar a comunicação entre os doutorandos responsáveis e entrevistadores, foram criados canais de comunicação imediata, como exemplo, grupos de WhatsApp.

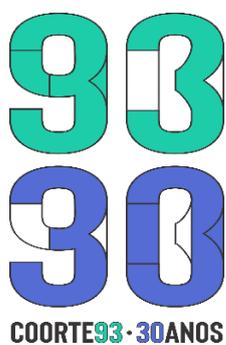
A qualidade de realização dos testes de espirometria foi monitorada pelo doutorando durante o acompanhamento e adotado como critérios de qualidade os itens propostos pela *American Thoracic Society*. Era esperado que no mínimo 90% dos testes realizados tivessem uma qualidade A ou B, dentro de um rol de qualidade de A a F, sendo A a melhor qualidade da manobra. Caso o desempenho não fosse atingido, eram realizadas conversas tira-dúvidas ou retreinamentos dos entrevistadores.

Para tanto, eram descarregados com frequência quinzenal, o banco de dados da espirometria pelo doutorando responsável e as variáveis, transformadas e codificadas em uma versão para análise no Stata, com o intuito de monitorar o desempenho dos testes, além de, back-up dos dados já coletados.

Por fim, outras atividades frequentemente realizadas, eram: organização e checagem dos materiais que estragavam durante as coletas; adaptações nos procedimentos de coleta de dados, sem interferir no protocolo de realização do teste; solicitação de compra de materiais em falta; checagem da emissão dos resultados dos testes e impressão para entrega aos participantes; e, constante contato com o suporte de TI da clínica.

ANEXO - Manual de instruções da espirometria**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA****MANUAL DE INSTRUÇÕES PARA ESPIROMETRIA****Responsáveis:** Gabriela A. Marques | Nicolas Weissahn

Pelotas, Fevereiro de 2024



**COORTE DE NACIMENTOS DE 1993
ACOMPANHAMENTO DOS 30 ANOS**

**INSTRUÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DA
ESPIROMETRIA**

Elaborado por Ricardo Bica Noal para o acompanhamento de 2008, atualizado em fevereiro de 2024 por Gabriela Marques e NicolasWeisshahn, no acompanhamento dos 30 anos.

1. INTRODUÇÃO

A espirometria é um teste de **função pulmonar**; um exame realizado com o objetivo de avaliar a função dos pulmões. É realizada em um aparelho chamado **espirômetro**. 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.

2. MATERIAIS

Abaixo listamos o conjunto de objetos necessários para a realização da espirometria:

1. Espirômetro *ndd EasyOne* Modelo 2001;
2. Unidade Base;
3. Cabo de conexão com computador;
4. Espirete;
5. Bocal descartável;
6. Baterias alcalinas AA (2);
7. Seringa de calibração;
8. Clipe nasal;
9. Spray broncodilatador;
10. Espaçador de 500 ml;
11. Álcool 70% e em gel.



3. MÉTODO RESUMIDO

A espirometria deverá ser realizada em um **ambiente adequado**, sem janelas abertas, sem ventiladores ou correntes de ar.

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 (VEF_1) e da relação VEF_1/CVF serão avaliados (este é o chamado **teste pré-broncodilatador**).

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 (VEF_1) e capacidade vital forçada (CVF) dentro de 150 ml.

Ao término deste teste, aplicar o broncodilatador (BD) inalatório (salbutamol 400 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**).

3.1 CADASTRANDO O PARTICIPANTE

1. Abrir REDCAP;
2. Colocar *login* e senha;
3. Nos meus projetos, clicar em “Geral – Coorte 1993 (2022)”;
4. Em coleta de dados clicar em “Adicionar/Editar registros”;
5. Em busca de dados clicar “Escolha um campo para pesquisa” e selecionar número de identificação do participante;
6. No campo de pesquisa, fazer a leitura do código de barras da pulseira;
7. Clicar no número do código de barras;
8. Na tela de identificação, confirmar os dados com o crachá e clicar em Espirometria;
9. Colocar o código do operador;
10. Clicar em hora atual;
11. Anotar o horário atual no crachá;
12. Avaliar os critérios de exclusão apresentados abaixo.

***Obs:** Geralmente é adotado o padrão listado acima, algumas modificações em relação a sequência ou campos do REDCAP podem ocorrer dependendo do acompanhamento e coorte em questão;

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão considerados critérios de exclusão para realização da espirometria o relato de:

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

Caso alguma resposta seja positiva, o indivíduo **não poderá realizar o teste**. Explique ao participante que o exame exige um esforço que ele não poderá realizar neste momento e encaminhe-o para o próximo exame.

Serão considerados critérios de exclusão para a realização do **SEGUNDO** teste (com o uso do **broncodilatador**):

– Infecções respiratórias ativas ou recentes, como pneumonia, sintomas gripais;

*doença ativa: quando a doença está ativamente produzindo sintomas e pode ser transmitida para outras pessoas.

- Dor torácica que interfira com a respiração;
- Amamentação;
- Infarto do miocárdio ou angina recente;
- Aneurisma da aorta;
- Descolamento de retina ou cirurgia ocular recente;
- Tosse com sangue (hemoptise);
- Respiração por traqueostomia.

3.3 PREPARO DO PACIENTE PARA O INÍCIO DO TESTE

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 sequência!

1. O entrevistado deverá inspirar tão profundamente quanto possível;
2. Deverá colocar o bocal na boca apertando-o firmemente com os lábios;
3. O entrevistado deve soprar o ar para fora dos pulmões com toda força e rapidez quanto possível;
4. O entrevistado deve continuar a soprar o ar para fora até que todo o ar tenha sido eliminado. O técnico que dirá ao entrevistado quando pode parar o teste;
5. Aplicar o broncodilatador utilizando o espaçador;
6. Esperar 15 minutos e repetir o teste.

O técnico que dirá ao entrevistado quando pode parar o teste.

Ordem	Passos
1	Separe o material para início da espirometria
2	Identifique: espirômetro, base do espirômetro e/ou cabo, espiretes, bocais descartáveis, clipe nasal, spray 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 a seguir).
5	Chame o entrevistado para realização do teste.
6	Confirme o nome do entrevistado e verifique o ID.
7	Realize o <i>check-list</i> de contraindicações – caso o entrevistado responda “sim” para alguma das perguntas, o dispense do teste.
8	Caso o entrevistado não apresente contraindicações, explique como será o exame e a importância da colaboração do mesmo.
Usando o Espirômetro	
9	Ligue o aparelho e selecione “ <i>new patient</i> ” no programa <i>EasyWare</i> .
10	Anote os dados do paciente conforme solicitados na tela.
11	No campo “ID” faça a leitura do código de barras.
12	Anote peso, altura (informações crachá) e sexo.
13	Inicie o teste pré-broncodilatador (pré-BD).
14	Aplique o broncodilatador com espaçador.
15	15 minutos após a aplicação do BD realize o teste pós-BD.
16	Selecione a identificação do teste anterior do indivíduo e escolha “pós” na tela do aparelho.
17	Termine o teste após a mensagem no aparelho de teste concluído.

4. VERIFICANDO A CALIBRAÇÃO



No início da manhã, antes de começar a realização dos exames, deve-se **verificar a calibração** do espirômetro.

Serão necessários:

- uma seringa de 3 litros;
- um aparelho de espirometria;
- um espirete;
- um adaptador de calibração;
- uma bomba de calibração.

Passos:

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 ± 3 : entre em contato com os doutorandos Gabriela Marques (98152-40763), Nicolas Weissahn (98103-6733).

Se após repetir a calibração, a precisão permanecer maior do que 3%, troque o espirômetro. Não se esqueça de testar a calibração no novo aparelho.

5. MÉTODO DETALHADO DA ESPIROMETRIA

Ligando o aparelho:

Aperte a tecla ON/OFF por 2-3 segundos;

Digitando dados do entrevistado:

Digite os dados do entrevistado em cada campo conforme tela “*new patient*” (exceto ID – utilizar leitor do código de barras). Utilize os dados de altura e peso escritos no crachá.

* Não alterar os campos *COR, FUMO E ASMA*;

Iniciar o teste:

Selecione no computador “*on line test*”;

Selecione a opção REALIZAR TESTE no aparelho;

Na tela do aparelho selecione “EXIST.” Procurar “ÚLTIMO TESTE” – selecione o indivíduo cadastrado pelo computador (caso não esteja na primeira tela, seja teste de um indivíduo que não foi o último cadastrado, procure utilizando a seta para esquerda).

Escolha o teste CVF (FEV – expiratório) e confirme com ENTRAR/ENTER.

Colocar o espirete no aparelho:

Coloque a espirete no aparelho, certificando-se que a seta do aparelho esteja alinhada com a seta do espirete.

Colocando o bocal descartável:

Coloque o adaptador azul (peça de borracha) e pegue um bocal de papelão. Abra-o, sem tocá-lo, e coloque-o no espirete.

Empurre o bocal até sentir uma certa resistência, para certificar-se que ele se encontra na posição correta.

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, você passará 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 aberta pela parte inferior do aparelho, 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;

1. Coloque o clipe nasal no entrevistado;
2. Entregue o aparelho para o entrevistado;
3. Peça que inspire (puxe o ar) profundamente, o mais profundamente possível. Observe a manobra inspiratória, caso julgue-a não adequada, peça que repita a inspiração;
4. Peça que inspire profundamente, insira o espirete corretamente em sua boca e peça para ele soprar o mais rapidamente possível, continuando a soprar **até que todo o ar tenha sido eliminado**.
5. Procure estimular o sopro pelo menos até que um sinal seja ouvido (vá

- dizendo ao entrevistado: CONTINUA... CONTINUA... NÃO PARE...);
6. 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”.

5.1 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 de A a F, após cada manobra.

O ideal é que todos os exames tenham **qualidade A**

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 de como melhorar o teste em cada caso (ANEXO).

5.2 MONTAGEM DO ESPAÇADOR E APLICAÇÃO DO BRONCODILATADOR:

Em uma das pontas do espaçador, conecte a bombinha através do adaptador flexível; do outro lado, insira a válvula unidirecional e o bocal.



Modo de aplicação do broncodilatador:

Peça que o entrevistado expire (solte todo o ar); aplique o primeiro jato

de broncodilatador (BD) quando ele inspirar (puxar o ar) e peça para ele “prender” a respiração por alguns segundos e depois respire normalmente. Após algumas respirações, repita o processo para aplicar o segundo jato.

6. MÉTODO PARA ESPIROMETRIA NA BUSCA ATIVA

Ligando o aparelho:

Aperte a tecla ON/OFF por 2-3 segundos;

Digitando dados do entrevistado:

- Clique em “Admitir dados do Paciente”;
- Digite os dados do entrevistado em cada campo, conforme a tela:
- Identidade (ID na Coorte);
- Nome completo;
- Data de nascimento no formato Dia/Mês/Ano;
- Altura (em cm);
- Peso (em kg);
- Sexo;
- Não alterar os campos *ETNIA, FUMO E ASMA*;
- Ident. Técnico: 07.

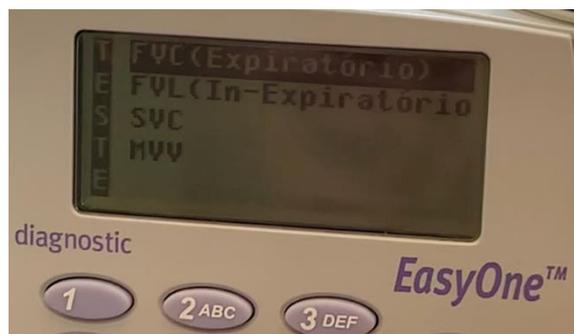


Iniciar o teste:

- Após a admissão dos dados do participante, clique “enter” e então selecione a primeira opção:

FVC (Expiratório)

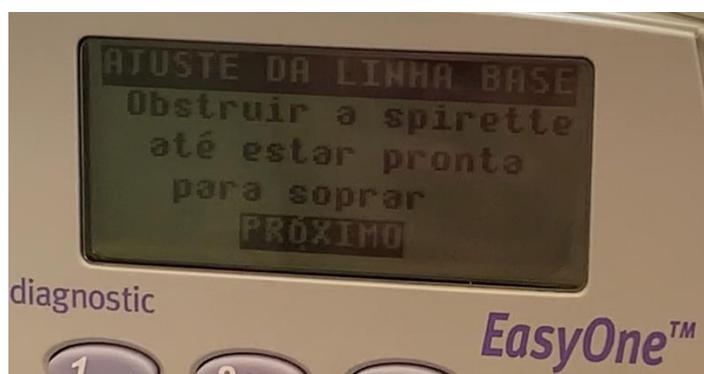
- Confirme com “enter”.



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 “enter”. Com isso, você passará a ouvir o zumbido do sensor.



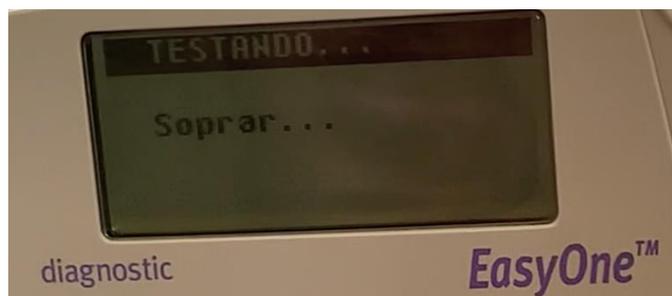
Evite fluxo de ar através do espirete:

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 aberta pela parte inferior do aparelho, com a finalidade de assegurar que a linha de base esteja ajustada precisamente;

Um sinal audível irá soar quando a linha de base estiver ajustada. Em seguida você poderá observar 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;

1. Coloque o clipe nasal no entrevistado;
2. Entregue o aparelho para o entrevistado;
3. Peça que inspire (puxe o ar) **profundamente, o mais profundamente possível**. Observe a manobra inspiratória, caso julgue-a não adequada, peça que repita a inspiração;
4. Peça que inspire profundamente, insira a espirete corretamente em sua boca e peça para ele soprar o mais rapidamente possível, continuando a soprar **até que todo o ar tenha sido eliminado**.
5. Procure **estimular o sopro pelo menos até que um sinal seja ouvido** (vá dizendo ao entrevistado: CONTINUA... CONTINUA... NÃO PARE...);
6. 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".

6.1 VERIFICANDO A QUALIDADE DO TESTE

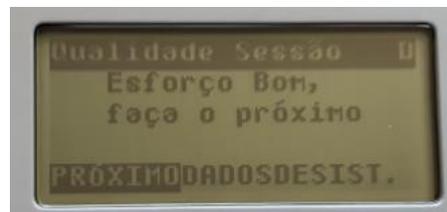
Após a realização de cada manobra, o aparelho avalia a qualidade do teste. A qualidade do teste depende da **cooperação** do entrevistado, que por sua vez, depende das **instruções** recebidas do técnico.

Uma mensagem na tela graduará o teste de A a F, após cada manobra.

O ideal é que todos os exames tenham **qualidade A**

O próprio aparelho fornece o diagnóstico do problema.

Observe os avisos encontrados na tela e as orientações de como melhorar o teste em cada caso (ANEXO).



7. VÍDEOS

Vídeo padrão:

<https://www.youtube.com/playlist?list=PLkqgViTQsxqahXQQdfzTQv6zxn424CWTb>

The screenshot shows a YouTube playlist interface. On the left is a video thumbnail with the text '40 ANOS COORTE DE 82', 'ESPIROMETRIA COORTE 1982', and 'PARTE 1 MATERIAIS UTILIZADOS'. Below the thumbnail, it says 'Por Gabriela Marques e Nicolas Weisskopf, Doutorandos no Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFFar'. At the bottom of the thumbnail are 'Play all' and 'Shuffle' buttons. On the right, the playlist title is 'Espirometria | Coorte de Nascimentos de 1982' by 'Gabriela Marques'. It is set to 'Public' and contains '6 vídeos' with '181 views'. The last update is 'Feb 15, 2024'. A description states: 'Estes vídeos têm como objetivo auxiliar no treinamento de entrevistadores para a col... More'. There are also 'Play all' and 'Shuffle' buttons at the bottom of the playlist area.

Vídeo busca ativa:

<https://www.youtube.com/playlist?list=PLkqgViTQsxqZSy3982LOPD0ts1bONjyRG>

The screenshot shows a YouTube playlist interface. On the left is a video thumbnail with the text '93 ANOS COORTE 93-30ANOS', 'ESPIROMETRIA | PARTE 2: MONTAGEM DO APARELHO', and 'Por Gabriela A. Marques | Nicolas Weisskopf, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia Universidade Federal de Pelotas'. At the bottom of the thumbnail are 'Play all' and 'Shuffle' buttons. On the right, the playlist title is 'Espirometria | Coorte de Nascimentos de 1993' by 'Gabriela Marques'. It is set to 'Public' and contains '4 vídeos' with '35 views'. The last update is 'Feb 15, 2024'. A description states: 'Os presentes vídeos possuem como objetivo auxiliar no treinamento de entrevistadores... More'. There are also 'Play all' and 'Shuffle' buttons at the bottom of the playlist area.

ANEXOS

FUNÇÕES DAS TECLAS 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...	Qualidade do teste	O entrevistado deve eliminar um sopro sem pausas.
SOPRE MAIS RÁPIDO...	Qualidade do teste	O entrevistado deve soprar de forma mais explosiva e firme, tão rapidamente quanto possível.
SOPRE MAIS TEMPO...	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...	Qualidade do teste	Bom teste. Com mais 1 ou 2 desses o procedimento estará concluído.
SOPRE COM MAIS FORÇA...	Capacidade de reprodução dos procedimentos: PEF não reprodutível	O teste difere bastante dos testes anteriores. O entrevistado ainda pode soprar com mais firmeza e atingir um pico de fluxo maior.
RESPIRAÇÃO MAIS PROFUNDA...	Capacidade de reprodução dos procedimentos: CVF ou VEF ₁ 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		O teste está concluído. O número de adequado de bons procedimentos foi realizado. No máximo 8 manobras deverão ser realizadas.

TELAS DO ESPIRÔMETRO

- Apertar a tecla ON/OFF do aparelho por 2 segundos.
- Cadastrar indivíduo no computador em “*new patient*”. Inserir nome, ID via código de barras, data de nascimento, altura, peso e escolher o sexo. Também insira a sua identificação de técnico.

* Manter cor “caucasiano”, fumo “never smoker” e asma “não”. Após clicar em teste on line.

- Tela inicial **(01)**;

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

- Selecionar Realizar teste;
- Apertar a tecla ENTER.

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

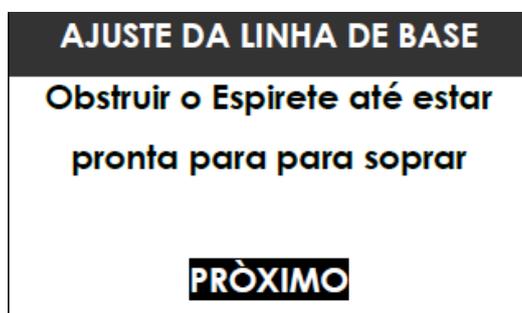
- Nova tela **(02)**;
- Selecionar EXIST. e apertar a tecla ENTER;

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

- Procurar em “último teste” ou anterior se não for o caso.
- Nova tela **(03)**;
- Teste espirometria;
- Selecione a opção FVC (Expiratório) apertando a tecla ENTER.

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

- Nova tela **(04)**;
- Ajuste da linha de base;
- Aperte a tecla PRÓXIMO;
- Obstrua a ponta do Espirete até que apareça a mensagem “soprar”.



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

A- INSPIRAÇÃO PROFUNDA

B- COLOCA O ESPIRETE ou BOCAL NA BOCA

C- ASSOPRAR COM FORÇA E O MÁXIMO DE TEMPO QUE CONSEGUIR ATÉ OUVIR UM SINAL

*** INSENTIVAR PARTICIPANTE DURANTE TODO O TESTE**

- Repita o teste até obter “SESSÃO CONCLUÌDA” (pelo menos três manobras são necessárias).

- Aplique o broncodilatador inalatório conforme orientado. Use o Spray de Salbutamol e o espaçador com o bocal. Aplique 1 jato e após, outro jato.

- Após 15 minutos realize o teste pós (neste intervalo o entrevistado pode realizar outras medidas).

- **Ao retorno**, selecione no computador “teste on line” e no aparelho:

“Realizar teste” → “Exist.” → “Procurar o indivíduo” → Selecionar teste “Pós”

- Oriente o entrevistado para a realização do teste pós-broncodilatador.
- Mesmos cuidados anteriores;

- Não esqueça de agradecer a participação do entrevistado.

TELA DO COMPUTADOR – PROGRAMA EASYWARE

EXAME ON-LINE

Inserir dados do participante

Nr	Type (Trials)	ID	Name	Age	Test Date
6070	FVC test (3)	888	isa	26	14.09.2015 09:59
6069	FVC test (6)	123	ana	26	14.09.2015 09:48
6068	FVC test (3)	555	Andrea	25	14.09.2015 09:40
6067	FVC test (9)	111	Luna	26	14.09.2015 09:33
6066	FVC test (5)	333	teste3	34	14.09.2015 09:22
6065	FVC test (3)	555	xtest	0	14.09.2015 08:39
6064	FVC test (5)	777	TESTE	31	13.09.2015 21:30
6063	FVC test (3)	666	PAULA	34	11.09.2015 16:01
6062	FVC post med (3,3)	000	PAULA	34	11.09.2015 15:48

Ready SerNr: 61698 Not connected

Obs.: As opções são habilitadas apenas com o espirômetro ligado.

ATENÇÃO: Espirometrias com resultados VEF₁/CVF pós - broncodilatador < 0,70



Participantes que apresentarem valores nesta faixa deverão ser anotados nome e ID, e comunicar os doutorandos Nícolas e Gabriela.

ARTIGO 1

The bidirectional association between wheezing and obesity during adolescence and the beginning of adulthood in the 1993 birth cohort, Pelotas, Brazil. Publicado em novembro de 2022, no Jornal Brasileiro de Pneumologia, volume 48, número 6, página eletrônica 20220222.

**THE BIDIRECTIONAL ASSOCIATION BETWEEN WHEEZING AND OBESITY
DURING ADOLESCENCE AND THE BEGINNING OF ADULTHOOD IN THE 1993
BIRTH COHORT, PELOTAS, BRAZIL**

Nícolas Kickhofel Weissshahn ¹, Paula Duarte de Oliveira ¹, Fernando César Wehrmeister ¹, Helen Gonçalves ¹ and Ana Maria Baptista Menezes¹

1. Post-Graduate Program in Epidemiology - Federal University of Pelotas, Pelotas (RS) Brazil.

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Submitted: 14 June 2022

Accepted: 30 August 2022

Published online: 11 November 2022

Volume: 48

Number: 6

Page: e20220222

DOI: 10.36416/1806-3756/e20220222

PMID: 36449817

PMCID: PMC9747189.

Correspondence to:

Nícolas Kickhofel Weissshahn

Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º andar, Pelotas (RS) – Brazil; CEP: 96020-220;

Telefone/Fax: +55 (53) 3284 – 1300; Cell Phone: +55 (53) 98103 - 6733;

E-mail: weissshahn.n@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To analyze the bidirectional association between wheezing and obesity during adolescence and the beginning of adulthood in a cohort in southern Brazil.

Methods: This prospective longitudinal study used data from the 1993 birth cohort in Pelotas, Brazil. The following outcome variables were measured at 22 years of age: self-reported wheezing during the last 12 months and obesity (BMI \geq 30 kg/m²). The following exposure variables were measured at ages 11, 15, and 18: self-reported wheezing (no wheezing or symptom presentation in 1, 2, or 3 follow-ups) and obesity (non-obese or obese in 1, 2, or 3 follow-ups). Crude and adjusted logistical regression stratified by sex were used in the analyses. The reference category was defined as participants who presented no wheezing or obesity.

Results: A total of 3,461 participants had data on wheezing and 3,383 on BMI. At 22 years of age, the prevalence of wheezing was 10.1% (95%CI: 9.1; 11.2), and obesity, 16.2% (95%CI: 15.0; 17.6). In females, the presence of wheezing in two follow-ups revealed a 2.22-fold (95%CI: 1.36; 3.61) greater chance of developing obesity at 22 years of age. Meanwhile, the presence of obesity in two follow-ups resulted in a 2.03-fold (95%IC: 1.05; 3.92) greater chance of wheezing at 22 years of age. No associations were found between wheezing and obesity in males.

Conclusions: The obtained data suggest a possible positive bidirectional association between wheezing and obesity, with greater odds ratios in the wheezing to obesity direction in females and in the category of occurrence of exposure in two follow-ups.

Keywords: Asthma, BMI, Respiratory Sounds, Wheezing, Body Weight

INTRODUCTION

In recent years, the literature has shown a positive association between wheezing and obesity.¹⁻³ Furthermore, the Global Initiative for Asthma (GINA) annually reiterates the importance of research in this field, given that asthmatic obese patients display worse disease control and a greater burden and frequency of symptoms, interfering with their quality of life.⁴

A systematic review proposed the possibility of obesity being a risk factor or effect modifier for wheezing status.⁵ However, the literature is inconsistent in assuming a direction for the association or the possibility of common causes between asthma and obesity.^{6,7} In order to clarify the relationship between these diseases and propose strategies for management and prevention, it is necessary to understand the contribution of each disease in the association in different populations with distinct socioeconomic and environmental aspects.^{8,4}

The bidirectional analysis of the association between wheezing and obesity in longitudinal studies may be considered a recent approach in the literature. Some bidirectional longitudinal studies⁹⁻¹¹ indicated that obesity probably precedes the onset of asthma. Granell et al.¹¹ proposed that for each increment of 1 kg/m² in the Body Mass Index (BMI), the risk of developing asthma during infancy increases by 55%. In contrast, Zhang et al.¹² found that children diagnosed with asthma in any follow-up study had an approximately 40% greater chance of becoming obese in the subsequent follow-up. Therefore, the association directionality between these diseases remains uncertain.^{6,7}

Thus, the aim of the present study was to explore the bidirectional association between wheezing and obesity in a cohort in southern Brazil, investigating the associations between a) the presence of wheezing during adolescence (11, 15, and 18 years of age) and the presence of obesity at age 22, and b) the presence of obesity during adolescence (11, 15, and 18 years of age) and the presence of wheezing at age 22.

METHODS

This was a longitudinal, prospective, and population-based study of the 1993 birth cohort in Pelotas, Brazil. In 1993, all live births whose families resided in the urban area of Pelotas were eligible for the study and, subsequently, followed up at different ages for 22 years. The analyses included: a) participants who answered questions

about wheezing in the follow-ups conducted at 11, 15, and 18 years of age and with anthropometric measurements at age 22, and b) participants with anthropometric measurements at 11, 15, and 18 years of age and with information on wheezing collected in the follow-up at age 22. More details concerning the cohort's methodology may be found in previous publications.¹³⁻¹⁵

In order to investigate the bidirectional association, the variables of interest herein were wheezing (chest wheezing) and BMI. The wheezing variable was defined according to the "International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee"¹⁶ and measured using a questionnaire validated for the Brazilian population.¹⁷ Treated as a binary variable, participants were considered to present wheezing after an affirmative response to the question related to the 12 months leading up to the follow-up visit: "Since <month> of last year, have you experienced any chest wheezing?". The variable BMI (weight/height²) was dichotomized using the cutoff points that characterize the presence of obesity. Participants who presented with a BMI $\geq + 2$ z-scores at ages 11 and 15 and BMI ≥ 30.0 kg/m² at ages 18 and 22 were considered obese.¹⁸ In the follow-ups at 11 and 15 years of age, the participants' weight was measured twice using a digital scale (Tanita, accuracy of 100 grams), while at ages 18 and 22, weight was obtained using the BOD POD® body composition tracking system (BOD POD® Composition System; COSMED, Albano Laziale, Italy). Height was measured with a stadiometer.

For the bidirectional analysis, the following combinations were used: a) presence of wheezing at ages 11, 15, and 18 as exposure and "obesity at 22 years of age" as the outcome, and b) obesity at ages 11, 15, and 18 as exposure and "wheezing at the 22-year follow-up" as the outcome. Exposure variables were generated for the presence of wheezing and obesity and were categorized as follows: absence of exposure in all three follow-ups, 1 follow-up (presence of exposure in one of the three follow-ups); 2 follow-ups (presence of exposure in two of the three follow-ups); always presenting exposure (presence of exposure in all three follow-up visits).

The covariates collected in the perinatal follow-ups were: sex (male/female), skin color (white/black/other), birthweight (grams), gestational age at birth (weeks), maternal schooling during pregnancy (years), maternal smoking during pregnancy (yes/no), family history (father and/or mother) of asthma (yes/no), and family income (minimum wages). At the 11-year follow-up, the covariates of interest were: family income (in Reais) and parental smoking (never/ex-smoker/smoker). In order to

characterize the sample at the 22-year follow-up, the following covariates were evaluated: schooling (years), asset index (quintiles), smoking (never smoked/ex-smoker/smoker), total physical activity (leisure and commuting) ≥ 150 min/week (yes/no), and the use of corticosteroids in the last three months (yes/no).

The categorical variables were described as relative frequencies and the respective 95% confidence intervals (95%CI). According to the perinatal follow-up variables, Pearson's chi-square test was used to compare the original cohort sample and the samples included in the analyses. The prevalence of obesity and wheezing at 22 years of age was described according to the demographic, socioeconomic, behavioral, and health variables, and either Pearson's chi-square test or a Chi-square test for linear trends was used according to the independent variables.

In order to test the crude and adjusted association between the outcomes wheezing and obesity at 22 years of age according to exposure (obesity and wheezing from ages 11 to 18, respectively), logistical regressions stratified by sex were used, regardless of the significance of the test of interaction. Confounders were determined a priori and included simultaneously in the analytical models. The confounding variables were defined as: skin color, birthweight, gestational age, maternal schooling during pregnancy, maternal smoking during pregnancy, family history of asthma, and family income and parental smoking at the 11-year follow-up. The p-value of the association analyses was given by the Wald Test. A 5% significance level was adopted, and the analyses were performed using the Stata 16.0 software (Stata Corp. LP, College Station, TX, USA).

The 1993 cohort follow-ups were approved by the Ethics Committee of the Federal University of Pelotas, with the most recent protocol being N^o. 1.250.366, at 22 years of age. All participants or guardians were informed regarding the objectives of the study and signed a term of free and informed consent prior to the beginning of data collection, in accordance with the Declaration of Helsinki.

RESULTS

The 1993 cohort consisted of 5,249 live births, with follow-up rates of 87.5%, 85.7%, 81.4%, and 76.3% at ages 11, 15, 18, and 22, respectively. The present study's sample included 3,461 participants with complete wheezing information from 11 to 18 years of age, and 3,383 participants with BMI data from 11 to 18 years of age. No

differences were observed in the distribution of perinatal characteristics between the original cohort sample and the samples included in the analyses (Table 1).

The prevalence of obesity and wheezing over the last 12 months at the 22-year follow-up according to demographic, socioeconomic, behavioral, and health variables is shown in Table 2. The prevalence of obesity was 16.2% (95%CI: 15.0; 17.6). The highest prevalence of obesity with statistical significance was observed in female participants as opposed to males (18.5% versus 13.7%), black skin color (19.1% versus 15.1% with white skin color), family history of asthma (18.6% versus 15.1% without a family history), and participants whose parents were ex-smokers at the 11-year follow-up (17.9% compared to 13.5% in those whose parents were non-smokers). The prevalence of obesity was 17.9% in the poorest asset index quintile at 22 years of age, whereas, in the wealthiest quintile, it was 10.8%. Also, participants with 12 or more years of schooling showed a lower prevalence of obesity (12.1%) when compared to the other categories.

The prevalence of wheezing in the last 12 months was 10.1% (95%CI: 9.1; 11.2). The highest prevalence of wheezing, with statistical significance, was observed in participants whose mothers had the least schooling (11.9% versus 8.9% of mothers with more years of schooling), smoked during pregnancy (12.1% versus 9.2% in non-smokers), and in participants with a parental history of asthma (14.7% versus 7.8% without parental history of asthma). Regarding the variables pertaining to the participants themselves, a larger prevalence of wheezing at the 22-year follow-up was found in those with fewer years of schooling (18.3% versus 8% with more years of schooling), in the poorest quintile compared to the richest (12.9% versus 7.7%), among smokers (20.1% versus 7.7% in non-smokers), among the obese (14% versus 9.5% in the non-obese), and among those who reported using corticosteroids in the last three months compared to those who did not use such medications (19.3% versus 8.5%) (Table 2).

During the period from 11 to 18 years of age, three follow-ups were carried out in the 1993 birth cohort. While the overall prevalence of wheezing in at least one of the follow-up visits was 23.2% (95%CI: 21.8; 24.6), 2.4% (95%CI: 1.9; 2.9) always reported the presence of the symptom. As for obesity, the overall prevalence in at least one follow-up was 11.4% (95%CI: 10.3; 12.5), and 3.7% (95%CI: 3.2; 4.4) were obese in all follow-ups. In the stratification by sex, the prevalence of obesity in the two

aforementioned categories was higher in men (13.8% and 4.7%, respectively). The same was not observed among women (Figure 1).

The association between the presence of wheezing from age 11 to 18 and obesity at 22 years of age according to sex may be observed in Table 3. There were no associations between wheezing and obesity in males. Conversely, in females, the presence of wheezing from age 11 to 18 was positively associated with obesity at 22 years of age in the crude analysis. Later, in the adjusted analyses, the wheezing category in two follow-ups maintained this association with a 95%CI that did not cross one. Women who presented wheezing in two follow-ups had 2.22 times (95%CI: 1.36; 3.61) more chances of developing obesity at 22 years of age when compared to participants who had not wheezed in previous follow-ups ($p = 0.002$).

In Table 4, we observed an association between obesity from 11 to 18 years of age and the presence of wheezing at age 22 according to sex. No associations were observed for males. In females, the presence of obesity in two follow-ups was positively associated with the presence of wheezing reported at 22 years of age, although without statistical significance. Female participants also showed 2.03 times (95%CI: 1.05; 3.92) greater chances of developing wheezing at age 22 than those who did not present obesity in the follow-ups of interest ($p = 0.101$).

DISCUSSION

The aim of this study was to analyze the bidirectional association between wheezing and obesity during adolescence and early adulthood. According to our analyses, approximately one-third of the participants presented wheezing in at least one of the adolescence follow-ups, and around 10% presented wheezing during early adulthood. On the other hand, nearly one-fifth of the participants were classified as obese in at least one follow-up between the ages of 11 and 18, and close to 16% were obese at 22. Additionally, a positive bidirectional association between wheezing and obesity was observed even after adjustment for confounding variables. In female participants, the presence of self-reported wheezing in two follow-ups between 11 and 18 years of age increased the chances of being obese at age 22. In turn, the presence of obesity in two follow-ups increased the female participants' chances of presenting wheezing at 22 years of age.

When analyzing the distribution of demographic, socioeconomic, behavioral, and health variables in participants who presented with wheezing or obesity at 22 years of age, demographic and social inequalities were observed. There was a greater prevalence of outcomes among participants with less schooling, who belonged to the poorest quintiles of the asset index, and who were of black skin color. Malta et al.¹⁹ reported similar results when analyzing socioeconomic inequalities in the prevalence of chronic non-communicable diseases in Brazilian adults using data from the 2019 National Health Survey, reinforcing the importance of monitoring health inequality indicators and implementing public policies that address this issue.

Regarding behavioral variables, the largest prevalence of wheezing or obesity at 22 years of age was tied to the exposure category of smoking. Several studies have demonstrated positive associations between exposure to smoking and obesity or wheezing.^{20,21} A meta-analysis involving 79 studies showed that exposure to smoking during pregnancy or in the postnatal period (father, mother, or a relative) increased the risk of wheezing during childhood and adolescence.²¹

A document containing global strategies for asthma management and prevention (GINA) suggests the possibility of a phenotype for asthma, known as “asthma with obesity,” since asthmatic obese individuals exhibit more severe respiratory symptoms and greater difficulty in disease control.⁴ Our results showed that the largest prevalence of obesity was among participants who reported wheezing in the last 12 months and that had a family history of asthma. In addition, there was a larger prevalence of wheezing in obese participants when compared to those who were not obese.

The literature shows a possible positive association between asthma and obesity, though mostly in cross-sectional studies,^{1, 22, 23} which are subject to reverse causality bias. Longitudinal studies are necessary to verify the direction of the association;^{3, 10, 24} however, few studies have documented the bidirectional association, indicating that this approach needs to be further explored.^{9-12, 25}

In this study, we found that the presence of wheezing in two follow-ups increased the chance of being obese at 22 years of age by approximately 120% when compared to participants without wheezing (Table 3, females). Zhang et al.¹² also observed that children diagnosed with asthma in any given follow-up had 1.38 times

(95%CI: 1.12; 1.71) more chances of becoming obese in the subsequent follow-up of their study when compared to children without asthma. The literature is uncertain regarding possible causal mechanisms associated with exposure to asthma and the incidence of obesity. In general, the hypotheses point to reduced physical activity,²⁶ continuous use of asthma-control medication,²⁷ a potential metabolic disorder related to insulin and leptin resistance,²⁸ and exposure to smoking.²⁹ It should be noted that there are possible genetic factors common to both diseases associated with genes with pleiotropic effects, such as β 2-adrenergic receptors (ADRB2), vitamin D (VDR), leptin (LEP), protein kinase C alpha (PRKCA), and tumor necrosis factor alpha (TNF α).

30

Our results also showed that obesity increases the chance of the occurrence of wheezing and are supported by the longitudinal bidirectional studies with Mendelian randomization by Granell et al.¹¹ and Xu et al.,⁹ who found that for each increment from 1 to 4.8 kg/m² in BMI, individuals had from 1.18 (95%CI: 1.11; 1.25) to 1.55 (95%CI: 1.16; 2.07) times greater risk of developing asthma. In general, the direction of the association from obesity to asthma has already been studied and described in the literature. Once again, the mechanisms related to the plausibility of the association are not well defined, but the literature points to systemic inflammation in obesity as a causal factor for the inflammation of the respiratory tracts and, consequently, wheezing. In other words, adipocytes would be a possible source of pro-inflammatory cytokines.³¹

In the same population included in this study, at 11 and 15 years of age, Noal et al.² found that the risk of persistent wheezing was 80% greater in obese adolescents when compared to those who were eutrophic at age 11, and among those who were in the upper tertile of the skinfold sum. From ages 18 to 22, Menezes et al.³ found that obese individuals had 2 times (95%CI: 1.32; 3.03) more chances of developing wheezing at 22 years of age. The previously evaluated ages in this same cohort only referred to two follow-ups (ages 11 and 15 in Noal's study and 18 and 22 in Menezes'); it is possible that the bidirectionality observed in the present study was due to the longer period of analysis (11, 15, 18, and 22 years).

In a prospective population-based study performed with teenagers and young adults in Norway, Egan et al.²⁵ also found a possible positive bidirectional association between asthma and obesity. However, it was only significant for males, in which

adolescents who presented with obesity had 1.80 times (95%CI: 1.02; 3.18) more chances of self-reported asthma diagnosis or symptoms in 11 years of follow-up, and adolescents who reported symptoms or diagnosis of asthma had 1.90 times (95%CI: 1.12; 3.24) greater chances of developing obesity. In our study, despite observing a statistically significant association between wheezing and obesity in females only, it is not possible to infer that sex is an effect modifier of the association, due to the lack of significance, which may be related to the sample size of the exposure categories and the power of the analysis for males; the other point is that males have a lower percentage of fat tissue than women, a fact that can distort the effect measure toward a null effect. Corroborating our findings, a meta-analysis of prospective longitudinal studies conducted by Beuther et al.³² on overweightness, obesity, and the incidence of asthma showed that the association wasn't modified by sex.

When analyzing the effect measurements between the exposure categories for wheezing and obesity from ages 11 to 18, in some cases there was an increase in the effect measurement values as the exposure increased. However, it is not possible to state that there were dose-response effects in all tested associations. Meanwhile, a meta-analysis of longitudinal studies showed that the incidence of asthma increased by around 50% when subjects presented with overweightness/obesity with dose-response effects.³²

Some limitations may be pointed out in this study, such as the use of the symptom wheezing as a "proxy" for asthma diagnosis; however, in epidemiological studies with large samples, this measurement is commonly used.¹⁶ It is possible that wheezing in the last 12 months could be subject to information bias; nevertheless, consequent underestimation would not have a substantial effect.¹⁷ According to the SAPALDIA study (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults), respiratory symptoms are reliable predictors of asthma; wheezing as a single symptom showed the best sensitivity (74.7%), negative predictive value (99.3%), and Youden index (0.62). As for the symptom combinations, the association of wheezing with two of the three symptoms (nocturnal dyspnea, chest tightness, and cough) was the best tool for diagnosing asthma.³³ Moreover, the periods between follow-ups (approximately 3 years) and the variables' evaluation time (wheezing in the last 12 months and BMI at the moment of data collection) would lead to fluctuations in

outcomes, and some information may have been lost; thus, it is not possible to state that the occurrence and effect measurements were not underestimated.

On the other hand, strong points include the prospective design of 22 years of follow-up in a population-based sample. The extended follow-up period allows the cumulative effect of the exposures over the studied outcomes to be observed. The high follow-up rates, with the smallest being 22 years (approximately 75%), reduce the possibility of selection bias, confirmed by the results in Table 1.

In conclusion, this study demonstrated a possible positive bidirectional association between wheezing and obesity, with larger effect measurement values in the wheezing to obesity direction, even after adjustments for confounders. This association appears to be more evident in females and for the category presence of wheezing/obesity in two follow-ups during adolescence. Future studies should evaluate if there are any critical points for specific ages that lead to the outcomes, to clarify the still obscure aspects of this wheezing/obesity association.

REFERENCES

1. Lu KD, Billimek J, Bar-Yoseph R, Radom-Aizik S, Cooper DM, Anton-Culver H. Sex differences in the relationship between fitness and obesity on risk for asthma in adolescents. *J Pediatr*. 2016; 176:36–42. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.050.
2. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC, Perez-Padilla R, Araújo CL. Is obesity a risk factor for wheezing among adolescents A prospective study in southern Brazil. *J Adolesc Health*. 2012;51(6): S38–S45. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.08.016.
3. Menezes AMB, de Oliveira PD, Blumenberg C, Sanchez-Angarita E, Niño-Cruz GI, Zabert I. Longitudinal association of adiposity with wheezing and atopy at 22 years the 1993 Birth Cohort, Pelotas, Brazil. *J Asthma Allergy*. 2018; 11:283–291. doi: 10.2147/JAA.S183699.
4. Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. pp. 1–225. www.ginasthma.org.
5. Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes*. 2019;14(9): e12532. doi: 10.1111/ijpo.12532.
6. Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):685–693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.011.
7. Lang JE. Obesity and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(1):34–43. doi: 10.1097/MCP.0000000000000537.
8. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G. After asthma redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391(10118):350–400. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.
9. Xu S, Gilliland FD, Conti DV. Elucidation of causal direction between asthma and obesity a bi-directional Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2019;48(3):899–907. doi: 10.1093/ije/dyz070.

10. Chen YC, Fan HY, Huang YT, Huang SY, Liou TH, Lee YL. Causal relationships between adiposity and childhood asthma bi-directional Mendelian Randomization analysis. *Int J Obes (Lond)* 2019;43(1):73–81. doi: 10.1038/s41366-018-0160-8.
11. Granell R, Henderson AJ, Evans DM, Smith GD, Ness AR, Lewis S. Effects of BMI, fat mass, and lean mass on asthma in childhood a Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2014;11(7): e1001669. doi: 10.1371/journal.pmed.1001669.
12. Zhang Y, Chen Z, Berhane K, Urman R, Chatzi VL, Breton C. The dynamic relationship between asthma and obesity in schoolchildren. *Am J Epidemiol.* 2020;189(6):583–591. doi: 10.1093/aje/kwz257.
13. Victora CG, Barros FC, Halpern R, Menezes AMB, Horta BL, Tomasi E. Longitudinal study of the mother and child population in an urban region of southern. Brazil, 1993: *methodological – methodological.* doi: 10.1590/S0034-89101996000100005.
14. Gonçalves H, Assunção MC, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol.* 2014;43(4):1082–1088. doi: 10.1093/ije/dyu077.
15. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MCF, Tovo-Rodrigues L, Oliveira IO, Murray J. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol.* 2018;47(5):1389–1390e. doi: 10.1093/ije/dyx249.
16. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(5):52–66. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x.
17. Solé 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):376–382.
18. Ayvas G, Çimen AR. Methods for body composition analysis in adults. *The Open Obesity Journal.* 2011; 3:62–69. doi: 10.2174/1876823701103010062.
19. Malta DC, Bernal RTI, Lima MG, Silva AGD, Szwarcwald CL, Barros MBA. Socioeconomic inequalities related to noncommunicable diseases and their limitations

- National Health Survey, 2019. *Rev Bras Epidemiol.* 2021;24(2): e210011. doi: 10.1590/1980-549720210011.supl.2.
20. Poorolajal J, Sahraei F, Mohamdadi Y, Doosti-Irani A, Moradi L. Behavioral factors influencing childhood obesity a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(2):109–118. doi: 10.1016/j.orcp.2020.03.002.
21. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;129(4):735–744. doi: 10.1542/peds.2011-2196.
22. Forno E, Han YY, Libman IM, Muzumdar RH, Celedón JC. Adiposity and asthma in a nationwide study of children and adults in the United States. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(3):322–330. doi: 10.1513/AnnalsATS.201709-723OC.
23. Myung J, Lee H, Kim TH, Han E. Relationships between self-reported asthma and pulmonary function and various measures of obesity. *J Asthma.* 2018;55(7):741–749. doi: 10.1080/02770903.2017.1362701.
24. Lang JE, Bunnell HT, Hossain MJ, Wysocki T, Lima JJ, Finkel TH. Being overweight or obese and the development of asthma. *Pediatrics.* 2018;142(6): e20182119. doi: 10.1542/peds.2018-2119.
25. Egan KB, Ettinger AS, DeWan AT, Holford TR, Holmen TL, Bracken MB. Longitudinal associations between asthma and general and abdominal weight status among Norwegian adolescents and young adults the HUNT Study. *Pediatr Obes.* 2015;10(5):345–352. doi: 10.1111/ijpo.271.
26. Ritz T, Rosenfield D, Steptoe A. Physical activity, lung function, and shortness of breath in the daily life of individuals with asthma. *Chest.* 2010;138(4):913–918. doi: 10.1378/chest.08-3073.
27. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(1):CD001384–CD001384. doi: 10.1002/14651858.CD001384.pub2.

28. Arshi M, Cardinal J, Hill RJ, Davies PS, Wainwright C. Asthma and insulin resistance in children. *Respirology*. 2010;15(5):779–784. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01767.x.
29. Riedel C, Schönberger K, Yang S, Koshy G, Chen YC, Gopinath B. Parental smoking and childhood obesity higher effect estimates for maternal smoking in pregnancy compared with paternal smoking-a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1593–1606. doi: 10.1093/ije/dyu150.
30. Danielewicz H. What the genetic background of individuals with asthma and obesity can reveal is b2-adrenergic receptor gene polymorphism important? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(3):104–110. doi: 10.1089/ped.2014.0360.
31. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911–919. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.023.
32. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):661–666. doi: 10.1164/rccm.200611-1717OC.
33. Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP. Clinical diagnosis of current asthma predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur Respir J*. 2001;17(2):214–219. doi: 10.1183/09031936.01.1720214.

Table 1. Baseline characteristics of the original cohort and the samples included in the analyses. The 1993 Birth Cohort, Pelotas, Brazil.

	Included in the analyses ^a			
	Original Cohort (n=5,249)	Wheezing from 11 to 18 years (n=3,461)	Obesity from 11 to 18 years (n=3,383)	
	% (95% CI)	% (95% CI)	P-value *	P-value *
Sex			0.098	0.249
Male	49.6 (48.2;51.0)	47.8 (46.1;49.5)		48.3 (46.6;50.0)
Female	50.4 (49.0;51.7)	52.2 (50.5;53.9)		51.7 (50.0;53.3)
Birthweight (grams)			0.521	0.277
< 2500	10.3 (9.5;11.1)	9.5 (8.5;10.5)		9.5 (8.6;10.6)
2500 - 2999	26.4 (25.2;27.6)	26.0 (24.6;27.5)		25.6 (24.1;27.1)
3000 - 3499	38.8 (37.5;40.1)	39.0 (37.4;40.6)		38.8 (37.1;40.4)
≥ 3500	24.5 (23.4;25.7)	25.5 (24.0;26.9)		26.1 (24.7;27.7)
Gestational age (weeks)			0.222	0.178
≤ 36	11.5 (10.6;12.4)	10.2 (9.2;11.3)		10.1 (9.1;11.3)
37 - 38	20.0 (18.9;21.2)	20.1 (18.7;21.5)		20.1 (18.6;21.5)
≥ 39	68.5 (67.1;69.8)	69.7 (68.0;71.3)		69.8 (68.1;71.4)
Maternal schooling during pregnancy (years)			0.262	0.121
0 - 4	28.0 (26.8;29.2)	26.6 (25.2;28.1)		26.1 (24.6;27.6)
5 - 8	46.2 (44.9;47.6)	47.9 (46.2;49.6)		48.0 (46.3;49.7)
≥ 9	25.8 (24.6;26.9)	25.4 (24.0;26.9)		25.9 (24.4;27.4)
Maternal smoking during pregnancy			0.590	0.406
No	66.6 (65.3;67.9)	67.2 (65.6;68.7)		67.5 (65.9;69.0)
Yes	33.4 (32.1;34.7)	32.8 (31.3;34.4)		32.5 (31.0;34.1)
Family income (minimum wage)			0.407	0.064
≤ 1	18.8 (17.8;19.9)	18.1 (16.8;19.4)		16.9 (15.7;18.2)
1.1 - 3	41.8 (40.5;43.2)	41.5 (39.8;43.1)		42.1 (40.4;43.8)
3.1 - 6	23.5 (22.3;24.6)	25.2 (23.8;26.7)		25.7 (24.2;27.2)
6.1 - 10	8.4 (7.7;9.2)	8.0 (7.2;9.0)		8.3 (7.4;9.4)
≥ 10	7.5 (6.8;8.2)	7.2 (6.4;8.1)		7.0 (6.2;7.9)

^a Sample wheezing from 11 to 18 years: participants with information about wheezing in the last 12 months at follow-ups at 11,15 and 18 years and information about obesity (BMI ≥30 Kg/m²) at 22-years; Sample obesity from 11 to 18 years: participants with information about obesity (BMI ≥30 Kg/m² or ≥ +2 z-scores) at 11,15 and 18 years and information about wheezing in the last 12 months at the 22-years follow-up. * Pearson's chi-square test; significance level of 5% - comparison between original cohort and the samples included in the analyses.

Table 2. Prevalence of obesity (BMI ≥ 30 Kg/m²) and wheezing in the last 12 months at 22 years according to demographic, socioeconomic, behavioral and health variables in the 1993 Birth Cohort, Pelotas, Brazil.

	Obesity at 22 years ^a (n=3,461)		Wheezing at 22 years ^b (n=3,383)	
	% (95% CI)	P-value *	% (95% CI)	P-value *
Sex		<0.001		0.154
Male	13.7 (12.1;15.5)		10.9 (9.5;12.6)	
Female	18.5 (16.8;20.5)		9.4 (8.1;10.9)	
Skin color		0.029		0.111
White	15.0 (13.5;16.6)		9.5 (8.3;10.9)	
Black	19.1 (15.9;22.8)		12.7 (10.0;15.9)	
Others	18.2 (15.5;21.2)		10.1 (8.1;12.5)	
Maternal schooling during pregnancy (years)		0.007		0.035
0 - 4	17.4 (15.1;20.2)		11.9 (10.0;14.3)	
5 - 8	17.5 (15.7;19.5)		9.8 (8.4;11.4)	
≥ 9	12.6 (10.5;15.0)		8.9 (7.1;11.1)	
Maternal smoking during pregnancy		0.100		0.011
No	15.5 (14.1;17.1)		9.2 (8.1;10.5)	
Yes	17.8 (15.6;20.2)		12.1 (10.2;14.2)	
Family history of asthma		0.011		<0.001
No	15.1 (13.6;16.7)		7.8 (6.8;9.1)	
Yes	18.6 (16.4;21.0)		14.7 (12.8;17.0)	
Parental smoking at 11 years follow-up		0.024		0.126
Never	13.5 (11.4;15.9)		9.1 (7.4;11.2)	
Ex-smoker	17.9 (15.5;20.6)		9.2 (7.5;11.4)	
Smoker	17.1 (15.3;19.2)		11.3 (9.8;13.1)	
Schooling at 22 years		0.001		<0.001
0 - 4	15.2 (8.8;24.9)		18.3 (11.3;28.1)	
5 - 8	18.5 (16.0;21.2)		14.4 (12.2;17.0)	
9 - 11	17.8 (15.8;19.9)		8.4 (7.1;10.0)	
≥ 12 years	12.1 (10.1;14.3)		8.0 (6.5;9.9)	
Asset index at 22 years (quintiles)		<0.001		0.020
First (poorest)	17.9 (15.1;21.1)		12.9 (10.6;15.8)	
Second	18.7 (15.8;21.9)		9.6 (7.6;12.2)	
Third	17.8 (15.1;20.1)		9.2 (7.2;11.6)	
Fourth	15.9 (13.3;18.9)		11.3 (9.1;14.0)	
Fifth (richest)	10.8 (8.6;13.5)		7.7 (5.9;10.0)	
Smoking at 22 years		0.080		<0.001
Never	15.4 (14.0;16.9)		7.7 (6.7;8.9)	
Former	19.6 (15.7;24.3)		11.7 (8.7;15.5)	
Smoker	17.9 (14.9;21.3)		20.1 (16.9;23.7)	
Total physical activity ≥ 150 min/week (leisure and commuting) at 22 years		0.089		0.120
No	17.7 (15.6;19.9)		9.1 (7.6;10.8)	
Yes	15.4 (13.9;17.0)		10.8 (9.5;12.2)	
Obesity (BMI≥ 30 kg/m²) at 22 years		-		0.002
No	-		9.5 (8.4;10.7)	
Yes	-		14.0 (11.3;17.2)	
Wheezing in the last 12 months at 22 years		0.011		-
No	15.6 (14.3;17.0)		-	
Yes	20.9 (17.0;25.5)		-	
Corticoids use in the last three months at 22 years		0.783		<0.001
No	16.1 (14.7;17.5)		8.4 (7.4;9.5)	
Yes	16.7 (13.2;20.8)		19.3 (15.6;23.7)	

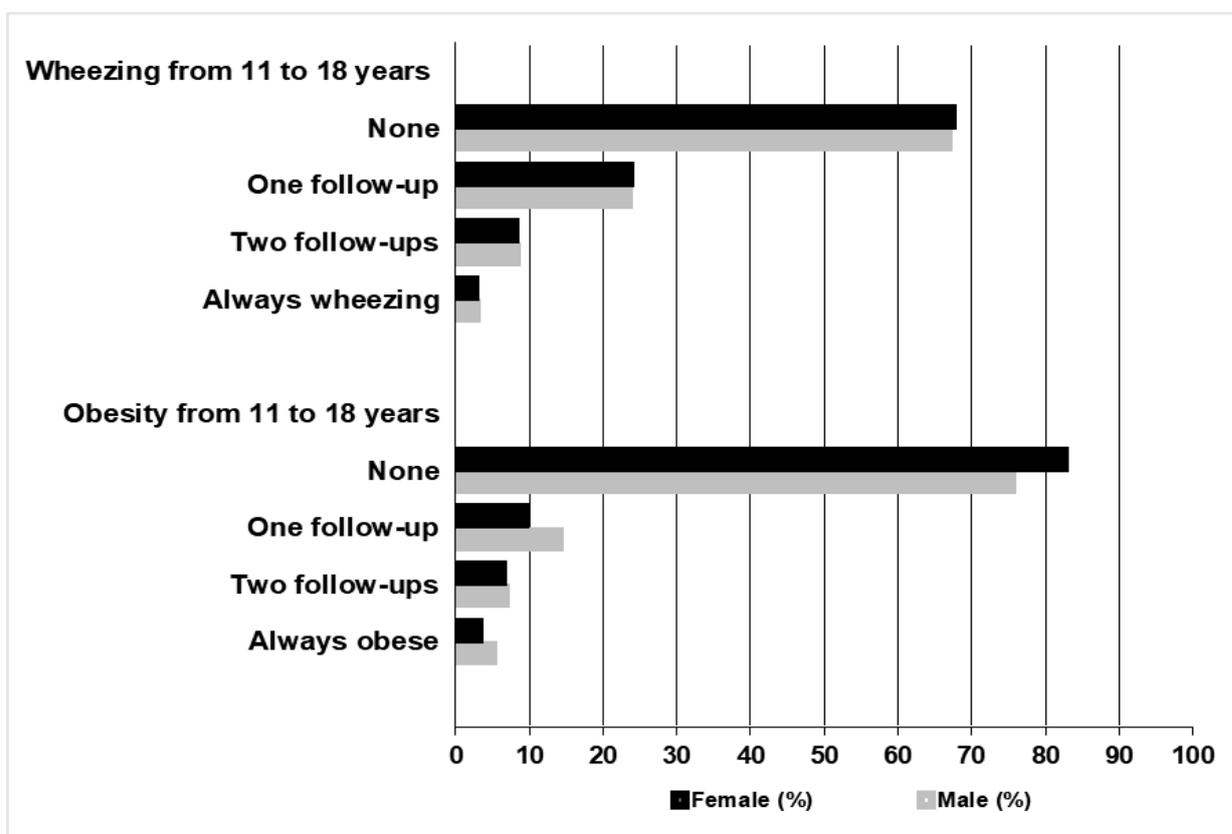
Total	16.2 (15.0;17.6)	10.1 (9.1;11.2)
--------------	-------------------------	------------------------

* Pearson's chi-square test or Chi-square test for linear trend. Significance level of 5%.

^a Sample wheezing from 11 to 18 years: participants with information about wheezing in the last 12 months at follow-ups at 11,15 and 18 years and information about obesity (BMI ≥ 30 Kg/m²) at 22-years.

^b Sample obesity from 11 to 18 years: participants with information about obesity (BMI ≥ 30 Kg/m² or $\geq +2$ z-scores) at 11,15 and 18 years and information about wheezing in the last 12 months at the 22-years follow-up.

Figure 1. Prevalence of obesity and wheezing in the last 12 months during adolescence in the 1993 Birth Cohort, Pelotas, Brazil.



^a Sample wheezing from 11 to 18 years: participants with information about wheezing in the last 12 months to follow-ups at 11,15 and 18 years and information about obesity (BMI ≥ 30 Kg/m²) at 22-years. ^b Sample obesity from 11 to 18 years: participants with information about obesity (BMI ≥ 30 Kg/m² or $\geq +2$ z-scores) at 11,15 and 18 years and information about wheezing in the last 12 months to the 22-years follow-up.

Table 3. Association between wheezing from 11 to 18 years and obesity at 22 years. 1993 Birth Cohort, Pelotas, Brazil.

	Obesity at 22 years ^b			
	Crude		Adjusted	
	OR (95% CI)	P-value *	OR (95% CI)	P-value *
Wheezing from 11 to 18 years ^a				
Males (n=1,533)		0.807		0.357
None	1.00		1.00	
One follow-up	0.87 (0.59;1.28)		0.80 (0.52;1.23)	
Two follow-ups	0.98 (0.54;1.76)		0.80 (0.42;1.53)	
Always wheezing	1.10 (0.42;2.88)		0.89 (0.30;2.63)	
Females (n=1,709)		0.001		0.002
None	1.00		1.00	
One follow-up	1.34 (1.00;1.80)		1.28 (0.91;1.79)	
Two follow-ups	1.89 (1.21;2.96)		2.22 (1.36;3.61)	
Always wheezing	2.04 (0.93;4.50)		1.64 (0.68;3.99)	

OR: Odds Ratio; 95% IC: Confidence interval of 95%; Significance level of 5%. * P-value by Wald's test.

^a Wheezing in the 12 months prior to follow-up, assessed at follow-ups at 11,15 and 18 years; ^b Obesity: BMI ≥ 30 kg/m².

Adjusted by skin color, birthweight, gestational age, maternal schooling during pregnancy, maternal smoking during pregnancy, family history of asthma, family income at 11 years, parental smoking at 11 years follow-up.

Table 4. Association between obesity from 11 to 18 years and wheezing at 22 years. 1993 Birth Cohort, Pelotas, Brazil.

	Wheezing at 22 years ^b			
	Crude		Adjusted	
	OR (95% CI)	P-value *	OR (95% CI)	P-value *
Obesity from 11 to 18 years^a				
Males (n=1,545)		0.553		0.308
None	1.00		1.00	
One follow-up	0.87 (0.51;1.47)		0.88 (0.49;1.56)	
Two follow-ups	1.03 (0.50;2.12)		1.33 (0.61;2.90)	
Always obese	1.44 (0.69;2.99)		1.55 (0.70;3.40)	
Females (n=1,708)		0.054		0.101
None	1.00		1.00	
One follow-up	1.56 (0.92;2.64)		1.41 (0.77;2.58)	
Two follow-ups	1.88 (1.03;3.42)		2.03 (1.05;3.92)	
Always obese	1.10 (0.39;3.14)		0.98 (0.29;3.31)	

OR: Odds Ratio; 95% IC: Confidence interval of 95%; Significance level of 5%. * P-value by Wald's test.

^a Obesity (BMI ≥ 30 kg/m² or $\geq +2$ z-scores) assessed at follow-ups at 11,15 and 18 years; ^b Wheezing in the 12 months prior at the 22-year follow-up.

Adjusted by skin color, birthweight, gestational age, maternal schooling during pregnancy, maternal smoking during pregnancy, family history of asthma, family income at 11 years, parental smoking at 11 years follow-up.

ARTIGO 2

Bidirectional association between wheezing and obesity: A trajectories analysis from childhood to adulthood in a south Brazilian cohort. Será submetido ao Annals of allergy, asthma & immunology childhood to adulthood.

**BIDIRECTIONAL ASSOCIATION BETWEEN WHEEZING AND OBESITY: A
TRAJECTORIES ANALYSIS FROM CHILDHOOD TO ADULTHOOD**

Nícolas Kickhofel Weisshahn, M.Sc. ¹ - ID: 0000-0002-8464-6954

Paula Duarte de Oliveira, Ph.D. ¹ - ID: 0000-0002-5495-3259

Fernando César Wehrmeister, Ph.D. ¹ - ID: 0000-0001-7137-1747

Helen Gonçalves, Ph.D. ¹ - ID: 0000-0001-6470-3352

Priscila Weber, Ph.D. ² – ID: 0000-0002-5409-8272

Ana Maria Baptista Menezes, Ph.D. ¹ - ID: 0000-0002-2996-9427

¹. Post-Graduate Program in Epidemiology - Federal University of Pelotas, Pelotas (RS) Brazil.

². Brazilian Company of Hospital Services (EBSERH), Brasilia, Brazil.

Corresponding author:

Nícolas Kickhofel Weisshahn

Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º andar, Pelotas (RS) – Brazil; Zip code: 96020-220; Phone/fax: +55 (53) 3284 – 1300; Mobile: +55 (53) 98103 - 6733; e-mail: weisshahn.n@gmail.com

ABSTRACT

Background: The literature suggests a possible positive association between obesity and wheezing.

Objective: To identify wheezing and obesity trajectories and analyze the bidirectional association between these two conditions from childhood to early adulthood.

Methods: A longitudinal analysis was performed on participants from the 1993 birth cohort in Pelotas, Brazil (N=3,550). Data were collected at five follow-up visits between 4 and 22 years of age. The variables of interest were self-reported history of wheezing and obesity. A group-based trajectory modeling approach was used to identify obesity and wheezing trajectories and Poisson regression models to verify the bidirectional association.

Results: Four obesity trajectories were identified: never obese (76.9%), rapid increase in obesity during adolescence (6.8%), high prevalence and constant decline (6.4%), and high prevalence and slightly increasing (9.9%). A higher prevalence of wheezing at 22 years was observed among women belonging to the high prevalence and slightly increasing obesity trajectory (17.2%), and a higher prevalence of obesity at 22 years was observed among women belonging to the persistent wheeze trajectory (27.8%). Statistically significant associations were only observed in females. The high prevalence and slightly increasing obesity trajectory was associated with wheezing at 22 years [HR: 1.91 (95% CI: 1.24;2.94)], and the transient-early wheeze trajectory [HR: 1.53 (95% CI: 1.16;2.03)] and persistent wheeze trajectory [HR: 1.96 (95% CI: 1.27;3.03)] were associated with obesity at age 22 years.

Conclusion: The results indicated a bidirectional association between a history of wheezing and obesity, specifically in females.

Key-words: Respiratory sounds; Population-based cohort; Body-weight trajectory.

Introduction

The prevalence of obesity has increased substantially worldwide in recent years, and it is considered a global health problem.^{1,2} The World Health Organization has estimated that the prevalence of obesity has nearly tripled since 1975.³ According to large observational studies, obesity may reduce the disease-free life⁴ and increase the risk of many health conditions, including respiratory disorders.⁵ Several studies have demonstrated a positive association between obesity and wheezing symptoms across life.^{6,7,8,9,10,11,12}

Most of the literature on obesity and wheezing has investigated obesity as a possible risk factor or effect modifier of wheezing symptom status.^{12,6,7,8,10} Some studies proposed that wheezing symptoms during childhood contribute to the long-term development of obesity.^{9,11} Therefore, based on previous observational epidemiologic studies, it can be hypothesized that there is a bidirectional relationship between the two conditions.

Bidirectional analysis may be considered a recent approach in the literature, and few studies have investigated the bidirectional association between a history of wheezing and obesity.^{14,15,16} Thus, the possible positive bidirectional associations remain unclear. In addition, most studies use specific time points of exposure to obesity or a history of wheezing, and do not consider that these conditions may have a trajectory across life.^{17,18}

In this study, the bidirectional association between a history of wheezing and obesity from childhood to early adulthood was assessed in the 1993 Pelotas Birth Cohort data. Wheezing and obesity trajectories from 4 to 22 years of age were identified and the association between these trajectories and the outcomes at age 22 years were analyzed.

Methods

Study design and sample

This longitudinal analysis was performed using data from a 1993 birth cohort in Pelotas, Brazil. In 1993, all live births in the urban areas of Pelotas were eligible for the cohort study and participants have been followed up at different ages. This analysis included data collected during follow-up at 4, 11, 15, 18, and 22 years. All participants from the original birth cohort with a history of wheezing in the last 12 months and anthropometric measures at the 22 year-of-age follow-up were included. The 1993 cohort follow-up was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Pelotas, protocol number 1.250.366. All participants signed an informed consent form prior to data collection in accordance with the Declaration of Helsinki. More details on the cohort methods are available in previous studies.^{19,20,21}

Wheezing and obesity assessment

The main variables of interest in this study were self-reported history of wheezing, and obesity as evaluated using body mass index (BMI). Wheezing was measured through questionnaires completed by mothers of children at ages 4 and 11 years, using the question: “Since <month> of last year, has the child had wheezing?”. For ages 15, 18 and 22 years, self-reported wheezing was identified by the question: “Since <month> of last year, have you experienced any chest wheezing?”^{22,23}

Obesity (BMI: weight/height²) was considered present in participants with BMI $\geq + 2$ z-scores at ages 4, 11 and 15 years and BMI ≥ 30.0 kg/m² at 18 and 22 years of age.²⁴ At ages 4, 11 and 15 years, a participant’s weight was measured twice with a digital scale (Tanita, accuracy 100 grams) and at 18 and 22 years, weight was obtained from the BOD POD body composition tracking system (COSMED, Albano Laziale, Italy). Height was measured using a stadiometer.

Wheezing trajectories

Wheezing trajectories from 4 to 22 years of age were measured as described by Weber et al²⁵ The authors identified four groups in the trajectory model and classified them as follows: 1) never/infrequent wheeze: participants who had never reported wheezing or had a low prevalence of wheezing; 2) transient-early wheeze: participants who had wheezing at age 4 years, which persists remitting for the following years; 3) late-onset wheeze: participants who had developed wheezing from age 11 to 22 years with the highest prevalence at 18 years; and 4) persistent wheeze: participants who always had wheezing symptoms from 4 to 22 years of age.²⁵

Statistical analysis

To identify obesity trajectories at five time points from 4 to 22 years of age, group-based trajectory modeling (GBTM) was used.²⁶ A series of models with different number of groups were compared to find the best model assuming the lower absolute value of the Bayesian information criterion (BIC) and the parameters recommended by Nagin for each trajectory group: (a) correspondence between estimated and expected group probabilities; (b) the average posterior probability above 0.70; and, (c) the odds of correct classification based on the weighted posterior probability above 5.0.^{27,28} There were missing data from the follow-ups, but the GBTM used maximum likelihood estimation to adjust the model and assumed that the missing data were random.²⁶

Poisson regression models were used to investigate the bidirectional association between wheezing and obesity trajectories and outcomes at 22 years of age stratified by sex. Confounders were defined a priori and included simultaneously in the adjusted models: skin color (white/black/other), birth weight (g), gestational age (weeks), perinatal maternal schooling (years), maternal smoking during pregnancy (yes/no), family history (father and/or mother) of asthma (yes/no), and perinatal family income (reais). Multinomial regression analyses were also conducted to investigate the perinatal risk factors associated with obesity trajectories, as shown in Supplementary Material.

For the descriptive analysis, the absolute number and relative frequencies with respective confidence intervals of 95% were used, and Pearson's chi-square test or the Chi-square test for linear trends was performed. In addition, the follow-up at age four years was composed of a subsample that consisted of 20% of the original cohort participants and all newborns with low birth weight; therefore, all association analyses were also weighted using membership probabilities. Analyses were performed using Stata 16.0 software (StataCorp, College Station, TX, USA), with a statistical significance level of 5%.

Results

The original cohort sample consisted of 5,249 live births, and the follow-up rate at 22 years was 76.3% (n = 3,810). Of these, 3,550 participants had complete data on the main variables of interest. Supplementary Table 1 compares the perinatal characteristics between the original cohort and the sample included in the analyses; no differences were observed, except for sex.

The characteristics of the participants included in the analysis are presented in Table 1. Most participants were women (52.6%), with white skin color (63.2%), and between 9 and 11 years of schooling (41.3%), as measured at the 22 year-old follow-up. A family history of asthma was not present in 64.9% of the sample, nor was there a history of maternal smoking during pregnancy (67.5%). At 22 years of age, most participants were nonsmokers (83.1%), physically active (62.8%), and did not use asthma medication (88.0%). When the characteristics of participants with wheezing at 22 years of age were analyzed, the highest prevalence was observed for participants with a family history of asthma (15.0% vs. 8.0% without a family history, $p < 0.001$), for those who used asthma medication (18.5% vs. 8.8% without medication, $p < 0.001$), for those with a history of exposure to tobacco (12.4% in participants whose mothers smoked during pregnancy vs. 9.7% for those with mothers who did not smoke during pregnancy, $p = 0.016$), and for participants who were current smokers (21.7% vs. 8.3 in non-

smokers, $p < 0.001$). For the obese participants at 22 years of age, the highest prevalence was observed in women (18.6% vs 13.4% in men, $p < 0.001$), those with less schooling (18.1% for 0–4 years of schooling vs 12.1% for ≥ 12 years, $p < 0.001$) and for those classified in the smallest quintile of income (18.1% in poorest vs 10.3% in richest, $p < 0.001$).

Figure 1 shows the trajectories of obesity. According to statistical fit, four groups of obesity trajectory were selected: (1) never obese [76.9% (95% CI: 75.4%;78.2%)]: defined as participants who had never been classified as obese from 4 to 22 years of age; (2) rapid increase during adolescence [6.8% (95% CI: 6.0%;7.7%)]: not classified as obese up to 15 years, but with the development of obesity between 15 and 22 years; (3) high prevalence and constant decline [6.4% (95% CI: 5.6%;7.2%)]: participants who were classified with obesity at age 4 years and persisted remitting up to 18 years; and, (4) high prevalence and slightly increasing [9.9% (95% CI: 9.0%;11.0%)]: those who had always been classified with obesity from 4 to age 22 years. The fitting parameters for the obesity trajectory model are presented in Supplementary Table 2.

The characteristics of the participants classified into each obesity trajectory group are presented in Supplementary Table 3. The proportion of women was higher in each of the obesity trajectory groups, except for the high prevalence and constant decline trajectory. The high prevalence and constant decline trajectory contained higher proportions of participants with more years of schooling (44.9% with ≥ 12 years), those classified in the richest quintile (35.2% in the fifth quintile) and the highest prevalence of physical activity [≥ 150 min/week] (78.0%) at 22 years. However, the rapid increase during adolescence trajectory contained the highest prevalence of those with a family history of asthma (43.4%) and the poorest perinatal family income (67.1% in ≥ 3 minimum wages). Supplementary Table 4 shows the associations between perinatal risk factors and obesity trajectories. After adjustments, women were at higher risk of being in the rapid increase during adolescence trajectory [RR: 1.76 (95% CI: 1.29;2.40), $p < 0.001$] and at lower risk of being in the high prevalence and constant decline trajectory [RR: 0.44 (95% CI: 0.32;0.60), $p < 0.001$]. Those who were exposed to smoking during pregnancy showed a higher risk of being in the high prevalence and constant decline trajectory [RR: 1.48 (95% CI: 1.06;2.04), $p = 0.039$]. Birthweight [3,000–3,499 g, RR: 2.16 (95% CI: 1.07;4.37) and $\geq 3,500$ g, RR: 3.60 (95% CI: 1.77;7.31), $p = 0.003$] and family income [3.1 to 6 minimum wage, RR: 2.05 (95% CI: 1.13;3.70), $p = 0.041$] were associated with higher risk of belonging to the high prevalence and slightly increasing obesity trajectory.

The relationships between wheezing and obesity trajectories stratified by sex are shown in Tables 2 and 3. A higher proportion of the persistent wheezing trajectory group were women

belonging to the high prevalence and slightly increasing obesity trajectory (9.3% vs 4.0% in the never obese trajectory, $p=0.017$) and the higher proportion of the transient-early wheezing trajectory group were women belonging to the rapid increase during adolescence obesity trajectory group (24.7% vs 13.7% in never obese trajectory, $p=0.002$) (Table 2). Table 3 shows that a higher proportion of the high prevalence and slightly increasing trajectory group was observed in women with the persistent wheezing trajectory (20.2% vs 9.1% in never/infrequent trajectory, $p=0.013$).

Figure 2A shows the prevalence of wheezing at 22 years of age according to obesity trajectories stratified by sex. Among females, wheezing prevalence was lower in the never obese group [8.8% (95% CI: 7.4%;10.3%)] compared to the high prevalence and slightly increasing group [17.2% (95% CI: 12.5%;23.2%) ($p=0.001$)]. No differences were found among males ($p=0.725$). Similar patterns were observed when the wheezing trajectories were correlated with obesity at 22 years of age (Figure 2B). Among males, no significant differences were observed ($p=0.700$). Among females, obesity was less prevalent among those in the never/infrequent wheeze [16.3% (95% CI: 14.3%;18.5%)] compared to those in the transient-early wheeze [25.4% (95% CI: 20.4%;31.1%)] and persistent wheeze [27.8% (95% CI: 19.1%;38.7%)] groups ($p<0.001$).

Figure 3A and Supplementary Table 5 show the crude and adjusted associations between obesity trajectories from 4 to 22 years of age and wheezing at 22 years of age. There was no association between the obesity trajectory and wheezing in males. In females, those belonging to the high prevalence and slightly increasing trajectory group were at a higher probability of wheezing at 22 years, even after adjustment for confounders. Women in the high prevalence and slightly increasing trajectory group showed a probability of presenting wheezing symptoms at 22 years 1.91 times higher (95% CI: 1.24;2.94) compared to women in the never obese trajectory group ($p=0.033$). Figure 3B and Supplementary Table 6 show the association between the wheezing trajectories and obesity at 22 years of age. No associations were found among males. In females, those in the transient-early wheezing [HR=1.53 (95% CI: 1.16;2.03)] and persistent wheezing [HR=1.96 (95% CI: 1.27;3.03)] groups were at higher probability of being obese, after adjustment for confounders, compared to women in the never/infrequent wheezing trajectory group ($p<0.001$).

Discussion

Based on our analyses, four obesity trajectories were identified in the 1993 Pelotas birth cohort, using repeated BMI measures assessed at five time points from the ages of 4 to 22

years. Similarly, the same participants were assigned to one of the four the wheezing trajectories, derived by Weber et al²⁵ using the same cohort. The results demonstrate the possibility of a bidirectional association between wheezing and obesity, particularly in females. Women belonging to the high prevalence and slightly increasing obesity trajectory presented greater probability (around 90%) of wheezing at 22 years, and women with transient-early wheezing trajectory (around 50%) or persistent wheezing trajectory (around 95%) demonstrated greater probability of being obese at 22 years.

In a systematic review of body composition trajectory studies using BMI as a measurement and the GBTM approach, it was observed that the number of trajectory groups varied between three and seven.²⁹ Our results for the obesity trajectories showed four trajectory groups, where most of the participants were classified as never obese (around 77% of the sample) and, on the other hand, about 10% were classified as always obese during childhood and early adulthood. However, the other trajectory groups alternated between the obesity onset and remission periods. There were participants who had been classified as obese in childhood but remitted during adolescence (around 7%), and participants who were later classified as obese, with the obesity continuing to increase until early adulthood (about 6%).

Similar patterns were demonstrated by Mustillo et al³⁰ and Huang et al³¹ who estimated obesity trajectories in children and adolescents belonging to three American cohorts and the 1979 National Longitudinal Survey of Youth, respectively. In addition, the systematic review by Mattsson et al²⁹ observed that most studies that investigated body composition trajectories had at least three specific groups consisting of individuals who had a weight-stable average trajectory (the most prevalent group in the study sample), a persistently higher BMI percentile group, and a trajectory group characterized by excessive weight gain at different time points.

The current study found that obesity trajectories may be related to socioeconomic and demographic characteristics across life. The participants included in the rapid increase during adolescence trajectory demonstrated the poorest perinatal family income, and the participants included in high prevalence and constant decline trajectory were classified in the richest quintiles and with more years of schooling at early adulthood. Mustillo et al³⁰ also identified socioeconomic and demographic characteristics as risk factors for obesity trajectories; however, they observed a positive association between chronically obese children and lower- and middle-income and uneducated parents.

Weber et al²⁵ identified risk factors associated with the four wheezing trajectories used in the present analysis. They found that health characteristics were positively associated with wheezing trajectory. Family history of asthma was associated with transient-early wheeze and

persistent wheeze trajectories, and family history of allergy was associated with the persistent wheeze trajectory. Moreover, higher exposure to tobacco (ante-natal, at 11 and 18 years), asthma and allergy diagnosis, and hospitalizations due to respiratory disorders at age 4 years were observed in the persistent wheeze trajectory. Moreover, most literature on longitudinal analysis in this thematic area agrees with these findings.^{32,33,34} In contrast to the observed obesity trajectories, Weber et al²⁵ did not find an association between sociodemographic characteristics and wheezing trajectories.

Exploring the similarities between the trajectories of our two main outcomes, it is possible to identify two specific trajectories that shared most of the sample in both wheezing and obesity trajectories, i.e., individuals who will never present the outcome, and individuals who will always present the outcome, during childhood to early adulthood. Most of the individuals were classified into the infrequent/never wheeze or never obese trajectories (around 70% and 77% of the sample, respectively), and persistent wheeze and high prevalence or slightly increasing trajectories (around 5 and 10%, respectively). Several studies investigating wheezing or obesity trajectories have also found at least two specific trajectory groups.^{30,31,32,33,34}

Our results suggested a positive bidirectional relationship between wheezing and obesity, particularly among females. In summary, the hypothesis is that exposure during childhood and adulthood to wheezing or obesity is the key factor in increasing the probability of developing the outcomes later. However, it is important to consider the influence of history of wheezing during childhood, due the transient-early wheeze trajectory association with obesity, and to consider sex as a possible effect modifier on this association. Corroborating our findings, other longitudinal studies performed with population-based samples have already identified a possible bidirectional association between both conditions and observed different results between sexes.^{35,16}

Furthermore, previous analyses in the same cohort study demonstrated a relationship between wheezing and obesity. Noal et al⁶ observed that obese adolescents had an 80% greater risk of persistent wheezing, and Menezes et al¹⁰ showed that younger adults with obesity had two times greater chance of wheezing at 22 years. Additionally, Weissahn et al¹⁶ verified that women reporting wheezing in two of three follow-ups between 11 and 18 years of age presented an approximately 120% greater chance of developing obesity at age 22; conversely, women with obesity in two follow-ups had twice the chance of reporting wheezing symptoms at 22 years of age.

However, the possible causal mechanisms underlying wheezing and obesity remain unclear. Regarding the causal mechanisms of wheezing as an exposure for the occurrence of obesity, some hypotheses include lower levels of physical activity,³⁶ continuous use of asthma medication³⁷ and exposure to smoking.³⁸ For obesity as a factor for the later onset of wheezing, a possible mechanism reported in the literature is higher serum levels of pro-inflammatory cytokines, leading to the development of respiratory tract inflammation and, subsequently, wheezing symptoms.³⁹ However, it is also possible that there are genetic factors common to both conditions, such as the genes for the β 2-adrenergic receptor, vitamin D receptor, leptin, protein kinase C alpha, and tumor necrosis factor alpha, with genes having pleiotropic effects.⁴⁰

The history of wheezing and anthropometric measures in a prospective population-based birth cohort with a 22-year follow-up was assessed. The study's high follow-up rates over the years (the lowest being approximately 75%) is a strong point that reduces the possibility of selection bias. However, this study has some limitations. The history of wheezing in the last 12 months reported by mothers at ages 4 and 11 years and self-reported at ages 15, 18, and 22 years may be subject to information bias; however, a possible underestimation measurement would not have a substantial effect on the analyses.²³ In addition, BMI may not be the best evaluation tool for classifying a participant as obese; however, this measure is commonly used in epidemiological studies with large sample sizes.^{5,3} The follow-up at age 4 years consisted of a subsample of the original cohort, and there were also losses across the follow-ups; nevertheless, the GBTM method deals with missing data, and all association analyses were also weighted using membership probabilities. Therefore, this is unlikely to have significantly affected the results.

Conclusion

Four obesity trajectories for the ages 4–22 years were identified. The results demonstrate a bidirectional association between wheezing and obesity, specifically in females. The high prevalence and slightly increasing obesity trajectory were associated with wheezing at 22 years, and the transient-early wheeze and persistent wheeze trajectories were associated with obesity at 22 years.

References

1. Dai H, Alsalhe TA, Chalghaf N, Riccò M, Bragazzi NL, Wu J. (2020) The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990–2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study. *PLoS Med.* 2020;17:7.
2. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388:776–786.
3. WHO. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed Jan 12, 2024).
4. Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, Virtanen M, Alfredsson L, Fransson EI, et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet Public Health.* 2018;3(10):490-497.
5. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, Nyberg ST, Frank P, Jokela M, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2022;10(4):253–263.
6. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC, Perez-Padilla R, Araújo CL, et al. Is obesity a risk factor for wheezing among adolescents? A prospective study in southern Brazil. *J Adolesc Health.* 2012;51(6):38-45.
7. Thun GA, Imboden M, Berger W, Rochat T, Probst-Hensch NM, et al. The association of a variant in the cell cycle control gene CCND1 and obesity on the development of asthma in the Swiss SAPALDIA study. *J Asthma.* 2013;50(2):147–154.
8. Bédard A, Serra I, Dumas O, Basagaña X, Clavel-Chapelon F, Le Moual N, et al. Time-Dependent Associations Between Body Composition, Physical Activity, and Current Asthma in Women: A Marginal Structural Modeling Analysis. *Am J Epidemiol.* 2017;186(1):21–28.
9. Ekström S, Magnusson J, Kull I, Andersson N, Bottai M, Besharat Pour M, et al. Body Mass Index Development and Asthma Throughout Childhood. *Am J Epidemiol.* 2017;186(2):255–263.
10. Menezes AMB, de Oliveira PD, Blumenberg C, Sanchez-Angarita E, Niño-Cruz GI, Zabert I, et al. Longitudinal association of adiposity with wheezing and atopy at 22 years: the 1993 Birth Cohort, Pelotas, Brazil. *J Asthma Allergy.* 2018;11:283–291.
11. Contreras ZA, Chen Z, Roumeliotaki T, Annesi-Maesano I, Baiz N, von Berg A, et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. *Eur Respir J.* 2018;52:3.
12. Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes.* 2019;14:9.

13. Chinn S, Downs SH, Anto JM, Gerbase MW, Leynaert B, de Marco R, et al. Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. *Eur Respir J*. 2006;28(4):763–771.
14. Sun YQ, Brumpton BM, Langhammer A, Chen Y, Kvaløy K, Mai XM. Adiposity and asthma in adults: a bidirectional Mendelian randomisation analysis of The HUNT Study. *Thorax*. 2020;75(3):202–208.
15. Aris IM, Sordillo JE, Rifas-Shiman SL, Young JG, Gold DR, Camargo CA Jr, et al. Childhood patterns of overweight and wheeze and subsequent risk of current asthma and obesity in adolescence. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(5):569-577.
16. Weissshahn NK, Oliveira PD, Wehrmeister FC, Gonçalves H, Menezes AMB The bidirectional association between wheezing and obesity during adolescence and the beginning of adulthood in the 1993 birth cohort, Pelotas, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2022;48:6.
17. Bui DS, Lodge CJ, Perret JL, Lowe A, Hamilton GS, Thompson B, et al. Trajectories of asthma and allergies from 7 years to 53 years and associations with lung function and extrapulmonary comorbidity profiles: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):387–396.
18. Cleland V, Tian J, Buscot MJ, Magnussen CG, Bazzano L, Burns TL, et al.. Body-mass index trajectories from childhood to mid-adulthood and their sociodemographic predictors: Evidence from the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *E Clinical Medicine*. 2022;48:101440.
19. Victora CG, Barros FC, Halpern R, Menezes AMB, Horta BL, Tomasi E, et al.. Estudo longitudinal da população materno-infantil da região urbana do Sul do Brasil, 1993: aspectos metodológicos e resultados preliminares. *Rev Saúde Pública*. 1996;30(1):34–45.
20. Gonçalves H, Assunção MC, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG, et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol*. 2014;43(4):1082–8.
21. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MCF, Tovo-Rodrigues L, Oliveira IO, Murray J, et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol*. 2018;47(5):1389-1390.
22. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):52-66.
23. Solé 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):376–382.
24. Ayvas G, Çimen AR. Methods for body composition analysis in adults. *The Open Obesity J*. 2011;3:63–9.

25. Weber P, Jarvis D, Baptista Menezes, AM, Gonçalves H, Duarte de Oliveira P, Wehrmeister FC. Wheezing trajectories from childhood to adulthood in a population-based cohort. *Allergology Inter.* 2022;71(2):200–206.
26. Jones BL, Nagin DS. A note on a Stata plugin for estimating group-based trajectory models. *Sociol Methods Res.* 2013;42:608-13.
27. Nagin DS, Tremblay RE. Developmental trajectory groups: fact or a useful statistical fiction? *Criminology.* 2005;43:873-904.
28. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modelling in clinical research. *Ann Rev Clin Psychol.* 2010;6:109-38.
29. Mattsson M, Maher GM, Boland F, Fitzgerald AP, Murray DM, Biesma R. Group-based trajectory modelling for BMI trajectories in childhood: A systematic review. *Obes Rev.* 2019;20(7):998–1015.
30. Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories. *Pediatrics.* 2003;111:851–859.
31. Huang DY, Lanza HI, Wright-Volel K, Anglin MD. Developmental trajectories of childhood obesity and risk behaviors in adolescence. *J Adolesc.* 2013;36(1):139–148.
32. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3 1/2 years. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1473-84.
33. Granell R, Sterne JA, Henderson J. Associations of different phenotypes of wheezing illness in early childhood with environmental variables implicated in the aetiology of asthma. *PLoS One.* 2012;7:e48359.
34. Caudri D, Savenije OE, Smit HA, Postma DS, Koppelman GH, Wijga AH, et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1395-405.
35. Egan KB, Ettinger AS, DeWan AT, Holford TR, Holmen TL, Bracken MB. Longitudinal associations between asthma and general and abdominal weight status among Norwegian adolescents and young adults: the HUNT Study. *Pediatr Obes.* 2015;10(5):345–352.
36. Ritz T, Rosenfield D, Steptoe A. Physical activity, lung function, and shortness of breath in the daily life of individuals with asthma. *Chest.* 2010;138(4):913-8.
37. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(1):1384.
38. Riedel C, Schönberger K, Yang S, Koshy G, Chen YC, Gopinath B, et al. Parental smoking and childhood obesity: higher effect estimates for maternal smoking in pregnancy compared with paternal smoking—a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2014;43(5):1593-606.
39. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):911-9.

40. Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP, et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur Respir J*. 2001;17(2):214-9.

Table 1. Characteristics of participants included in the analysis according to demographic, socioeconomic, behavioral and health characteristics. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil. (N=3550)

	N (%)	Wheezing at 22 years		Obesity at 22 years	
		N (%)	P-value	N (%)	P-value
Sex			0.088		<0.001
Male	1,684 (47.4)	194 (11.5)		226 (13.4)	
Female	1,866 (52.6)	182 (9.8)		347 (18.6)	
Skin color			0.110		0.064
White	2,128 (63.2)	207 (9.7)		324 (15.2)	
Black	513 (15.2)	66 (12.9)		97 (18.9)	
Others	726 (21.6)	77 (10.6)		129 (17.8)	
Perinatal maternal education (years)			0.120		0.003
0 - 4	932 (26.3)	112 (12.0)		163 (17.4)	
5 - 8	1,678 (47.3)	173 (10.3)		294 (17.5)	
≥ 9	935 (26.4)	91 (9.7)		115 (12.3)	
Family history of asthma			<0.001		0.010
No	2,168 (64.9)	174 (8.0)		328 (15.1)	
Yes	1,174 (35.1)	176 (15.0)		218 (18.6)	
Maternal smoking during pregnancy			0.016		0.021
No	2,396 (67.5)	233 (9.7)		363 (15.1)	
Yes	1,154 (32.5)	143 (12.4)		210 (18.2)	
Current smoker at 22 years			<0.001		0.176
No	2,949 (83.1)	246 (8.3)		465 (15.8)	
Yes	600 (16.9)	130 (21.7)		108 (18.0)	
Physical activity (≥ 150 min/week) at 22 years			0.316		0.093
No	1,320 (37.2)	131 (9.9)		231 (17.5)	
Yes	2,228 (62.8)	245 (11.0)		342 (15.4)	
Asthma medication at age 22 years			<0.001		0.504
No	2,942 (88.0)	259 (8.8)		469 (15.9)	
Yes	400 (11.9)	78 (18.5)		69 (17.3)	
Schooling at 22 years			<0.001		<0.001
0 - 4	94 (2.7)	17 (18.1)		17 (18.1)	
5 - 8	947 (26.7)	140 (14.8)		171 (18.1)	
9 - 11	1,465 (41.3)	131 (8.9)		258 (17.6)	
≥ 12	1,039 (29.3)	88 (8.5)		126 (12.1)	
Asset index at 22 years (quintiles)			0.006		<0.001
First (poorest)	708 (20.0)	93 (13.1)		128 (18.1)	
Second	702 (19.7)	81 (11.5)		131 (18.7)	
Third	720 (20.3)	66 (9.2)		131 (18.2)	
Fourth	709 (20.0)	76 (10.7)		109 (15.4)	
Fifth (richest)	708 (20.0)	60 (8.7)		73 (10.3)	
Total	3,550 (100.0)	376 (10.6)		573 (16.1)	

Wheezing: Self-reporting history of wheezing in the 12 months prior to the follow-up at 22 years; Obesity: BMI ≥30 kg/m²; P-value: from Pearson's chi-square test or chi-square test for linear trend; Sample: participants with data to wheezing and anthropometric measures at 22 years follow-up.

Table 2. Proportion of wheezing trajectories according to obesity trajectories from 4 to 22 years of age. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

	Wheezing trajectories from 4 to 22 years			
	Never/Infrequent wheeze	Late-onset wheeze	Transient-early wheeze	Persistent wheeze
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
Obesity trajectories from 4 to 22 years				
<i>Males (N=1,595)</i>	<i>P=0.281</i>	<i>P=0.404</i>	<i>P=0.566</i>	<i>P=0.649</i>
Never obese	71.1 (68.5;73.6)	9.7 (8.1;11.4)	14.2 (12.3;16.2)	5.0 (1.0;10.1)
Rapid increase during adolescence	72.0 (60.8;81.0)	10.7 (5.4;19.9)	14.7 (8.3;24.6)	2.6 (4.0;6.5)
High prevalence and constant decline	71.4 (63.6;78.1)	6.8 (3.7;12.2)	18.4 (12.9;25.5)	3.4 (1.4;7.9)
High prevalence and slightly increase	66.2 (58.3;73.3)	12.6 (8.2;18.9)	15.9 (10.8;22.6)	5.3 (2.7;10.2)
<i>Females (N=1,728)</i>	<i>P=0.001</i>	<i>P=0.228</i>	<i>P=0.002</i>	<i>P=0.017</i>
Never obese	72.5 (70.0;74.8)	9.8 (8.3;11.5)	13.7 (11.9;15.6)	4.0 (3.1;5.2)
Rapid increase during adolescence	58.5 (50.5;66.0)	12.3 (8.0;18.5)	24.7 (18.5;32.1)	4.5 (2.2;9.2)
High prevalence and constant decline	69.2 (57.0;79.2)	16.9 (9.6;28.0)	10.8 (5.2;20.9)	3.1 (1.0;11.5)
High prevalence and slightly increase	64.9 (57.5;71.7)	9.4 (5.8;14.7)	16.4 (11.5;22.7)	9.3 (5.8;14.7)

P-value: from Pearson's chi-square test.

Table 3. Proportion of obesity trajectories according to wheezing trajectories from 4 to 22 years of age. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

	Obesity trajectories from 4 to 22 years			
	Never obese	Rapid increase during adolescence	High prevalence and constant decline	High prevalence and slightly increase
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
Wheezing trajectories from 4 to 22 years				
<i>Males (N=1,595)</i>	<i>P=0.579</i>	<i>P=0.837</i>	<i>P=0.313</i>	<i>P=0.549</i>
Never/Infrequent wheeze	77.0 (74.5;79.4)	4.8 (3.7;6.2)	9.3 (7.7;11.1)	8.9 (7.3;10.7)
Late-onset wheeze	76.1 (68.8;82.2)	5.2 (2.6;10.0)	6.4 (3.5;11.6)	12.3 (8.0;18.4)
Transient-early wheeze	73.6 (67.6;78.9)	4.7 (2.6;8.3)	11.5 (8.0;16.2)	10.2 (6.9;14.8)
Persistent wheeze	80.5 (70.1;87.9)	2.6 (1.0;9.8)	6.5 (2.7;14.7)	10.4 (5.3;19.4)
<i>Females (N=1,728)</i>	<i>P=0.003</i>	<i>P=0.002</i>	<i>P=0.258</i>	<i>P=0.013</i>
Never/Infrequent wheeze	79.8 (77.4;81.9)	7.4 (6.1;9.0)	3.7 (2.8;4.9)	9.1 (7.6;10.9)
Late-onset wheeze	74.0 (67.0;79.9)	10.7 (6.9;16.2)	6.2 (3.5;10.9)	9.1 (5.6;14.2)
Transient-early wheeze	71.5 (65.6;76.7)	14.9 (11.0;19.7)	2.7 (1.3;5.6)	10.9 (7.7;15.4)
Persistent wheeze	68.4 (57.3;77.6)	8.9 (4.3;17.4)	2.5 (1.0;9.6)	20.2 (12.8;30.5)

P-value: from Pearson's chi-square test.

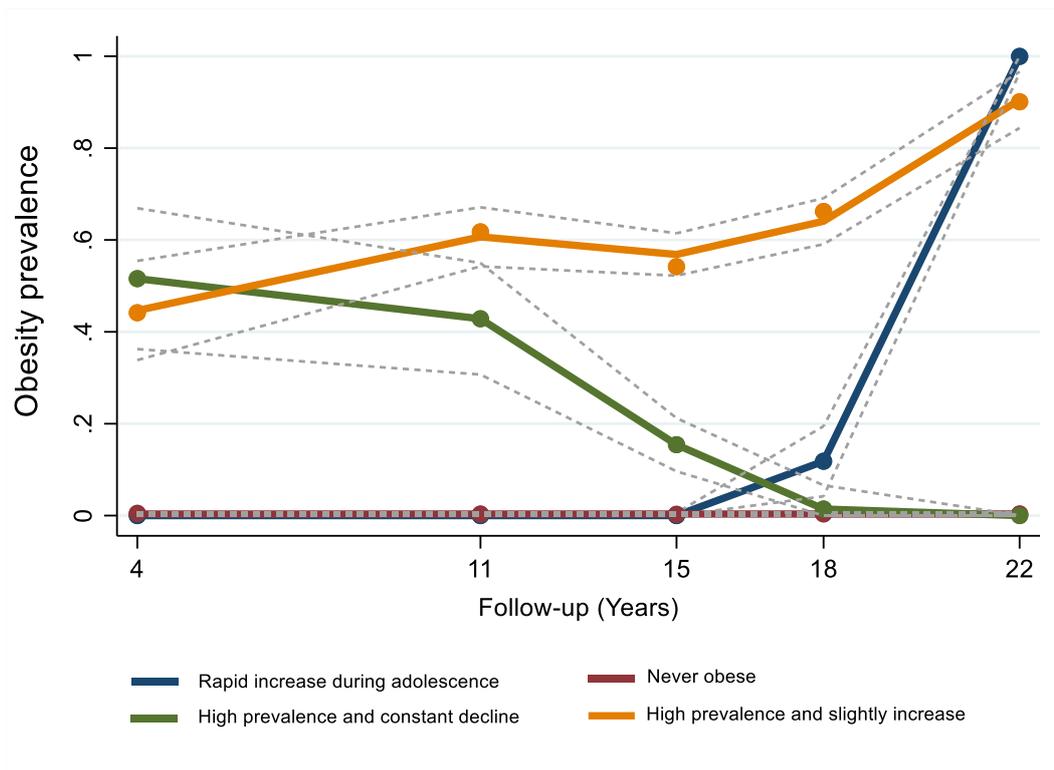


Figure 1. Obesity trajectories from 4 to 22 years: the 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil (N=3550). Solid lines: Obesity prevalence according to follow-ups; Dashed lines: Confidence interval of 95%.

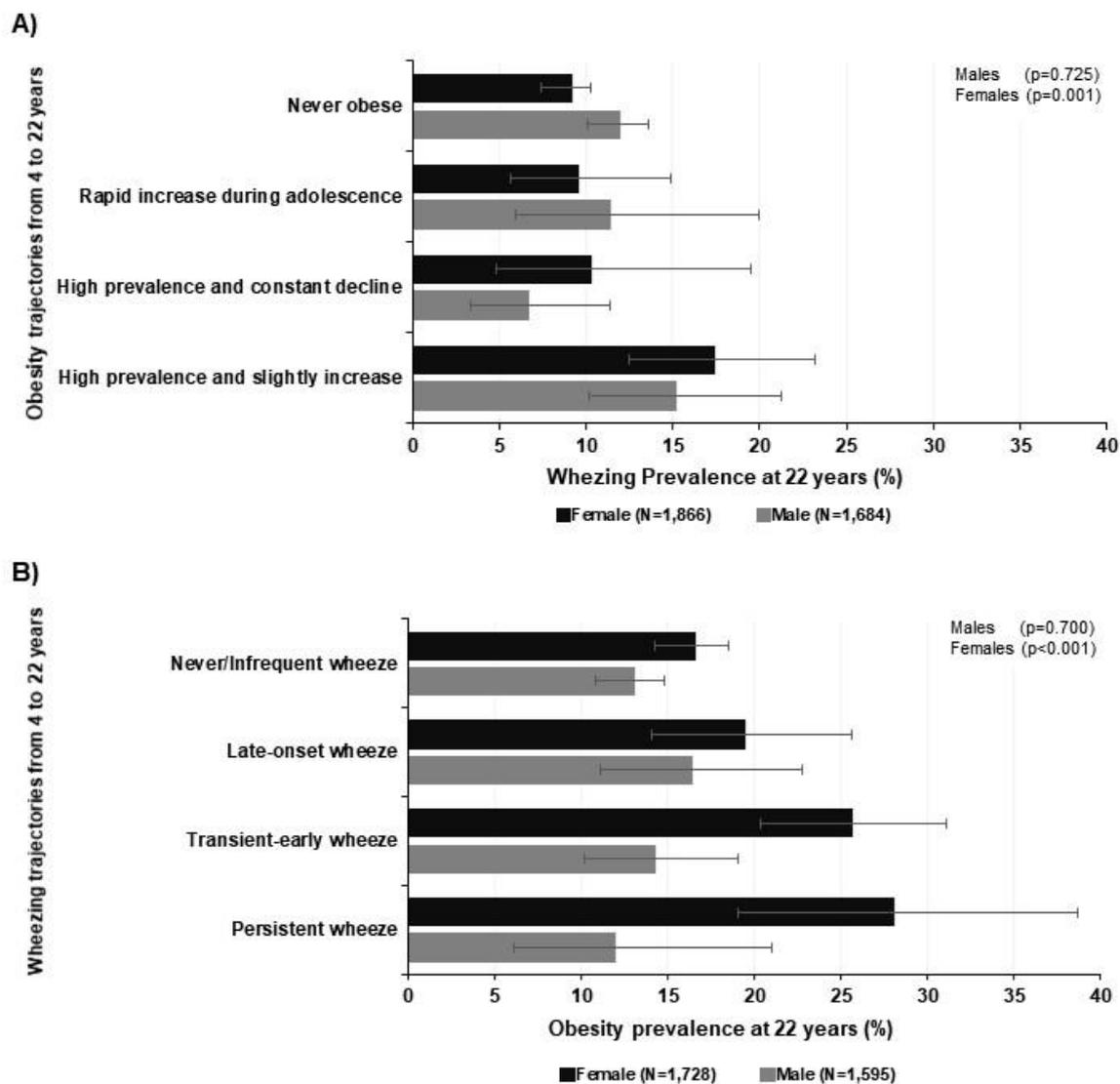


Figure 2. A) Wheezing prevalence at 22 years according to obesity trajectories from 4 to 22 years of age; B) Obesity prevalence at 22 years ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) according to wheezing trajectories from 4 to 22 years of age. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil. P-value: from chi-square test for linear trend.

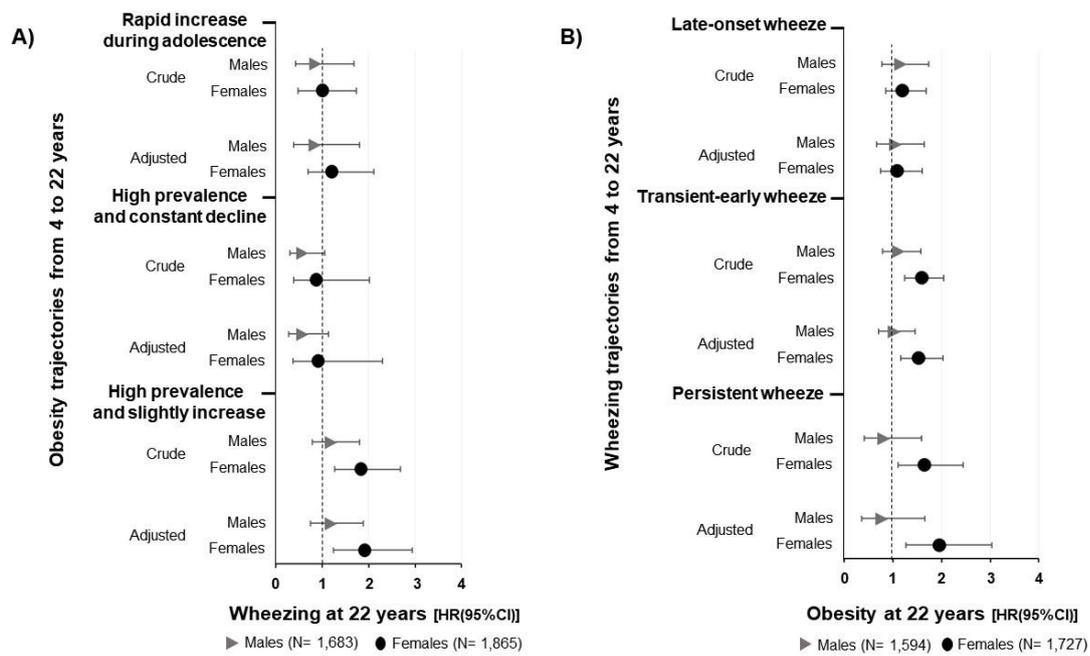


Figure 3. A) Association between obesity trajectories from 4 to 22 years and wheezing at 22 years of age; B) Association between wheezing trajectories from 4 to 22 years and obesity at 22 years of age. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

Supplementary Table 1. Baseline characteristics of the original cohort and the sample included in the analyses. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

	Original Cohort	Included in the analyses ¹	P-value
	(N=5,249)	(N=3,550)	
	% (95% CI)	% (95% CI)	
Sex			0.046
Male	49.6 (48.2;51.0)	47.4 (45.8;49.1)	
Female	50.4 (49.0;51.8)	52.6 (50.9;54.2)	
Birthweight (grams)			0.551
< 2500	10.3 (9.5;11.1)	9.4 (8.5;10.4)	
2500 - 2999	26.4 (25.2;27.6)	26.2 (24.8;27.7)	
3000 - 3499	38.8 (37.5;40.1)	39.1 (37.6;40.8)	
≥ 3500	24.5 (23.4;25.7)	25.3 (23.9;26.7)	
Gestational age (weeks)			0.536
≤ 36	11.5 (10.6;12.4)	10.7 (9.7;11.8)	
37 - 38	20.0 (18.9;21.2)	20.0 (18.6;21.4)	
≥ 39	68.5 (67.1;69.8)	69.3 (67.7;70.1)	
Maternal education (years)			0.243
0 - 4	28.0 (26.8;29.2)	26.3 (24.9;27.8)	
5 - 8	46.2 (44.9;47.6)	47.3 (45.7;49.0)	
≥ 9	25.8 (24.6;27.0)	26.4 (24.9;27.9)	
Maternal smoking during pregnancy			0.394
No	66.6 (65.3;67.9)	67.5 (65.9;69.0)	
Yes	33.4 (32.1;34.7)	32.5 (31.0;34.1)	
Family income (minimum wage)			0.523
≤ 1	18.8 (17.8;19.9)	17.8 (16.6;19.1)	
1.1 - 3	41.8 (40.5;43.2)	41.8 (40.1;43.4)	
3.1 - 6	23.5 (22.3;24.6)	24.9 (23.5;26.4)	
6.1 - 10	8.4 (7.7;9.2)	8.2 (7.4;9.2)	
≥ 10	7.5 (6.8;8.2)	7.3 (6.5;8.2)	

95%CI: 95% confidence interval; P-value: from Pearson's chi-square test. ¹ Sample: participants with complete information about wheezing and anthropometric measures at 22 years follow-up.

Supplementary Table 2. Fitting parameters of obesity trajectories of model.

	BIC	AIC	N	% (95% CI)	APP	OCC	p	TotProb
Obesity trajectories from 4 to 22 years	-3958.2	-3915.0						
Never obese			2728	76.9% (75.4%;78.2%)	0.939	5.8	0.768	0.729
Rapid increase during adolescence			242	6.8% (6.0%;7.7%)	0.833	75.7	0.068	0.062
High prevalence and constant decline			227	6.4% (5.6%;7.2%)	0.867	58.4	0.063	0.100
High prevalence and slightly increase			353	9.9% (9.0%;11.0%)	0.937	124.0	0.099	0.107

BIC: Bayesian information criterion; AIC: Akaike information criterion; APP: Average posterior probability; OCC: Odds of correct classification based on the weighted posterior probability; p: Estimated probabilities of group membership; TotProp: Proportion assigned to that group (expected probabilities).

Supplementary Table 3. Characteristics of participants included in each obesity trajectory group according to covariates collected from the perinatal to the 22 years follow-up. (N=3550)

	Obesity trajectories from 4 to 22 years				P-value
	Never obese	Rapid increase during adolescence	High prevalence and constant decline	High prevalence and slightly increase	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Sex					<0.001
Male	47.1 (45.2;49.0)	33.5 (27.8;39.7)	69.2 (62.9;74.8)	45.6 (40.5;50.8)	
Female	52.9 (51.0;54.8)	66.5 (60.3;72.2)	30.8 (25.2;37.1)	54.4 (49.2;59.5)	
Skin color					0.006
White	63.1 (61.2;64.9)	57.6 (51.1;63.8)	74.7 (68.5;80.0)	60.6 (55.3;65.6)	
Black	15.2 (13.9;16.7)	17.3 (13.0;22.8)	9.0 (5.9;13.6)	17.9 (14.2;22.4)	
Others	21.7 (20.2;23.3)	25.1 (19.9;31.1)	16.3 (12.0;21.8)	21.5 (17.4;26.2)	
Perinatal maternal education (years)					<0.001
0 - 4	27.1 (25.5;28.8)	33.9 (28.2;40.1)	12.8 (9.0;17.8)	24.5 (20.2;29.2)	
5 - 8	46.6 (44.8;48.5)	50.0 (43.7;56.3)	46.7 (40.3;56.6)	51.4 (46.2;56.6)	
≥ 9	26.3 (24.7;28.0)	16.1 (12.0;21.3)	40.5 (34.3;47.1)	24.1 (20.0;28.9)	
Perinatal family income (minimum wage)					<0.001
≤ 1	18.8 (17.4;20.3)	19.0 (14.5;24.5)	9.4 (6.2;14.0)	14.5 (11.2;18.7)	
1.1 - 3	41.6 (39.8;43.5)	48.1 (41.8;54.5)	36.8 (30.7;43.3)	41.6 (36.5;46.9)	
3.1 - 6	23.8 (22.2;25.4)	24.4 (19.4;30.3)	28.2 (22.7;34.5)	32.0 (27.3;37.1)	
6.1 - 10	8.2 (7.2;9.3)	5.1 (2.9;8.7)	13.9 (9.9;19.1)	7.3 (5.0;10.5)	
≥ 10	7.6 (6.7;8.7)	3.4 (1.7;6.6)	11.7 (8.1;16.6)	4.6 (2.9;7.5)	
Birthweight (grams)					<0.001
< 2500	10.0 (8.9;11.2)	9.5 (6.4;13.9)	8.4 (5.4;12.8)	5.7 (3.7;8.6)	
2500 - 2999	27.5 (25.8;29.2)	25.2 (20.1;31.1)	16.7 (12.4;22.2)	22.9 (18.9;27.6)	
3000 - 3499	39.3 (33.5;46.2)	39.3 (33.3;45.6)	39.6 (33.5;46.2)	37.4 (32.5;42.6)	
≥ 3500	23.2 (29.3;41.7)	26.0 (20.9;31.9)	35.3 (29.3;41.7)	34.0 (29.2;39.1)	
Gestational age (weeks)					0.861
≤ 36	10.7 (9.6;12.0)	11.1 (7.5;16.2)	9.9 (6.5;14.7)	10.4 (7.5;14.3)	
37 - 38	20.0 (18.4;21.6)	19.3 (14.5;25.3)	19.7 (14.9;25.6)	20.8 (16.7;25.6)	
≥ 39	69.3 (67.4;71.1)	69.6 (63.0;75.5)	70.4 (63.5;76.2)	68.8 (63.5;73.6)	
Family history of asthma	34.5 (32.7;36.4)	43.4 (37.1;49.9)	31.2 (25.4;37.6)	36.6 (31.6;41.8)	0.028
Maternal smoking during pregnancy	31.6 (29.9;33.4)	39.7 (33.7;46.0)	33.0 (27.2;39.4)	34.3 (29.5;39.4)	0.065
Parental smokers at 11 years	45.6 (43.7;47.5)	52.8 (46.4;59.2)	43.7 (37.3;50.3)	45.5 (40.3;50.8)	0.066
Current smoker					
At 15 years	5.4 (4.6;6.3)	6.5 (4.0;10.6)	3.7 (1.9;7.2)	6.3 (4.1;9.5)	0.503
At 18 years	13.1 (11.9;14.5)	10.4 (7.0;15.2)	10.7 (7.2;15.6)	16.1 (12.6;20.5)	0.159

At 22 years	16.4 (15.0;17.8)	16.9 (12.7;22.2)	15.9 (11.7;21.2)	21.5 (17.5;26.1)	0.109
Physical activity (≥ 150 min/week)					
At 11 years	48.4 (46.5;50.3)	50.9 (44.4;57.3)	48.4 (41.7;55.1)	46.0 (40.8;51.4)	0.723
At 15 years	48.7 (46.8;50.6)	42.9 (36.6;49.3)	51.1 (44.6;57.7)	48.5 (43.3;57.7)	0.309
At 18 years	77.1 (75.5;78.7)	74.7 (68.5;80.0)	83.6 (78.1;88.0)	82.4 (77.9;86.1)	0.017
At 22 years	65.6 (63.7;67.3)	59.5 (53.2;65.5)	78.0 (72.1;82.9)	65.2 (60.0;69.9)	<0.000
Wheezing in the last 12 months					
At 11 years	12.8 (11.5;14.1)	14.7 (10.7;19.9)	16.2 (11.9;21.7)	15.4 (11.9;19.6)	0.270
At 15 years	11.0 (9.9;12.3)	16.5 (12.2;21.8)	12.2 (8.5;17.2)	15.0 (11.6;19.2)	0.022
At 18 years	12.1 (10.9;13.5)	14.9 (10.8;20.3)	11.2 (7.6;16.1)	13.4 (10.2;17.5)	0.555
At 22 years	10.2 (9.1;11.4)	9.9 (6.7;14.4)	7.5 (4.7;11.7)	16.1 (12.7;20.4)	0.002
Asthma medication at 22 years	11.6 (10.7;20.4)	12.3 (8.6;17.2)	14.9 (10.7;20.4)	13.0 (9.8;17.1)	0.488
Schooling at 22 years					0.001
0 - 4	2.6 (2.1;3.3)	3.3 (1.7;6.5)	2.7 (1.2;5.8)	2.6 (1.3;4.8)	
5 - 8	27.3 (25.7;29.0)	31.5 (26.0;29.0)	11.9 (8.3;16.8)	28.3 (23.9;33.3)	
9 - 11	40.5 (38.7;42.3)	46.9 (40.7;53.2)	40.5 (34.3;42.3)	44.5 (39.4;49.7)	
≥ 12	29.6 (27.9;31.3)	18.3 (13.9;23.6)	44.9 (38.6;51.5)	24.6 (20.4;29.4)	
Asset index at 22 years (quintiles)					<0.001
First (poorest)	20.5 (19.0;22.0)	26.4 (21.3;32.4)	8.4 (5.4;12.8)	19.0 (15.3;23.5)	
Second	19.5 (18.1;21.0)	21.5 (16.8;27.1)	15.0 (10.9;20.2)	23.9 (19.7;28.6)	
Third	19.7 (18.2;21.2)	24.0 (19.0;29.7)	22.5 (17.5;28.4)	21.3 (17.3;25.9)	
Fourth	20.2 (18.7;21.8)	18.2 (13.8;23.6)	18.9 (14.4;24.6)	20.2 (16.3;24.7)	
Fifth (richest)	20.1 (18.7;21.7)	9.9 (6.7;14.4)	35.2 (29.3;41.7)	15.6 (12.2;19.8)	

P-value: from Pearson's chi-square test or chi-square test for linear trend;

Supplementary Table 4. Crude and adjusted associations of perinatal risk factors with obesity trajectories. (N=3,548)

	Obesity trajectories from 4 to 22 years					
	Rapid increase during adolescence		High prevalence and constant decline		High prevalence and slightly increase	
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
Sex	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.539	<i>P</i> =0.430
Male	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Female	1.81 (1.36;2.41)	1.76 (1.29;2.40)	0.39 (0.29;0.53)	0.44 (0.32;0.60)	1.07 (0.85;1.35)	1.10 (0.86;1.41)
Gestational age (weeks)	<i>P</i> =0.825	<i>P</i> =0.745	<i>P</i> =0.321	<i>P</i> =0.223	<i>P</i> =0.725	<i>P</i> =0.116
≤ 36	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
37 - 38	1.12 (0.63;2.00)	1.21 (0.66;2.21)	1.36 (0.74;2.50)	1.15 (0.61;2.18)	1.15 (0.72;1.84)	1.08 (0.67;1.75)
≥ 39	1.10 (0.66;1.82)	1.17 (0.68;2.01)	1.40 (0.81;2.39)	1.19 (0.58;2.14)	1.01 (0.67;1.54)	0.87 (0.56;1.34)
Birthweight (grams)	<i>P</i> =0.208	<i>P</i> =0.454	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.400	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.003
< 2500	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2500 - 2999	1.14 (0.69;1.89)	1.16 (0.65;2.06)	0.74 (0.40;1.40)	0.58 (0.30;1.14)	1.51 (0.86;2.69)	1.99 (0.98;4.04)
3000 - 3499	1.24 (0.77;2.01)	1.45 (0.82;2.55)	1.23 (0.69;2.20)	0.84 (0.45;1.56)	1.73 (0.99;3.01)	2.16 (1.07;4.37)
≥ 3500	1.40 (0.84;2.31)	1.57 (0.86;2.86)	1.86 (1.03;3.33)	1.11 (0.58;2.14)	2.66 (1.52;4.65)	3.60 (1.77;7.31)
Maternal smoking during pregnancy	<i>P</i> =0.016	<i>P</i> =0.110	<i>P</i> =0.549	<i>P</i> =0.039	<i>P</i> =0.206	<i>P</i> =0.080
No	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Yes	1.41 (1.07;1.86)	1.24 (0.90;1.70)	1.09 (0.81;1.47)	1.48 (1.06;2.04)	1.17 (0.92;1.48)	1.29 (0.99;1.68)
Maternal education (years)	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.011	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.317	<i>P</i> =0.916	<i>P</i> =0.544
0 - 4	1.73 (1.18;2.54)	1.56 (0.97;2.52)	0.64 (0.48;0.87)	0.41 (0.24;0.70)	1.21 (0.92;1.60)	1.02 (0.69;1.49)
5 - 8	2.12 (1.42;3.18)	1.37 (0.88;2.14)	0.31 (0.20;0.47)	0.65 (0.46;0.92)	0.98 (0.71;1.35)	1.13 (0.82;1.56)
≥ 9	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Family income (minimum wage)	<i>P</i> =0.007	<i>P</i> =0.015	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.070	<i>P</i> =0.949	<i>P</i> =0.041
≤ 1	1.24 (0.49;3.16)	1.74 (0.69;4.38)	0.30 (0.16;0.56)	0.51 (0.24;1.05)	1.25 (0.69;2.26)	1.35 (0.70;2.62)
1.1 - 3	2.20 (1.03;4.71)	2.19 (0.92;5.20)	0.55 (0.35;0.88)	0.83 (0.49;1.41)	1.66 (0.97;2.83)	1.63 (0.90;2.96)
3.1 - 6	2.52 (1.21;5.25)	1.98 (0.83;4.72)	0.77 (0.47;1.25)	0.97 (0.58;1.64)	2.13 (1.23;3.69)	2.05 (1.13;3.70)
6.1 - 10	1.24 (0.49;3.15)	1.18 (0.43;3.26)	1.01 (0.58;1.79)	1.18 (0.65;2.13)	1.25 (0.72;2.70)	1.30 (0.65;2.60)
≥ 10	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Multinomial regression adjusted for sex, gestational age, birthweight, maternal smoking during pregnancy, maternal education and family income.; RR: Relative Risk; P-value: from Wald test; All analyses were weighted using membership probabilities.

Supplementary Table 5. Association between obesity trajectories from 4 to 22 years and wheezing at 22 years of age.

	Wheezing at 22 years			
	Crude		Adjusted	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Obesity trajectories				
Males (N=1,683)		0.810		0.733
Never obese	1.00		1.00	
Rapid increase during adolescence	0.85 (0.43;1.68)		0.83 (0.38;1.80)	
High prevalence and constant decline	0.57 (0.31;1.06)		0.57 (0.28;1.14)	
High prevalence and slightly increase	1.18 (0.79;1.80)		1.18 (0.75;1.88)	
Females (N=1,865)		0.008		0.033
Never obese	1.00		1.00	
Rapid increase during adolescence	1.01 (0.59;1.73)		1.21 (0.69;2.11)	
High prevalence and constant decline	0.87 (0.38;2.01)		0.92 (0.37;2.30)	
High prevalence and slightly increase	1.84 (1.27;2.68)		1.91 (1.24;2.94)	

Obesity: BMI \geq +2 z-scores assessed in the follow-ups at ages 4, 11 and 15, and BMI \geq 30 kg/m² at ages 18 and 22; HR: Hazard Ratio; 95% CI: Confidence interval of 95%; Significance level of 5%; P-value by Wald's test.

Adjusted by skin color, birth weight, gestational age, maternal schooling during pregnancy, maternal smoking during pregnancy, family history of asthma and family income at perinatal. All analyses were also weighted using membership probabilities.

Supplementary Table 6. Association between wheezing trajectories from 4 to 22 years and obesity at 22 years of age.

	Obesity (BMI \geq 30 kg/m ²) at 22 years ^a			
	Crude		Adjusted	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Wheezing trajectories				
Males (N=1,594)		0.888		0.774
Never/Infrequent wheeze	1.00		1.00	
Late-onset wheeze	1.15 (0.77;1.74)		1.05 (0.67;1.64)	
Transient-early wheeze	1.11 (0.78;1.58)		1.02 (0.71;1.45)	
Persistent wheeze	0.81 (0.41;1.59)		0.77 (0.36;1.66)	
Females (N=1,727)		<0.001		<0.001
Never/Infrequent wheeze	1.00		1.00	
Late-onset wheeze	1.20 (0.86;1.68)		1.09 (0.74;1.60)	
Transient-early wheeze	1.59 (1.24;2.04)		1.53 (1.16;2.03)	
Persistent wheeze	1.65 (1.11;2.44)		1.96 (1.27;3.03)	

Wheezing: Wheezing in the 12 months prior to the follow-up at 4, 11, 15, 18 and 22 years; HR: Hazard Ratio; 95% CI: Confidence interval of 95%; Significance level of 5%; P-value by Wald's test.

Adjusted by skin color, birth weight, gestational age, maternal schooling during pregnancy, maternal smoking during pregnancy, family history of asthma and family income at perinatal. All analyses were also weighted using membership probabilities.

ARTIGO 3

Função pulmonar no início da vida adulta em uma coorte de nascimentos no sul do Brasil: Uma análise descritiva de acordo com as trajetórias de sibilância e obesidade. Está formatado de acordo com as normas gerais para o volume final da tese.

**FUNÇÃO PULMONAR NO INÍCIO DA VIDA ADULTA EM UMA COORTE DE
NASCIMENTOS NO SUL DO BRASIL: UMA ANÁLISE DESCRITIVA DE ACORDO
COM AS TRAJETÓRIAS DE SIBILÂNCIA E OBESIDADE**

Nícolas Kickhofel Weissshahn, Me. ¹ - ID: 0000-0002-8464-6954

Paula Duarte de Oliveira, Dr. ¹ - ID: 0000-0002-5495-3259

Fernando César Wehrmeister, Dr. ¹ - ID: 0000-0001-7137-1747

Ana Maria Baptista Menezes, Dr. ¹ - ID: 0000-0002-2996-9427

- ¹. Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas (RS) Brasil.

Correspondência para:

Nícolas Kickhofel Weissshahn

Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º andar, Pelotas (RS) – Brazil; Zip code: 96020-220;

Telefone/Fax: +55 (53) 3284 – 1300; Celular: +55 (53) 98103 - 6733;

e-mail: weissshahn.n@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Investigar a associação entre função pulmonar na vida adulta e as trajetórias de sibilância e obesidade da infância ao início da vida adulta.

Método: Trata-se de uma análise longitudinal realizada com dados da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil. Os dados foram coletados em seis acompanhamentos, dos 4 aos 30 anos de idade. Foram considerados como desfecho, as variáveis de função pulmonar aos 22 e 30 anos: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), capacidade vital forçada (CVF) e a relação entre ambas (VEF₁/CVF), mensuradas por meio da espirometria; como exposições foram consideradas as trajetórias de sibilância e obesidade (IMC > +2 escore-z ou > 30kg/m²) dos 4 aos 22 anos de idade. As médias de função pulmonar foram fornecidas por modelos de regressão linear multivariados, ajustados para confundidores e estratificados por sexo.

Resultados: 3.323 participantes aos 22 anos e 1.667 participantes aos 30 anos, tiveram dados completos. Em ambos os sexos, participantes com trajetórias de exposição à sibilância em algum momento dos 4 aos 22 anos tiveram menores médias de VEF₁ e relação entre VEF₁/CVF em comparação à trajetória sem/infrequente sibilância, aos 22 (p<0,001) e 30 anos (p<0,001). Não se encontrou alteração significativa de função pulmonar nas trajetórias de obesidade para ambos sexos e idades, embora ela pareça reduzir alguns parâmetros de função pulmonar.

Conclusão: As médias de função pulmonar na idade adulta diferem de acordo com os grupos de trajetórias de sibilância e obesidade, sendo que, nas trajetórias com exposição à sibilância foram observadas as menores médias de função pulmonar.

Palavras-chaves: Sibilância; Obesidade; Trajetórias; Função pulmonar.

INTRODUÇÃO

A função pulmonar tem um papel fundamental na sobrevivência humana, de modo que, a presença de alterações pode interferir na realização das atividades diárias e na qualidade de vida da população (LITTLETON, 2012; WEI et al., 2014). O ápice da capacidade de função pulmonar é em torno dos 22 anos de idade, permanecendo em um estágio de platô por alguns anos, antes de começar a declinar (FLETCHER, PETO, 1977; MCGEACHIE et al., 2016). Diversos fatores podem determinar a função pulmonar, dentre eles, a idade, altura, sexo, peso e problemas respiratórios prévios (KOEFOED et al., 2021; MOLANI, RAFRAF, 2021).

Uma revisão sistemática, realizada por Molani e Rafrat (2021), observou que 88% dos artigos incluídos na revisão mostraram uma associação inversamente proporcional entre a obesidade e a função pulmonar em adultos saudáveis (MOLANI, RAFRAF, 2021). Cabe ressaltar que, a obesidade é considerada uma doença crônica não transmissível com iminente crescimento em todo o mundo nas últimas décadas, tornando-se um dos maiores desafios deste século no âmbito da saúde pública global (APOVIAN, 2016; DAI et al., 2020).

Já na revisão sistemática de Koefoed e colaboradores (2021), foi observado que aquelas pessoas que tinham alterações no aparelho respiratório, como asma ou presença de sibilância, apresentaram níveis menores de função pulmonar durante a infância e adolescência, persistindo até a idade adulta, quando comparadas às pessoas saudáveis; sendo que aquelas pessoas que tinham diferentes cargas de exposição à asma ou sibilância, ao longo da vida, apresentaram também diferentes níveis de função pulmonar (KOEFOED et al., 2021).

Assim, a detecção precoce de exposições que possam comprometer a função pulmonar é fundamental para assegurar uma vida adulta saudável sob o ponto de vista do aparelho respiratório. Este estudo teve como objetivo descrever a função pulmonar aos 22 e 30 anos de acordo com as trajetórias de sibilância e obesidade dos 4 aos 22 anos nos participantes da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

MÉTODO

Desenho e amostra do estudo

Trata-se de uma análise longitudinal realizada com dados da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil. Em 1993, todos os nascidos vivos cujas mães residiam na zona urbana do município foram considerados elegíveis ao estudo e acompanhados em diversas idades durante 30 anos. Foram utilizados dados coletados nos acompanhamentos do perinatal, 4, 11, 15, 18, 22 e 30 anos. No acompanhamento dos 4 anos, foram avaliados os participantes pertencentes a uma subamostra da coorte original, composta por 20% dos participantes da coorte acrescida de todos os nascidos vivos com baixo peso. Já no acompanhamento dos 30 anos, foram utilizados “dados parciais” que representam 46,9% da coorte original, devido ao fato de que este acompanhamento ainda não foi finalizado. Para os demais acompanhamentos foram elegíveis a amostra total da coorte. As análises incluíram dados dos participantes que realizaram os testes de função pulmonar (espirometria) aos 22 e/ou 30 anos e que tinham informações para as trajetórias de sibilância e obesidade. Maiores detalhes sobre os métodos da coorte podem ser encontrados em publicações prévias (VICTORA et al., 1996; GONÇALVES et al., 2014; 2018).

Todos os acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993 foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas, sendo o último protocolo, aos 30 anos, com nº 5.911.994. Todos os participantes concordaram em realizar os acompanhamentos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com a Declaração de Helsinki, previamente à coleta de dados.

Avaliação da Função Pulmonar (desfecho)

Foram utilizadas como desfecho neste estudo, as seguintes variáveis de função pulmonar: Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em Litros; Capacidade vital forçada (CVF) em Litros; e, Relação entre VEF₁ e CVF em pontos percentuais (VEF₁/CVF x 100), mensuradas por meio de um espirômetro portátil (modelo Easy One, nDD Medical Technologies Inc. Zurique, Suíça), nos acompanhamentos dos 22 e 30 anos.

Para controle de qualidade da espirometria, foi necessário no mínimo três manobras com variação máxima de 150ml entre as duas manobras de maior valor de CVF ou VEF₁, conforme diretrizes da American Thoracic Society/Europen Respiratory Society (ATS/ERS) (MILLER et al., 2005). Foram considerados como critérios de

exclusão para a realização do exame: tuberculose ativa, gestação, problemas cardíacos, cirurgia torácica, abdominal ou ocular e deslocamento de retina nos últimos três meses.

Trajetórias de sibilância e obesidade (exposições)

Foram consideradas como exposições, as trajetórias de sibilância e obesidade dos 4 aos 22 anos de idade. O relato de sibilância nos últimos 12 meses foi mensurado por meio de questionários, respondidos pelas mães das crianças aos 4 e 11 anos, referente à pergunta: “Desde <mês> do ano passado, a criança teve chiado no peito?” e, respondido pelos participantes aos 15, 18 e 22 anos, por meio da pergunta: “Desde <mês> do ano passado, tu tiveste chiado no peito?” (ASHER, WEILAND, 1998; SOLÉ et al., 1998).

A obesidade foi avaliada por meio do cálculo do índice de massa corporal (IMC: peso/altura²) e considerada presente em participantes com IMC \geq + 2 escores z aos 4, 11 e 15 anos e, IMC \geq 30,0 kg/m², aos 18 e 22 anos (AYVAS, ÇIMEN, 2011). O peso dos participantes foi obtido por meio de duas medidas em uma balança digital (Tanita, precisão de 100 gramas) nos acompanhamentos aos 4, 11 e 15 anos e, por meio do sistema de rastreamento de composição corporal BOD POD (COSMED, Albano Laziale, Itália), aos 18 e 22 anos. A altura foi mensurada em um estadiômetro.

As trajetórias de sibilância foram descritas por Weber e colaboradores (2022), que identificaram quatro grupos de trajetórias, caracterizados como: (1) sem/infrequente sibilância: participantes que nunca relataram apresentar sibilos ou que tiveram baixa prevalência de sibilância; (2) sibilância de início tardio: participantes que desenvolveram sibilância dos 11 aos 22 anos, sendo a maior prevalência de sibilo aos 18 anos; (3) sibilância transitória precoce: participantes que apresentaram sibilos aos 4 anos, mas com remissão do sintoma ao longo dos anos; e (4) sibilância persistente: participantes que sempre apresentaram sibilância dos 4 aos 22 anos (WEBER et al., 2022).

As trajetórias de obesidade foram criadas pelo próprio autor, sem terem sido publicadas ainda. Foram identificados quatro grupos, caracterizados como: (1) nunca obeso: participantes que nunca foram classificados como obesos dos 4 aos 22 anos de idade; (2) rápido aumento de obesidade durante a adolescência: participantes que não foram classificados como obesos até os 15 anos, mas desenvolveram obesidade

entre os 15 e 22 anos; (3) Prevalência elevada de obesidade com constante declínio: participantes classificados como obesos aos 4 anos de idade, mas que persistiram em remissão da condição até os 18 anos; e, (4) prevalência elevada de obesidade com ligeiro aumento: participantes que sempre foram classificados como obesos dos 4 aos 22 anos.

Análises estatísticas

Todas as análises foram realizadas no software Stata versão 16.0 (Stata Corp, College Station, Texas, EUA) e adotado nível de significância de 5%. As características dos participantes de acordo com variáveis sociodemográficas, socioeconômicas, comportamentais e de saúde foram estratificadas por sexo e descritas por meio de média e desvio-padrão para as variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas, e comparadas por meio do teste de Qui-quadrado de Person ou Qui-quadrado de tendência linear.

As médias e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) das variáveis de função pulmonar aos 22 e 30 anos de acordo com as trajetórias de sibilância e obesidade dos 4 aos 22 anos de idade, foram fornecidas por meio de modelos de regressão linear multivariados, estratificados por sexo. As variáveis de confusão foram definidas a priori e incluídas simultaneamente nos modelos ajustados: altura (cm), peso (Kg) e cor da pele. O valor p foi fornecido pelo teste de Wald.

RESULTADOS

A amostra original da coorte (acompanhamento perinatal) foi composta por 5249 nascidos vivos e as taxas de acompanhamento aos 22 e 30 anos foram, respectivamente, 76,3% (N = 3.810) e 46,9% (N = 2.469) [taxas calculadas com base no número de questionários respondidos + óbitos]. Desses, 3.323 participantes no acompanhamento dos 22 anos e 1.667 participantes aos 30 anos, tiveram dados completos para as variáveis de interesse. A Tabela Suplementar 1 compara as características perinatais entre a coorte original e as amostras incluídas nas análises; não foram observadas diferenças, exceto em relação a sexo e escolaridade materna aos 30 anos.

As características dos participantes incluídos nas análises estão descritas na Tabela 1. A maioria dos participantes era do sexo feminino (52% aos 22 anos e 56,5% aos 30 anos) e majoritariamente de cor da pele branca. Aos 22 anos, cerca de 41% dos participantes apresentavam entre 9 e 11 anos de escolaridade e, as maiores proporções dos quintis de índice de bens foram observadas nos quintis mais pobres para as mulheres e nos quintis mais ricos nos homens. Aproximadamente, 39% dos participantes tiveram peso ao nascer entre 3.000 e 3.499 gramas e 35% apresentaram história familiar de asma. Em torno de 32% dos participantes foram expostos ao tabagismo materno durante a gestação e 45% ao tabagismo dos pais no acompanhamento dos 11 anos. As proporções de fumantes aumentaram gradativamente dos 15 aos 22 anos de idade, sendo 20,7% nos homens vs 14% nas mulheres, aos 22 anos ($p < 0,001$). Ademais, os homens apresentaram maiores proporções de atividade física ≥ 150 minutos/semana dos 11 aos 22 anos ($p < 0,001$) e, as mulheres, uma maior proporção de uso de corticoides aos 22 anos ($p < 0,001$). As médias de peso aumentaram entre os acompanhamentos dos 22 e 30 anos ($p < 0,001$) e estatura média permaneceu similar, em ambos os sexos. As médias de VEF₁ aos 22 e 30 anos foram aproximadamente 4,1 L e 3,0 L nos homens e mulheres, respectivamente, aos 22 anos ($p < 0,001$); os valores da CVF também foram maiores no sexo masculino em comparação ao feminino, em ambas idades. Em contrapartida, a relação VEF₁/CVF reduziu entre os acompanhamentos e foi maior nas mulheres do que nos homens.

Os critérios de qualidade conforme diretrizes da ATS/ERS foram atingidos por 93,1% e 94,5% dos participantes nos exames espirométricos, aos 22 e 30 anos, respectivamente.

A Figura 1, e as Tabelas suplementares 2 e 4, mostram as variáveis de função pulmonar aos 22 e 30 anos de acordo com as trajetórias de sibilância dos 4 aos 22 anos de idade, estratificadas por sexo. Ao observarmos as médias de VEF₁ (Figura 1A), verificamos que, para ambos sexos e idades, as médias de VEF₁ foram menores em todas trajetórias de exposição à sibilância quando comparadas à trajetória sem/infrequente sibilância; cabe destacar que, para a trajetória de sibilância persistente observou-se os menores valores médios de VEF₁, sendo aos 22 anos, nas mulheres, 2,85 L (IC95%: 2,78;2,94) e, aos 30 anos, 2,77 L (IC95%: 2,65;2,88); já para

os homens, aos 22 anos, foi 3,82 L (IC95%: 3,69;3,94) e, aos 30 anos, 3,72 L (IC95%: 3,54;3,90) (Tabela suplementar 2 e 4).

Na figura 1B, ao analisar as médias de CVF de acordo com as trajetórias de sibilância, para o sexo feminino, aos 22 anos, observou-se as menores médias na trajetória de sibilância persistente comparado à trajetória sem ou infrequente sibilância [3,47 L (IC95%: 3,37;3,56) vs 3,54 L (IC95%: 3,52;3,56) nas mulheres sem/infrequente sibilância, $p=0,003$] (Tabela suplementar 2); aos 30 anos, a menor média de CVF foi observada naquelas mulheres com trajetória de sibilância de início tardio [3,49 L (IC95%: 3,40;3,57) vs 3,66 L (IC95%: 3,63;3,70) nas mulheres sem/infrequente sibilância, $p=0,008$] (Tabela suplementar 4). Para o sexo masculino, não se observou diferença estatisticamente significativa para as médias de CVF e qualquer uma das trajetórias.

Ao verificar as médias da relação entre VEF_1/CVF de acordo com as trajetórias de sibilância (Figura 1C), observamos, para ambos os sexos, que aqueles participantes pertencentes às trajetórias de sibilância de início tardio, sibilância transitória precoce e sibilância persistente apresentaram menores médias da relação entre VEF_1/CVF em comparação à trajetória sem/infrequente sibilância, tanto aos 22 anos ($p<0,001$) como aos 30 anos ($p<0,001$). Sendo que, os menores valores médios foram observados nas trajetórias de sibilância persistente aos 22 anos [homens: 79,4 pp (IC95%:77,9;80,9); e, mulheres: 82,1 pp (IC95%: 80,9;83,4)] (Tabela Suplementar 2) e, sibilância de início tardio aos 30 anos [homens: 77,6 pp (IC95%: 76,2;79,1); e, mulheres: 81,0 pp (IC95%: 79,8;82,2)] (Tabela Suplementar 4).

A Figura 2, e as Tabelas suplementares 3 e 5, mostram as variáveis de função pulmonar aos 22 e 30 anos de acordo com as trajetórias de obesidade dos 4 aos 22 anos de idade, estratificadas por sexo. Não houve significância estatística para a relação de todos parâmetros pulmonares com as diversas trajetórias de obesidade, em ambos os sexos e idades. Contudo, apenas nas mulheres e aos 22 anos, observamos que a trajetória de rápido aumento de obesidade durante a adolescência apresentou menores médias de VEF_1 [2,92 L (IC95%: 2,85;2,99) vs 3,02 L (IC95%: 3,00;3,04) nas mulheres nunca obesas] e de CVF [3,39 L (IC95%: 3,31;3,47) vs 3,54 L (IC95%: 3,51;3,57) nas mulheres nunca obesas] (Tabela suplementar 3), sem significância estatística, embora os valores não apresentem sobreposição do intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

Neste estudo, descrevemos a função pulmonar (VEF_1 , CFV e VEF_1/CVF) aos 22 e 30 anos de idade de acordo com as trajetórias de sibilância e obesidade durante a infância até o início da vida adulta, nos participantes de uma coorte de nascimentos do sul do Brasil. Em geral, observamos que as médias de função pulmonar na idade adulta diferem de acordo com os grupos trajetórias de sibilância.

Koefoed e colaboradores (2021), em uma revisão sistemática da literatura sobre a relação entre alterações respiratórias e função pulmonar no início da idade adulta, mencionaram que estar exposto à presença de sibilância ao longo da vida poderia reduzir os níveis de função pulmonar (KOEFOED et al., 2021). Ao examinar a relação entre as trajetórias de sibilância e as médias de função pulmonar em nosso estudo, observamos que as médias de VEF_1 , CVF e da relação entre VEF_1/CVF foram menores nos participantes que pertenciam aos grupos de trajetórias com presença de sibilância em algum momento entre os 4 e 22 anos, especialmente se essa sibilância persistiu ao longo da infância, adolescência e início da vida adulta. Corroborando com os achados de nossas análises, os estudos de Sears e colaboradores (2003) e Belgrave e colaboradores (2018), realizados com dados de três coortes de nascimentos de base populacional (Dunedin, MAAS e ALSPAC), em contextos socioculturais e econômicos diferentes e, com períodos de acompanhamentos da infância até o início da idade adulta, também observaram que níveis menores de VEF_1 na idade adulta estiveram relacionados à sibilância persistente durante a infância e adolescência (SEARS et al., 2003; BELGRAVE et al., 2018).

Alguns mecanismos potenciais descritos na literatura sobre a relação entre sibilância e função pulmonar podem envolver as anormalidades no desenvolvimento pulmonar e as inflamações contínuas das vias aéreas. Essas hipóteses levam em consideração que, o desenvolvimento pulmonar é um processo contínuo que se estende até o início da vida adulta, quando a função pulmonar atinge seus valores máximos, assim, a persistência de sintomas respiratórios durante a infância e adolescência poderiam potencializar os mecanismos de plausibilidade biológica e contribuir para uma perda mais significativa da função pulmonar (DUIJTS et al., 2016; KURUKULAARATCHY et al., 2003). Ademais, algumas hipóteses também apontam

para os mecanismos relacionados à atividade física reduzida (RITZ et al., 2010) e uso contínuo de medicação para controle da asma (SCHWARZER et al., 2004).

Na outra direção, Molani e Rafráf (2021), investigaram, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a relação entre a obesidade e função pulmonar em adultos saudáveis, e observaram que ser classificado como obeso poderia implicar em alterações da função pulmonar quando comparados a adultos não obesos (MOLANI, RAFRAF, 2021). Nossos resultados não mostraram relação estatisticamente significativa entre as trajetórias de obesidade durante a infância até o início da vida adulta e diferenças nas médias das variáveis de função pulmonar aos 22 e 30 anos. Entretanto, não podemos descartar a possibilidade de que mulheres com trajetória de rápido aumento de obesidade durante a adolescência podem apresentar menores médias de função pulmonar no início da vida adulta.

A literatura menciona alguns mecanismos relacionados à obesidade como possíveis responsáveis pelo comprometimento da função pulmonar. Dentre eles, o acúmulo excessivo de gordura na região tóraco-abdominal, ocasionando uma restrição da expansão da parede torácica e da contração do músculo diafragma (MAFORT et al., 2016). Ainda, uma possível inflamação sistêmica desencadeada pelo tecido adiposo, dado que, o tecido adiposo visceral é uma fonte de várias citocinas pró-inflamatórias, como a leptina, a proteína C reativa (PCR), o fator de necrose tumoral- α e a interleucina-6, que poderiam reduzir a função pulmonar (MANCUSO, 2010).

Por fim, este estudo pode apresentar algumas limitações. As trajetórias de sibilância e obesidade foram construídas com base em autorrelato de sibilância e cálculo do IMC. É possível que o relato de sibilância nos últimos 12 meses esteja sujeito a viés de informação; no entanto, a subestimação consequente não teria um efeito substancial na definição dos grupos de trajetórias e nas médias de função pulmonar. Além disso, o IMC pode não ser o melhor método para classificar um indivíduo como obeso, pois não distingue massa gorda e massa magra corporal. Contudo, as duas medidas são comumente utilizadas em estudos observacionais de base populacional. Outro ponto a ser destacado é que os presentes achados aos 30 anos não representam as conclusões finais, pois metade da amostra ainda não foi avaliada. Isto implica em um menor poder estatístico para qualquer análise aos 30 anos. Por outro lado, cabe destacar dois pontos fortes deste estudo, sendo eles, a

possibilidade de um acompanhamento longitudinal de 30 anos com uma amostra de base populacional, o que provavelmente garantirá a representatividade da população em geral (assim que o estudo for concluído), e o rigoroso controle de qualidade dos testes de espirometria.

CONCLUSÃO

Trajetórias de sibilância resultaram em menores valores de VEF₁, CVF e relação entre VEF₁/CVF no início da vida adulta, de modo que, as médias mais baixas podem estar relacionadas à exposição à sibilância persistente desde a infância até o início da vida adulta. Ademais, apesar da falta de significância estatística, foi observado uma tendência de que as trajetórias de obesidade tenham uma relação com os parâmetros de função pulmonar no início da vida adulta, principalmente ao verificar as trajetórias de rápido aumento de obesidade durante a adolescência. Esses resultados destacam a importância de considerar a relação da sibilância e obesidade na função pulmonar da população, especialmente durante infância e adolescência.

REFERÊNCIAS

- APOVIAN, C.M. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. **Am J Manag Care**, v. 22, Suppl 7, p. s176-85, 2016.
- ASHER, M.I.; WEILAND, S.K. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. **Clin Exp Allergy**, v. 28, n. 5, p. 52-66, 1998.
- AYVAS, G.; ÇIMEN, A.R. Methods for body composition analysis in adults. **The Open Obesity J**. n. 3, p. 63–9, 2011.
- BELGRAVE, D.C.M.; GRANELL, R.; TURNER, S.W., et al. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. **Lancet Respir Med**, v. 6, n. 7, p. 526-534, 2018. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30099-7.
- DAI, H.; ALSALHE, T.A.; CHALGHAF, N., et al. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990–2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study. **PLoS Med**, v.17, 2020.
- DUIJTS, L.; GRANELL, R.; STERNE, J.A., et al. Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. **Eur Respir J**, v. 47, p. 510e9, 2016.
- FLETCHER, C.; PETO, R. The natural history of chronic airflow obstruction. **Br Med J**, v.1, n.6077, p. 1645- 648, 1977.
- GONCALVES, H.; ASSUNCAO, M.C.; WEHRMEISTER, F.C., et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. **Int J Epidemiol**, v. 43, n. 4, p.1082–8, 2014. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu077>.
- GONCALVES, H.; WEHRMEISTER, F.C.; ASSUNCAO, M.C., et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. **Int J Epidemiol**. v. 47, n. 5, p.1389-1390e, 2018. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx249>.
- KOEFOED, H. J. L.; ZWITSERLOOT, A. M.; VONK, J. M., et al. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: A systematic literature review. **Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, v. 32, n. 6, p. 1238–1254, 2021. <https://doi.org/10.1111/pai.13516>
- KURUKULAARATCHY, R.; FENN, M.; WATERHOUSE, L., et al. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. **Clin Exp Allergy**, v. 33, p. 573e8, 2003.
- LITTLETON, S.W. Impact of obesity on respiratory function. **Respirology**, v. 17, n. 1, p.43–9, 2012.

MAFORT, T. T.; RUFINO, R.; COSTA, C. H., et al. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function.

Multidisciplinary respiratory medicine, v.11, n. 28, 2016.

<https://doi.org/10.1186/s40248-016-0066-z>

MANCUSO P. Obesity and lung inflammation. **Journal of applied physiology**, v. 108, n. 3, p. 722–8, 2010.

MCGEACHIE, M.J.; YATES, K.P.; ZHOU, X., et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. **N Engl J Med**, v. 374, n. 19, p. 1842-1852, 2016.

MILLER, M.R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V., et al. Standardisation of spirometry. **Eur Respir J**, v. 26, n. 2, p. 319-38, 2005.

MOLANI, G. R.; RAFRAF, M. Association between abdominal obesity and pulmonary function in apparently healthy adults: A systematic review. **Obesity research & clinical practice**, v. 15, n. 5, p. 415–424, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.06.011>

RITZ, T.; ROSENFELD, D.; STEPTOE, A. Physical activity, lung function, and shortness of breath in the daily life of individuals with asthma. **Chest**, v. 138, n. 4, p. 913-8, 2010. <https://doi.org/10.1378/chest.08-3073>.

SCHWARZER, G.; BASSLER, D.; MITRA, A., et al. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. **Cochrane Database Syst Rev**. n. 1, p. CD001384, 2004. <https://doi.org/10.1002/14651858>.

SEARS, M.R.; GREENE, J.M.; WILLAN, A.R., et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. **N Engl J Med**, v. 349, n. 15, p. 1414-1422, 2003.

SOLE, D.; VANNA, A.T.; YAMADA, E., et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. **J Invest Allergol Clin Immunol**, v. 8, n. 6, p. 376–382, 1998.

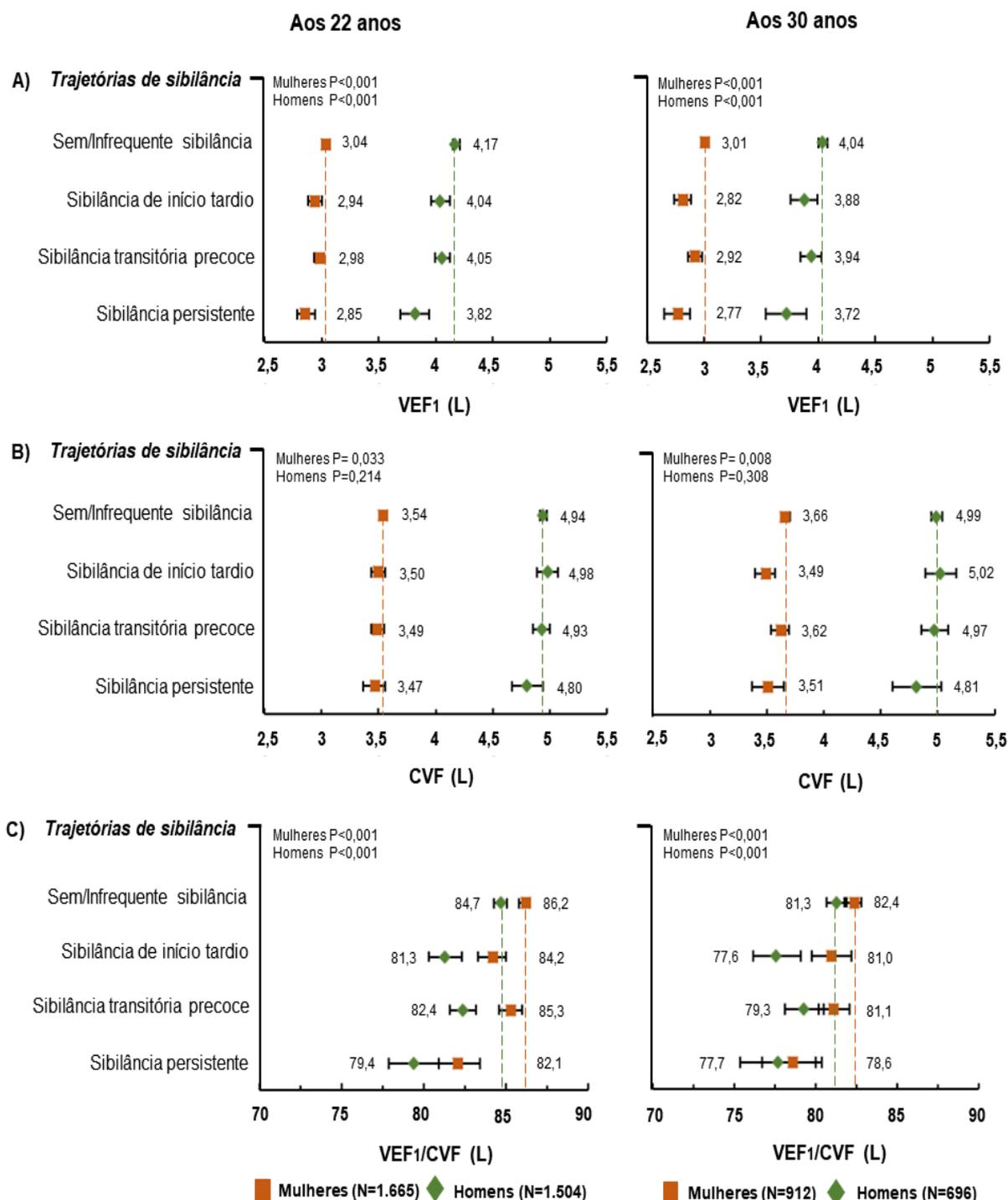
WEI, Y.F.; WU, H.D.; YEN, P.D., et al. The impact of metabolic parameters on the change of pulmonary function in obese patients. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v, 10, n. 1, p. 23–8, 2014.

Tabela 1. Características dos participantes incluídos nas análises de acordo com variáveis sociodemográficas, socioeconômicas, comportamentais e de saúde. Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

	Acompanhamento dos 22 anos			Acompanhamento dos 30 anos		
	Homens (N= 1.595)	Mulheres (N= 1.728)	P valor	Homens (N= 725)	Mulheres (N= 942)	P valor
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Cor da pele			0,940			0,955
Branca	956 (63,6)	1.042 (63,0)		444 (63,8)	582 (63,8)	
Preta	226 (15,0)	253 (15,3)		107 (15,4)	136 (14,9)	
Outra	322 (21,4)	360 (21,7)		145 (20,8)	194 (21,3)	
Escolaridade aos 22 anos (anos)			<0,001			<0,001
0 - 4	53 (3,3)	27 (1,5)		11 (1,5)	10 (1,1)	
5 - 8	523 (32,9)	362 (21,0)		220 (30,4)	179 (19,0)	
9 - 11	640 (40,3)	726 (42,0)		311 (43,0)	399 (42,4)	
≥ 12	374 (23,5)	613 (35,5)		181 (25,1)	354 (37,5)	
Índice de bens aos 22 anos (quintis)			<0,001			<0,001
1° (mais pobre)	258 (16,2)	403 (23,3)		109 (15,1)	204 (21,7)	
2°	289 (18,1)	360 (20,9)		126 (17,4)	188 (20,0)	
3°	323 (20,3)	345 (20,0)		148 (20,4)	190 (20,2)	
4°	362 (22,7)	313 (18,1)		162 (22,4)	176 (18,7)	
5° (mais rico)	362 (22,7)	305 (17,7)		179 (24,7)	182 (19,4)	
Peso ao nascer (gramas)			<0,001			<0,001
< 2500	114 (7,2)	193 (11,2)		41 (5,7)	115 (12,2)	
2500 - 2999	371 (23,3)	498 (28,8)		176 (24,3)	262 (27,8)	
3000 - 3499	645 (40,4)	671 (38,9)		284 (39,1)	361 (38,4)	
≥ 3500	464 (29,1)	365 (21,3)		224 (30,9)	203 (21,6)	
História familiar de asma	539 (35,7)	568 (35,0)	0,682	248 (35,5)	303 (34,0)	0,537
Tabagismo materno durante a gestação	508 (31,9)	576 (33,3)	0,362	237 (32,7)	304 (32,3)	0,362
Tabagismo parental aos 11 anos	693 (45,4)	769 (46,5)	0,612	322 (45,8)	401 (44,2)	0,714
Tabagismo						
Aos 15 anos	64 (4,3)	108 (6,6)	0,005	31 (4,5)	57 (6,3)	0,120
Aos 18 anos	218 (14,4)	195 (12,1)	0,062	88 (12,3)	88 (9,8)	0,080
Aos 22 anos	330 (20,7)	242 (14,0)	<0,001	121 (16,7)	114 (12,1)	0,008
Atividade física (≥ 150 min/semana)						
Aos 11 anos	879 (58,9)	618 (38,8)	<0,001	395 (57,6)	319 (36,2)	<0,001
Aos 15 anos	972 (64,6)	575 (34,7)	<0,001	450 (64,7)	304 (33,3)	<0,001
Aos 18 anos	1.323 (87,5)	1.121 (69,8)	<0,001	610 (87,4)	633 (70,7)	<0,001
Aos 22 anos	1.192 (74,7)	1.006 (58,2)	<0,001	541 (74,6)	547 (58,1)	<0,001
Uso de corticoides aos 22 anos	114 (7,6)	259 (15,9)	<0,001	49 (7,2)	140 (15,7)	<0,001
Variáveis antropométricas e de função pulmonar	Média (DP)	Média (DP)	P valor	Média (DP)	Média (DP)	P valor
Peso (kg)	76,3 (16,0)	66,3 (15,4)	<0,001	84,7 (19,2)	73,8 (17,6)	<0,001
Altura (cm)	174,4 (7,1)	161,2 (6,5)	<0,001	174,6 (7,2)	161,2 (6,3)	<0,001
VEF₁ (litros)	4,1 (0,6)	3,0 (0,4)	<0,001	4,0 (0,6)	2,9 (0,4)	<0,001
CVF (litros)	4,9 (0,7)	3,5 (0,5)	<0,001	5,0 (0,8)	3,6 (0,5)	<0,001
VEF₁/CVF (pontos percentuais)	83,9 (6,5)	85,6 (5,9)	<0,001	80,5 (6,3)	81,9 (6,0)	<0,001

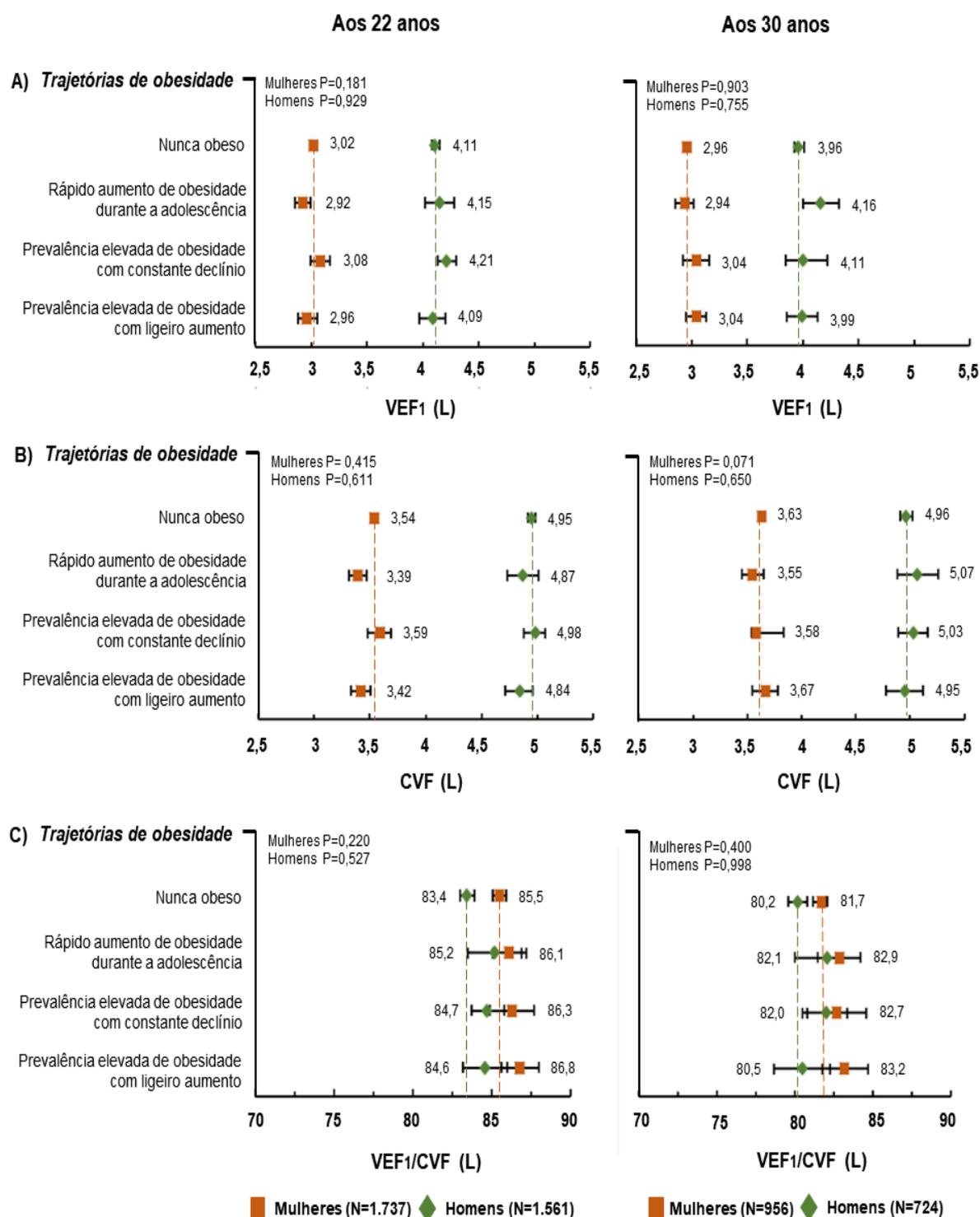
Amostras incluídas nas análises: 22 anos (participantes que realizaram a espirometria no acompanhamento aos 22 anos e que tinham informações para as trajetórias de sibilância e obesidade) e 30 anos (participantes que realizaram espirometria no acompanhamento aos 30 anos e que tinham informações para as trajetórias de sibilância e obesidade); VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; Nível de significância de 5%; P valor dado pelo teste de Qui-quadrado de Pearson ou Qui-quadrado de tendência linear para variáveis categóricas e teste T para variáveis contínuas.

Figura 1. Função pulmonar aos 22 e 30 anos de acordo com as trajetórias de sibilância dos 4 aos 22 anos de idade. Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.



VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Nível de significância de 5%; P valor dado pelo teste de Wald; Ajuste aos 22 anos: ajustado para peso e altura (mensurados no acompanhamento dos 22 anos) e cor da pele; Ajuste aos 30 anos: ajustado para peso e altura (mensurados no acompanhamento dos 30 anos) e cor da pele.

Figura 2. Função pulmonar aos 22 e 30 anos de acordo com as trajetórias de obesidade dos 4 aos 22 anos de idade. Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.



VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Nível de significância de 5%; P valor dado pelo teste de Wald; Ajuste aos 22 anos: ajustado para peso e altura (mensurados no acompanhamento dos 22 anos) e cor da pele; Ajuste aos 30 anos: ajustado para peso e altura (mensurados no acompanhamento dos 30 anos) e cor da pele.

Tabela Suplementar 1. Distribuição das características de linha de base da coorte original e das amostras incluídas nas análises. Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

	Amostras incluídas nas análises				
	Coorte original (N= 5.249)	22 anos (N= 3.323)		30 anos (N= 1.667)	
		% (IC95%)	% (IC95%)	P valor	% (IC95%)
Sexo			0,149		<0,001
Masculino	49,6 (48,2;51,0)	48,0 (46,3;49,7)		43,5 (41,1;45,9)	
Feminino	50,4 (49,0;51,7)	52,0 (50,3;53,7)		56,5 (54,1;58,9)	
Peso ao nascer (gramas)			0,440		0,647
<2500	10,3 (9,5;11,1)	9,2 (8,3;10,3)		9,4 (8,1;10,9)	
2500 a 2999	26,4 (25,2;27,6)	26,2 (24,7;27,7)		26,3 (24,2;28,5)	
3000 a 3499	38,8 (37,5;40,1)	39,6 (38,0;41,3)		38,7 (36,4;41,1)	
≥ 3500	24,5 (23,4;25,7)	25,0 (23,5;26,5)		25,6 (23,6;27,8)	
Idade gestacional (semanas)			0,499		0,891
≤36	11,5 (10,6;12,4)	10,6 (9,6;11,8)		11,4 (9,8;13,1)	
37 a 38	20,0 (18,9;21,2)	20,0 (18,6;21,4)		19,5 (17,6;21,6)	
≥39	68,5 (67,1;69,8)	69,4 (67,7;71,0)		69,1 (66,7;71,4)	
Escolaridade materna (anos)			0,207		0,046
0 a 4	28,0 (26,8;29,2)	26,4 (25,0;27,0)		25,1 (23,1;27,3)	
5 a 8	46,2 (44,9;47,6)	47,3 (45,6;49,0)		47,0 (44,5;49,3)	
9 ou mais	25,8 (24,6;26,9)	26,3 (24,8;27,8)		27,9 (25,8;30,1)	
Tabagismo materno na gestação			0,468		0,485
Não	66,6 (65,3;67,9)	67,4 (65,8;69,0)		67,5 (65,3;69,8)	
Sim	33,4 (32,1;34,7)	32,6 (31,0;34,2)		32,5 (30,2;34,7)	
Renda Familiar (salários mínimos)			0,618		0,512
≤ 1	18,8 (17,8;19,9)	17,9 (16,6;19,3)		17,0 (15,3;18,9)	
1.1 a 3	41,8 (40,5;43,2)	41,7 (40,0;43,4)		41,9 (39,5;44,3)	
3.1 a 6	23,5 (22,3;24,6)	24,8 (23,3;26,3)		24,2 (22,2;26,3)	
6.1 a 10	8,4 (7,7;9,2)	8,4 (7,4;9,3)		8,8 (7,6;10,3)	
≥ 10	7,5 (6,8;8,2)	7,2 (6,4;8,2)		8,1 (6,8;9,5)	

Amostras incluídas nas análises: 22 anos (participantes que realizaram a espirometria no acompanhamento aos 22 anos e que tinham informações para as trajetórias de sibilância e obesidade) e 30 anos (participantes que realizaram espirometria no acompanhamento aos 30 anos e que tinham informações para as trajetórias de sibilância e obesidade); Nível de significância de 5%; P valor dado pelo teste de Qui-quadrado de Pearson com nível de significância de 5% - comparação entre coorte original e amostra.

Tabela Suplementar 2. Função pulmonar aos 22 anos de acordo com as trajetórias de sibilância dos 4 aos 22 anos.

	Função pulmonar aos 22 anos					
	Homens (N= 1.504)			Mulheres (N= 1.655)		
	VEF ₁ (L)	CVF (L)	VEF ₁ /CVF (pp)	VEF ₁ (L)	CVF (L)	VEF ₁ /CVF (pp)
	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)
Trajетórias de sibilância dos 4 aos 22 anos	<i>P</i> <0,001	<i>P</i> =0,214	<i>P</i> <0,001	<i>P</i> <0,001	<i>P</i> =0,033	<i>P</i> <0,001
Sem/infrequente sibilância	4,17 (4,15;4,21)	4,94 (4,91;4,97)	84,7 (84,3;85,1)	3,04 (3,02;3,06)	3,54 (3,52;3,56)	86,2 (85,8;86,5)
Sibilância de início tardio	4,04 (3,96;4,12)	4,98 (4,89;5,07)	81,3 (80,3;82,3)	2,94 (2,88;3,00)	3,50 (3,44;3,56)	84,2 (83,3;85,0)
Sibilância transitória precoce	4,05 (3,99;4,12)	4,93 (4,85;5,00)	82,4 (81,6;83,2)	2,98 (2,93;3,02)	3,49 (3,44;3,54)	85,3 (84,6;86,0)
Sibilância persistente	3,82 (3,69;3,94)	4,80 (4,67;4,94)	79,4 (77,9;80,9)	2,85 (2,78;2,94)	3,47 (3,37;3,56)	82,1 (80,9;83,4)

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Nível de significância de 5%; P valor dado pelo teste de Wald; Ajustado para: peso e altura (mensurados no acompanhamento dos 22 anos) e cor da pele.

Tabela Suplementar 3. Função pulmonar aos 22 anos de acordo com as trajetórias de obesidade dos 4 aos 22 anos.

	Função pulmonar aos 22 anos					
	Homens (N= 1.561)			Mulheres (N= 1.737)		
	VEF ₁ (L)	CVF (L)	VEF ₁ /CVF (pp)	VEF ₁ (L)	CVF (L)	VEF ₁ /CVF (pp)
	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)
Trajетórias de obesidade dos 4 aos 22 anos	<i>P</i> =0,929	<i>P</i> =0,611	<i>P</i> =0,527	<i>P</i> =0,181	<i>P</i> =0,415	<i>P</i> =0,220
Nunca obeso	4,11 (4,08;4,15)	4,95 (4,91;4,98)	83,4 (83,0;83,9)	3,02 (3,00;3,04)	3,54 (3,51;3,57)	85,5 (85,1;85,9)
Rápido aumento de obesidade durante a adolescência	4,15 (4,02;4,28)	4,87 (4,73;5,01)	85,2 (83,5;86,9)	2,92 (2,85;2,99)	3,39 (3,31;3,47)	86,1 (85,1;87,2)
Prevalência elevada de obesidade com constante declínio	4,21 (4,13;4,30)	4,98 (4,88;5,07)	84,7 (83,7;85,8)	3,08 (2,99;3,17)	3,59 (3,48;3,69)	86,3 (84,9;87,7)
Prevalência elevada de obesidade com ligeiro aumento	4,09 (3,97;4,20)	4,84 (4,71;4,96)	84,6 (83,2;86,0)	2,96 (2,88;3,05)	3,42 (3,33;3,51)	86,8 (85,6;88,0)

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Nível de significância de 5%; P valor dado pelo teste de Wald; Ajustado para: peso e altura (mensurados no acompanhamento dos 22 anos) e cor da pele.

Tabela Suplementar 4. Função pulmonar aos 30 anos de acordo com as trajetórias de sibilância dos 4 aos 22 anos.

	Função pulmonar aos 30 anos					
	Homens (N= 696)			Mulheres (N= 912)		
	VEF ₁ (L)	CVF (L)	VEF ₁ /CVF (pp)	VEF ₁ (L)	CVF (L)	VEF ₁ /CVF (pp)
	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)
Trajetoárias de sibilância dos 4 aos 22 anos	<i>P</i> <0,001	<i>P</i> =0,348	<i>P</i> <0,001	<i>P</i> <0,001	<i>P</i> =0,008	<i>P</i> <0,001
Sem/infrequente sibilância	4,04 (4,00;4,08)	4,99 (4,94;5,04)	81,3 (80,7;81,8)	3,01 (2,98;3,04)	3,66 (3,63;3,70)	82,4 (81,9;82,8)
Sibilância de início tardio	3,88 (3,76;3,99)	5,02 (4,89;5,16)	77,6 (76,2;79,1)	2,82 (2,74;2,89)	3,49 (3,40;3,57)	81,0 (79,8;82,2)
Sibilância transitória precoce	3,94 (3,84;4,03)	4,97 (4,86;5,09)	79,3 (78,1;80,5)	2,92 (2,86;2,98)	3,62 (3,54;3,69)	81,1 (80,2;82,1)
Sibilância persistente	3,72 (3,54;3,90)	4,81 (4,60;5,03)	77,7 (75,4;80,0)	2,77 (2,65;2,88)	3,51 (3,37;3,65)	78,6 (76,7;80,4)

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Nível de significância de 5%; P valor dado pelo teste de Wald; Ajustado para: peso e altura (mensurados no acompanhamento dos 30 anos) e cor da pele.

Tabela Suplementar 5. Função pulmonar aos 30 anos de acordo com as trajetórias de obesidade dos 4 aos 22 anos.

	Função pulmonar aos 30 anos					
	Homens (N= 733)			Mulheres (N= 978)		
	VEF ₁ (L)	CVF (L)	VEF ₁ /CVF (pp)	VEF ₁ (L)	CVF (L)	VEF ₁ /CVF (pp)
	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)
Trajetoárias de obesidade dos 4 aos 22 anos	<i>P</i> =0,755	<i>P</i> =0,650	<i>P</i> =0,998	<i>P</i> =0,903	<i>P</i> =0,071	<i>P</i> =0,400
Nunca obeso	3,96 (3,92;4,01)	4,96 (4,91;5,02)	80,2 (79,6;80,8)	2,96 (2,93;2,99)	3,63 (3,60;3,66)	81,7 (81,2;82,1)
Rápido aumento de obesidade durante a adolescência	4,16 (4,00;4,32)	5,07 (4,88;5,26)	82,1 (80,0;84,2)	2,94 (2,85;3,02)	3,55 (3,45;3,65)	82,9 (81,5;84,2)
Prevalência elevada de obesidade com constante declínio	4,11 (4,00;4,22)	5,03 (4,89;5,16)	82,0 (80,5;83,4)	3,04 (2,92;3,16)	3,58 (3,54;3,83)	82,7 (80,8;84,6)
Prevalência elevada de obesidade com ligeiro aumento	3,99 (3,85;4,13)	4,95 (4,78;5,12)	80,5 (78,7;82,3)	3,04 (2,95;3,13)	3,67 (3,55;3,78)	83,2 (81,8;84,7)

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; Nível de significância de 5%; P valor dado pelo teste de Wald; Ajustado para: peso e altura (mensurados no acompanhamento dos 30 anos) e cor da pele.

Asma e obesidade: Qual a relação entre as duas doenças?

A asma é uma doença crônica caracterizada por uma inflamação nos pulmões e que pode gerar dificuldades para respirar. O sintoma respiratório mais comumente mencionado por pessoas que tem asma, é o chiado no peito. Já a obesidade é caracterizada por um peso corporal excessivo. A quantidade de pessoas com obesidade no mundo triplicou nos últimos 50 anos, tornando-se um problema de saúde pública global. Nas últimas décadas, pesquisas científicas vêm mostrando que pessoas que têm chiado no peito e que também são obesas, tendem a ter um pior controle das doenças, afetando a qualidade de vida e dificultando as atividades de vida diárias.

Assim, os pesquisadores Nicolás Weisshahn, Paula Duarte e Ana Menezes, vinculados ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, em colaboração também com outros pesquisadores da instituição, investigaram a relação entre o chiado no peito e a obesidade na população pelotense. Para responder à pergunta de pesquisa, foram utilizados dados coletados pela Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas, que é um estudo que acompanha a saúde de todos os pelotenses nascidos no ano de 1993, ao longo da vida.

Os resultados mostraram que há uma ligação entre ter chiado no peito e ser classificado com obesidade. Essa relação parece acontecer apenas nas mulheres. Os autores observaram que as mulheres que tinham chiado no peito tiveram mais chance de se tornarem obesas quando adultas e, essa chance aumentava se o chiado no peito persistisse desde a infância até a idade adulta. Do outro lado, aquelas mulheres que eram obesas também tiveram mais chance de vir a ter chiado no peito quando adultas, e essa chance aumentava se a obesidade também persistisse.

Além disso, foi investigado a relação entre o chiado no peito e obesidade e sua influência na capacidade dos pulmões. Observou-se que as pessoas que tiveram chiado no peito durante a infância até a vida adulta apresentaram piores capacidades dos pulmões quando adultas.

Existem diversos fatores que podem explicar a relação entre chiado no peito e obesidade, e também suas implicações na saúde dos pulmões. Sendo eles, alterações genéticas comuns às duas condições, o uso contínuo de remédios para asma, a não prática de atividade física, tabagismo, entre outros.

Por fim, os pesquisadores destacam que as descobertas deste estudo têm implicações significativas tanto para a prática clínica quanto para a saúde pública, pois

sugerem a necessidade de intervenções para reduzir essas condições de saúde e melhorar a qualidade de vida dessa população.

CONCLUSÃO

Esta tese teve como objetivo geral explorar a associação entre asma (mensurada por relato dos pais/responsáveis ou autorrelato de sibilância nos últimos 12 meses) e obesidade ($IMC > + 2$ desvios padrão ou $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$), utilizando dados da coorte de nascimentos de Pelotas de 1993, nos acompanhamentos desde a infância até o início da vida adulta (4 aos 30 anos de idade), com enfoque principal na bidirecionalidade da associação e nas trajetórias de sibilância e obesidade ao longo desse período.

Foram produzidos três artigos originais sobre a temática. Os principais achados desses artigos incluem:

→ Foram identificados quatro grupos de trajetórias de obesidade dos 4 aos 22 anos (nunca obeso; rápido aumento de obesidade durante a adolescência; prevalência elevada de obesidade com constante declínio; e, prevalência elevada de obesidade com ligeiro aumento);

→ Foram utilizados quatro grupos de trajetórias de sibilância dos 4 aos 22 anos já estabelecidos em publicações prévias (sem/infrequente sibilância; sibilância de início tardio; sibilância transitória precoce; sibilância persistente);

→ Observou-se uma associação bidirecional positiva entre sibilância e obesidade;

→ O sexo parece ser um modificador de efeito na associação bidirecional entre sibilância e obesidade, pois foram observadas associações significativas apenas para o sexo feminino;

→ Trajetória de prevalência elevada de obesidade com ligeiro aumento dos 4 aos 22 anos foi associada à sibilância aos 22 anos;

→ Ser classificado como obeso em dois dos três acompanhamentos realizados entre 11 e 18 anos, aumentou chance de desenvolver sibilância aos 22 anos;

→ Trajetórias de sibilância transitória precoce e sibilância persistente foram associadas à obesidade aos 22 anos;

→ Autorrelato de sibilância em dois dos três acompanhamentos realizados entre os 11 e 18 anos, aumentou a chance de ser classificado como obeso aos 22 anos;

→ Trajetórias com exposição a presença de sibilância resultaram em médias mais baixas de VEF₁, CVF e relação entre VEF₁/CVF aos 22 e 30 anos de idade;

Por fim, esses resultados reiteram a relação entre asma (sibilância) e obesidade e, mostram a sua influência sobre as condições de saúde da população. Além de, confirmar a hipótese do projeto, de que as duas condições apresentariam uma associação longitudinal positiva e possivelmente bidirecional. A partir desses achados, será possível intervenções tanto para a prática clínica quanto para a saúde pública. Novos estudos sobre sibilância/obesidade podem ter um enfoque em investigar possíveis mediadores da associação, delimitando efeitos diretos e indiretos, e sua relação com fatores como, níveis de atividade física, condição socioeconômica, tabagismo, entre outros. Ademais, investigar a relação da sibilância/obesidade com outras condições de saúde, além da função pulmonar, já investigada nesta tese.