

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia



Tese

**Multimorbidade, simultaneidade de fatores de risco à saúde e capital humano:
relações a partir da adolescência até a vida adulta**

Pedro Augusto Crespo da Silva

Pelotas, 2023

Pedro Augusto Crespo da Silva

**Multimorbidade, simultaneidade de fatores de risco à saúde e capital humano:
relações a partir da adolescência até a vida adulta**

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

Orientador: Fernando César Wehrmeister

Coorientador: Bruno Pereira Nunes

Pelotas, 2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S586m Silva, Pedro Augusto Crespo da

Multimorbidade, simultaneidade de fatores de risco à saúde e capital humano : relações a partir da adolescência até a vida adulta / Pedro Augusto Crespo da Silva ; Fernando César Wehrmeister, orientador ; Bruno Pereira Nunes, coorientador. — Pelotas, 2023.

292 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Epidemiologia. 2. Fatores de risco. 3. Multimorbidade. 4. Adolescentes. 5. Estudos de coorte. I. Wehrmeister, Fernando César, orient. II. Nunes, Bruno Pereira, coorient. III. Título.

CDD : 614.4

Pedro Augusto Crespo da Silva

Multimorbidade, simultaneidade de fatores de risco à saúde e capital humano:
relações a partir da adolescência até a vida adulta

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

Data da Defesa: 25 de maio de 2023

Banca examinadora:

Prof. Dr. Fernando César Wehrmeister (Orientador)

Doutor em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Inácio Crochemore Mohnsam da Silva

Doutor em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Profa. Dra. Helen Denise Gonçalves da Silva

Doutora em Antropologia Social pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Deborah Carvalho Malta

Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual de Campinas

Agradecimentos

O primeiro agradecimento e reconhecimento por este volume de tese ter sido concluído é para Deus. Seria inocência de minha parte não assumir sua real importância durante todo o processo, uma vez que os princípios norteadores da construção deste trabalho foram fundamentos no amor ensinado por seu Filho Jesus.

Por óbvio, o próximo agradecimento é para minha família. Minha mãe Ruth e meus irmãos Gustavo e Arthur, respectivamente meu Norte, meu braço direito e esquerdo. Foram longos anos na jornada acadêmica em que eles seguraram comigo. Especialmente a minha mãe e minha amiga, obrigado pelo dom da vida, pela sua humanidade e principalmente pela educação que me foi concedida. Sei que ela não permitirá jamais que este trabalho seja meu último estudo e que estará sempre me incentivando e me desafiando a seguir lutando por um país mais justo e melhor para todos! Obrigado família, do fundo do meu coração, obrigado principalmente por todo amor.

Agradeço também a família por parte de pai, nominalmente Jorge, Vanessa, Anna Luiza e Hillary Helena. Sou grato pelo amor e carinho de vocês! Durante esta jornada houveram sacrifícios que nos impossibilitaram de estarmos mais próximos do que gostaríamos, mas tenho certeza do amor incondicional que guia nossa relação.

Preciso agradecer aos pais e mães que a vida me deu. São pessoas e famílias que estiveram comigo, me ensinando e acolhendo, aceitando minhas falhas e meus defeitos, mas acima de tudo, dedicando-se para minha formação como ser humano. Agradeço ao meu dindo Marcos e minha dinda Rosário, a família Paniz, a família Waltzer e de forma especial aos meus pais de criação, Enilda e José Anadan.

Aos meus amigos de longa data, meu muito obrigado! Vocês foram fundamentais para seguir em frente e prosperar nesta etapa! Sou muito grato pela amizade e por todo apoio nesta jornada. Obrigado Vinicius S., Eduardo M., Anna R., Kauê P., Maurício P., Laís H., Douglas P., Igor H., Marcelo H., André K., Karen K., Victor O., Nicolas R., Thais A., Leonardo F., Luiza B., e Fábio D. Vocês fazem a minha vida muito melhor!

Quero deixar um registro especial ao meu amigo Fernando H. por toda paciência e carinho comigo, como ele mesmo sabe, “na angústia se faz irmão”, e essa jornada com toda certeza nos transformou em irmãos! Teu incentivo na prática me torna diariamente um ser humano melhor! Muito obrigado.

Agradeço também ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFPel, não apenas por ter sido o local onde fiz meu mestrado e posteriormente finalizo a etapa do doutoramento, mas por já logo após o meu nascimento me acompanhar através da Coorte de 1993. Com toda certeza este processo pesou muito na escolha por esta área tão linda que é a epidemiologia. Ainda com referência ao Centro de Pesquisas Epidemiológicas, agradeço aos professores pelos ensinamentos, aos servidores por todo carinho e presteza em me ajudar e me acolher tão bem e em especial, aos meus colegas, alguns destes que dividiram comigo os últimos seis anos da minha vida, sejam nos momentos de alegria ou nos de aflição. Estivemos juntos neste processo e preciso ser honesto e agradecer a amizade desenvolvida neste período.

É necessário agradecer a instituição que financiou toda minha Pós-Graduação, meu muito obrigado à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos ao longo destes anos de estudo.

Meus agradecimentos finais são para as duas pessoas que tornaram esse doutorado possível, o meu coorientador Bruno Nunes, um gênio da multimorbididade e um professor que com sua humildade conquista a todos e, por fim, ao meu orientador, amigo e em diversos momentos “pai” Fernando Wehrmeister. A ele o meu mais profundo sentimento de gratidão! Não foram apenas seis anos de orientação acadêmica, mas sim de orientações para a vida! Seu jeito simples e carinhoso tornou esse processo fluído e apaziguador. Hoje, além de orientado e orientador, professor e aluno, amigos, somos colegas epidemiologistas. Levarei para sempre seus ensinamentos e sua simplicidade como lições em minha vida! Muito, muito, muito obrigado!

“Combati o bom combate, acabei a carreira, guardei a fé”.

(2 Timóteo 4:7)

Resumo

CRESPPO, Pedro Augusto. **Multimorbidade, simultaneidade de fatores de risco à saúde e capital humano: relações a partir da adolescência até a vida adulta.**

Orientador: Fernando César Wehrmeister. 2023. 292 f. Tese (Doutor em Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

Nos anos 60 surgiram estudos sobre capital humano (CH), medido através de várias formas, que incluem, por exemplo, função executiva (FE), escolaridade e quociente de inteligência (QI). Investimentos nessas capacidades individuais poderiam levar a um melhor retorno em termos sociais e monetários. No componente saúde, o Brasil apresenta uma alta carga de doenças crônicas não transmissíveis, sendo importante o monitoramento da ocorrência de multimorbidade (duas ou mais doenças ao mesmo tempo) e da simultaneidade de fatores de risco à saúde (SFR) (dois ou mais fatores de risco ao mesmo tempo). A presente Tese foi baseada em dados da Coorte de Nascimento de Pelotas de 1993 nos acompanhamentos 11, 15, 18 e 22 anos. Primeiramente, foi realizado um estudo descritivo sobre a ocorrência de SFR e multimorbidade (Artigo 1). Foram investigados oito doenças e sete fatores de risco à saúde. Alergia foi a doença mais prevalente aos 11 e 15 anos. Excesso de comportamento sedentário foi o fator de risco mais prevalente aos 11, 15 e 18 anos de idade. A ocorrência de multimorbidade aumentou de 26,3%, aos 11 anos, para 44,4% aos 22 anos. Cerca de 70% da amostra, independentemente da idade, apresentou SFR. A presença de multimorbidade e SFR ao mesmo tempo aumentou de 19,7% para 35,4% dos 11 aos 22 anos, respectivamente. O segundo artigo buscou descobrir como que os fatores de risco e morbidades se aglomeram em cada idade avaliada. Foi realizada uma análise de redes, na qual as mesmas 15 condições de saúde avaliadas no Artigo 1 foram mensuradas. Foi observado no início da adolescência (11 anos) um forte padrão de correlação entre a tríade tabagismo, consumo de álcool e uso de drogas ilícitas. O tabagismo demonstra ser o fator de risco mais importante na rede, em todas as idades e ambos os sexos. Por fim, o Artigo 3 buscou identificar como que trajetórias de acúmulo de fatores de risco à saúde e de doenças estão associadas ao menor CH (FE, escolaridade e QI) no início da vida adulta (22 anos). A amostra analítica foi restrita a membros da coorte com informação completa para todas as cinco morbidades e seis fatores de risco nos quatro acompanhamentos (n=2441). Três trajetórias foram identificadas: “consistentemente baixo” e “consistentemente intermediário” para fatores de risco e morbidades; “aumento rápido e consistente” (apenas para fatores de risco) ou “aumento leve e consistente” (apenas para morbidades). A escolaridade incompleta (aos 22 anos) foi associada com a trajetória de fatores de risco, mesmo após os ajustes (RO= 1,85. IC95% 1,28; 2,67). Os três estudos indicam alta prevalência de SFR à saúde e multimorbidade no início da adolescência com impacto no CH no início da vida adulta. Gestores públicos devem considerar ações para reduzir ambas as condições nas primeiras fases da vida.

Palavras-chave: Capital humano; Fatores de risco; Multimorbidade; Adolescentes; Estudos de Coorte.

Abstract

CRESPO, Pedro Augusto. **Multimorbidity, simultaneity of health risk factors and human capital: relationships from adolescence to adulthood**. Advisor: Fernando César Wehrmeister. 2023. 292 f. Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2023.

In the 1960s, studies on human capital (HC) begun, which is measured through several ways, such as executive function (EF), education, and intelligence quotient (IQ). Investments in these individual capabilities would lead to good achievement in social and monetary terms. About health, the higher burden of non-communicable diseases (NCD) in Brazil makes it important the monitoring the occurrence of multimorbidity (two or more diseases at the same time) and simultaneous health risk factors (SRF). This thesis was based on data from the 1993 Pelotas Birth Cohort at 11, 15, 18, and 22 years of follow-up visits. First, a descriptive study on the occurrence study SRF and multimorbidity was carried out (manuscript 1). Eight diseases and seven health risk factors were investigated. Allergy was the most prevalent disease at 11 and 15 years old. Excessive sedentary behaviour was the most prevalent risk factor at 11, 15, and 18 years old. The occurrence of multimorbidity increased from 26.3%, at 11 years, to 44.4% at 22 years. About 70% of the sample, regardless of age, had SRF. The presence of multimorbidity and SRF, at the same time, increased from 19.7% to 35.4% from 11 to 22 years. The second manuscript was designed to understand, how risk factors and morbidities are grouped in each assessed age. A network analysis was performed, in which the same 15 health conditions assessed in manuscript 1 were investigated. In early adolescence (11 years), a strong correlation pattern was observed between smoking, alcohol consumption, and illicit drug use triad. Additionally, smoking is the most important risk factor in the network in all ages and sexes. Finally, manuscript 3 addressed how the trajectories of health risk factors and diseases are associated with HC (EF, schooling, and IQ) in early adulthood (22 years). The analytical sample was restricted to cohort members with complete information for all five morbidities and six risk factors at four follow-ups (n=2441). Three trajectories were identified: "consistently lower" and "consistently intermediate" for both risk factors and morbidities; and "fast and consistent increase" (for risk factors) or "slightly and consistent increase" (only for morbidities). The incomplete education (at 22 years) was associated with the trajectory of health risk factors, even after the adjustments (OR=1.85, 95% CI 1.28; 2.67). The three studies indicate a high prevalence of SRF and multimorbidity in early adolescence and how they are impacting HC in early adult life. Policy makers should consider actions to reduce both in early phases of life.

Keywords: Social capital; Risk behavior; Multimorbidity; Adolescence; Cohort studies

Lista de figuras

Figura 1. Número de publicações sobre multimorbidade, pubmed.	31
Figura 2. Fluxograma de artigos selecionados em cada etapa da busca 1	35
Figura 3. Fluxograma de artigos selecionados em cada etapa da busca 2.	36
Figura 4. Fluxograma de artigos selecionados em cada etapa da busca 3.	37
Figura 5. Fluxograma de artigos selecionados em cada etapa da busca 4.	45
Figura 6. Resumo dos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993.	58
Figura 7. Fluxo ideal dos equipamentos.	138
Figura 8. Acelerômetro <i>actigraph</i> – modelo <i>wgt3x-bt</i> .	139
Figura 9. Acelerômetros conectados para <i>download</i> dos dados.	139
Figura 10. Fluxograma de coleta e análise coorte de 2004 -15 anos.	143
Figura 11. Tempo médio (em horas) de permanência dos participantes na clínica, por semana, no acompanhamento dos 15 anos.	146
Figura 12. Panorama semanal do número de acompanhados aos 15 anos.	151

Lista de quadros

Quadro 1. Cálculo de poder associação entre multimorbidade capital humano.	64
Quadro 2. Cálculo de poder para associação entre multimorbidade capital humano	65
Quadro 3. Lista de morbidades e sintomas utilizadas para multimorbidade	70
Quadro 4. Resumo das principais morbidades e fatores de risco	73
Quadro 5. Lista de fatores de risco, por ano, utilizadas para a operacionalização de fatores de risco à saúde	76
Quadro 6. Resumo, por idade da coorte, das principais covariáveis utilizadas	80
Quadro 7. Spearman-brown prophecy de acordo com número de dias.	143

Lista de tabelas

Tabela 1. Descrição dos números referentes a cada acompanhamento realizado.	112
Tabela 2. Tempo médio gasto por estação na clínica do cpe.	147
Tabela 3. Descrição do número de entrevistas via telefone, realizadas com a mãe ou responsável.	158
Tabela 4. Entrevistas realizadas na clínica e por telefone com adolescentes	159
Tabela 5. Distribuição da equipe conforme a função	162

Lista de abreviaturas e siglas

AAMI	<i>Association for the Advancement of Medical Instrumentation</i>
ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
ALSPAC	<i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASSIST	<i>Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test</i>
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>
BHS	<i>British Hypertension Society</i>
BVS/LILACS	Biblioteca Virtual da Saúde/Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
BLSA	<i>Baltimore Longitudinal Study of Aging</i>
CANTAB	<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>
CESD-R	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COVID-19	<i>Corona Virus Disease</i>
CPE	Centro de Pesquisas Epidemiológicas
CEVS	Centro Estadual de Vigilância em Saúde
Conass	Conselho Nacional de Secretários da Saúde
CTSPC	<i>Parent-Child Conflict Tactics Scales</i>
DAWBA	<i>Development and Well-Being Assessment</i>
DCNT	Doença crônica não transmissível
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia

DI	Deficiência intelectual
DLCO	Difusão pulmonar de monóxido de carbono
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DXA	Absorciometria de dupla energia de raios-X
ECS	Excesso de comportamento sedentário
EDINBURGH	<i>Edinburgh Postnatal Depression Scale</i>
ELSA	<i>English Longitudinal Study of Aging</i>
FAPERGS	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul
GCSE	<i>General Certificate of Secondary Education</i>
GSHS	<i>Global School-based Student Health Survey</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
Lacen	Laboratório Central do Estado
MCTQ	Questionário de Cronotipo de Munique
Medline	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
OECD	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDA	<i>Personal Digital Assistant</i>
PeNSE	Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar
PPGEpi	Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia
PRONEX	<i>National Support Program for Centers of Excellence</i>
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
QI	Quociente de inteligência

REDCap	<i>Research Eletronic Data Capture</i>
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
Scielo	Biblioteca Eletrônica Científica Online
SDQ	<i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i>
SRQ	<i>Self-Reporting Questionnaire</i>
Stata	<i>StatCorp, College Station</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEA	Transtorno do espectro autista
TIS	Tempo insuficiente de sono
Twenty-07	<i>West of Scotland Twenty-07 cohort study</i>
UFPeI	Universidade Federal de Pelotas
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VOP	Velocidade da onda de pulso
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>

SUMÁRIO

I. Apresentação	15
II. Projeto de pesquisa	17
III. Modificações do projeto de pesquisa	100
IV. Relatório de trabalho de campo	98
V. Artigos	171
V.I. Artigo original 1	172
V.II. Artigo original 2	211
V.III. Artigo original 3	252
VI. Nota para imprensa	286
VII. Conclusão	289

I. Apresentação

Apresentação

Esta tese foi elaborada seguindo as normas do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas. De forma breve, este volume de tese está, sequencialmente, dividido nas seguintes seções:

- I. **Projeto de pesquisa** – Apresentado e defendido no dia 16 de novembro de 2020 para a banca avaliadora composta pela professora Dra. Helen Gonçalves e pelo professor Dr. Inácio Silva. Após as arguições, foram realizadas revisões no documento, incorporando as sugestões propostas pela banca.
- II. **Modificações do Projeto de Pesquisa** – Esta seção descreve em detalhes as modificações realizadas no projeto de pesquisa original devido a empecilhos observados durante o andamento da pesquisa.
- III. **Relatório de trabalho de campo** – Trata-se de um relatório desenvolvido como fruto do trabalho de campo realizado pelo discente entre os anos de 2019 e 2022, durante o acompanhamento de 15 anos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004. O trabalho de campo é parte obrigatória do processo de doutoramento para quem utiliza dados das Coortes de Pelotas em sua tese.
- IV. **Artigos propostos**
 - i. **Artigo original 1** – Artigo original com título “*Multimorbidity and simultaneity of health risk factors, from adolescence to early adulthood: 1993 Pelotas Birth Cohort*” publicado na revista *Preventive Medicine* (DOI: 10.1016/j.ypmed.2021.106932). Este estudo buscou investigar a ocorrência de multimorbidade e simultaneidade de fatores de risco à saúde aos 11, 15, 18 e 22 anos dos membros da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.
 - ii. **Artigo original 2** – Na sequência, o artigo intitulado “*Patterns of co-occurrence of risk factors and morbidities among adolescents and young adults from the 1993 Pelotas Birth Cohort: A network analyses approach*”, submetido para o *International Journal of Epidemiology*, foi desenvolvido para avaliar a relação entre doenças e fatores de risco em cada acompanhamento da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

- iii. **Artigo original 3** – O terceiro artigo original desta tese com título *“Increasing diseases and risk factors in adolescence are related to worse human capital: Longitudinal analyses among the 1993 Pelotas Birth Cohort members.”* buscou avaliar a associação longitudinal entre trajetórias de acúmulo de fatores de risco à saúde e de doenças aos 11, 15 e 18 e 22 anos com capital humano (Função executiva, Educação e Quociente de inteligência) aos 22 anos entre os membros da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.
- V. **Comunicado à Imprensa** – É apresentada uma nota à imprensa contendo os destaques da presente tese. Trata-se de um breve comunicativo em linguagem acessível, que deverá ser utilizada para divulgação à população geral.
- VI. **Conclusão** – É apresentada uma conclusão geral sobre a presente tese.

II. Projeto de pesquisa

Sumário

1.	Introdução	23
2	Revisão bibliográfica	28
2.1	Introdução	28
2.2	Capital humano	28
2.3	Multimorbidade	30
2.4	Multimorbidade e capital humano	34
2.4.1	Estratégia de busca	34
2.4.2	Principais achados	37
2.4.3	Conclusão da revisão	39
2.5	Simultaneidade de fatores de risco à saúde	40
2.6	Simultaneidade de fatores de risco à saúde e capital humano	44
3	Justificativa	47
4	Marco teórico	50
5	Objetivos	54
5.1	Objetivos gerais	54
5.2	Objetivos específicos	54
6	Hipóteses	55
7	Metodologia	55
7.1	Delineamento	55
7.2	População alvo	56
7.3	Critérios de inclusão	56
7.4	Critérios de exclusão	56
7.5	Metodologia da Coorte de Nascimentos de Pelotas/RS de 1993	56
7.5.1	Seleção e treinamento dos entrevistadores	58
7.5.2	Logística	59
7.5.3	Estudo pré-piloto e piloto	60
7.5.4	Coleta de dados	61
7.5.5	Controle de qualidade	62
7.6	Cálculo do tamanho da amostra	63

7.7 Instrumentos	65
7.8 Principais variáveis a serem coletadas	67
7.8.1 Capital humano	67
7.8.2 Multimorbidade	68
7.8.3 Fatores de risco	74
7.8.4 Covariáveis	80
8 Análise de dados	80
8.1 Artigo de revisão: Multimorbidade e fatores de risco à saúde, qual a relação com capital humano? Uma revisão sistemática.	80
8.2 Artigo original 1: Multimorbidade e fatores de risco à saúde da adolescência ao início da vida adulta: Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.	81
8.3 Artigo original 2: Relação entre multimorbidade, fatores de risco à saúde e capital humano ao longo do ciclo vital.	82
9 Aspectos éticos	82
10 Orçamento e financiamento	83
11 Cronograma	84
12 Divulgação dos resultados	84
Referências	85

Resumo

Capital humano é um conjunto de capacidades individuais e que agregam, no futuro, retornos tanto sociais quanto econômicos, sendo que a saúde do indivíduo pode impactar no capital humano. A ocorrência concomitante de múltiplas doenças em um mesmo indivíduo é um problema de saúde global, sendo observado cada vez mais cedo na população. A multimorbidade, ocorrência de pelo menos duas doenças crônicas ao mesmo tempo em um indivíduo, está associada com pior qualidade de vida, maior uso de serviços de saúde, e mortalidade. Fatores de risco como inatividade física, tabagismo e consumo de álcool são os maiores responsáveis pela alta carga de doenças crônicas, e consequentemente multimorbidade. É limitado o número de estudos longitudinais sobre multimorbidade, simultaneidade de fatores de risco e capital humano, principalmente entre jovens. Com estudos longitudinais, é possível estimar efeitos no longo prazo da multimorbidade e de fatores de risco sobre o capital humano, um referencial de crescimento econômico e social. As evidências iniciais sugerem que conforme aumenta o número de fatores de risco ao qual um indivíduo está exposto e a velocidade do acúmulo de doenças, piores são os indicadores de capital humano. Entretanto, ainda há uma carência de mais estudos sobre a temática. Com o presente projeto de tese, pretende-se avaliar a prevalência de multimorbidade e de simultaneidade de fatores de risco à saúde, bem como a associação entre a ocorrência destes na adolescência com capital humano no início da vida adulta. Para isso, serão avaliados fatores de risco à saúde e morbidades aos 11, 15, 18 e 22 anos e capital humano aos 22 anos, em diferentes variáveis, entre membros da Coorte de Nascidos Vivos de 1993 de Pelotas/RS. Desde o nascimento, os membros da coorte são periodicamente avaliados quanto a saúde física, mental, características sociais, demográficas entre outras. No acompanhamento mais recente (aos 22 anos) 3.810 indivíduos foram acompanhados. A presente tese pretende contribuir para o preenchimento de lacunas observadas na literatura científica e pode servir de base para intervenções em adolescentes, a fim de reduzir os impactos econômicos e sociais de múltiplas doenças e fatores de risco.

Artigos planejados

- **Artigo de revisão:** Multimorbidade e fatores de risco à saúde, qual a relação com capital humano? Uma revisão sistemática.
- **Artigo original 1:** Multimorbidade e fatores de risco à saúde da adolescência ao início da vida adulta: Coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas/RS.
- **Artigo original 2:** Relação entre multimorbidade, fatores de risco à saúde e capital humano ao longo do ciclo vital. Coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas/RS.

1. Introdução

Nos anos 60, na área da economia, surgiram os primeiros estudos relacionados ao capital humano. O principal interesse das pesquisas era demonstrar que investimentos em capacidades individuais, como educação, treinamentos no trabalho, cuidados médicos e busca por informação resultariam em aumento das habilidades, dos conhecimentos e da saúde, e, como consequência, retorno futuro em termos sociais e de ganhos monetários (BECKER, 1993). Capital humano pode ser definido como uma forma de capital acumulado pelos indivíduos (CURRIE, 2020). Pode ser formado por influências externas como, por exemplo, aumento da educação, saúde e informação, bem como por influências internas como habilidades individuais e criatividade (PEREPELKIN; PEREPELKIN; MOROZOVA, 2016). O retorno proveniente do capital humano vai além do financeiro, pois, além deste, observa-se retornos sociais, como por exemplo, nas questões familiares, na percepção de violência, no entendimento de leis e acesso à informação (BECKER, 1993; SEGAL et al., 2020). Portanto, capital humano refere-se a um conjunto de capacidades inerentes ao indivíduo (PEREPELKIN; PEREPELKIN; MOROZOVA, 2016) que, de alguma forma, retornam como crescimento social e econômico (BECKER, 1993; SEGAL et al., 2020).

Por sua relação íntima com o curso da vida, espera-se que o capital humano varie conforme os estágios da vida (KANE et al., 2018). Desde o nascimento existem fatores que modificam o capital humano, como por exemplo, nascer com peso adequado, bem como atingir o peso, comprimento e altura esperados em determinada idade, está positivamente associado com maior capital humano (HORTA et al., 2017). Outro exemplo é a desnutrição na infância, que está associada com menor escolaridade e menor capacidade de produzir riqueza quando adulto (VICTORA et al., 2008a). Desta forma, diversos fatores vivenciados ao longo do ciclo vital cooperam para a formação do capital humano.

Devido a sua multidimensionalidade e complexidade, algumas formas de mensuração do capital humano incluem métricas que avaliam desempenho escolar, capacidade cognitiva, quociente de inteligência, condição socioeconômica, ocupação

laboral entre outras (GRAJEDA et al., 2005; HORTA et al., 2017; SEGAL et al., 2020; WULCZYN; PAROLINI; HUHR, 2020; YILDIZ et al., 2020). Para este projeto de pesquisa, será considerado como capital humano a escolaridade, o quociente de inteligência e a função executiva.

Embora a saúde possa ser considerada uma dimensão de capital humano (BECKER, 1993), é plausível percebê-la como exposição para diversas outras dimensões. Existem duas teorias que postulam sobre essa relação complexa entre saúde e capital humano. A primeira, chamada de *Causa Social*, sugere que dificuldades sociais e econômicas levam a pior condição de saúde. A segunda, denominada de *Seleção de Saúde*, postula o oposto, ou seja, é a falta de saúde que leva a uma diminuição na força de trabalho, e por conseguinte, piores condições socioeconômicas (capital humano) (KANE et al., 2018). Entre adolescentes, observa-se a presença dos dois fenômenos ao mesmo tempo (KANE et al., 2018).

Existem mecanismos biológicos e comportamentais que suportam a teoria da *Seleção de Saúde*. Entre hipertensos observa-se piores condições de capital humano (ALOSCO et al., 2012b), possivelmente devido ao fluxo sanguíneo inadequado na região cerebral (WALDSTEIN, 2003). O cérebro também sofre consequências em nível micro e macro vascular em decorrência da diabetes melito (ALOSCO et al., 2012a). Em nível comportamental, asmáticos e pessoas com problemas de saúde mental apresentam maior absenteísmo (BLACKMAN; GURKA, 2007; DALSGAARD et al., 2020; LAWRENCE et al., 2019). Asmáticos também enfrentam problemas de sono, podendo implicar na concentração e memória, ou seja, em condições básicas para o desenvolvimento de um bom capital humano (VAN DER SCHANS et al., 2016).

No início do século XX o Brasil, iniciou o processo de transição demográfica, em que para além da redução nas taxas de natalidade, fecundidade e mortalidade, houve mudanças no modelo de ocorrência de doenças, passando de um modelo predominantemente infeccioso para um com maior carga de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (VASCONCELOS; GOMES, 2012). Este novo modelo de carga de doença tem sido amplamente debatido na literatura científica, inclusive, a ocorrência simultânea de morbididades (FORTIN et al., 2012; JOHNSTON et al., 2019; PATHIRANA; JACKSON, 2018; VIOLAN et al., 2014). Esta simultaneidade é chamada de multimorbidade, e definida por Akker e colegas (1996) como a coocorrência de doenças em uma mesma pessoa (VAN DEN AKKER; BUNTINX; KNOTTNERUS,

1996). Normalmente, é operacionalizada como ocorrência simultânea de duas ou mais morbidades ou, também, três ou mais morbidades, esta última principalmente em idosos (HARRISON et al., 2014; JOHNSTON et al., 2019; NGUYEN et al., 2019; VIOLAN et al., 2014).

A multimorbidade, definida por ≥ 2 doenças, afeta por volta de 40% da população geral em países de alta renda e 30% em países de baixa e média renda (NGUYEN et al., 2019). No Brasil, as estimativas utilizando dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam uma prevalência de 13,4% de multimorbidade, variando entre indivíduos mais novos (18-49 anos, 8,1%) e mais velhos (65 anos ou mais, 28%) (AFSHAR et al., 2015). Estima-se que no país cerca 22% e 10% dos indivíduos maiores de 18 anos têm pelo menos duas e três condições crônicas ao mesmo tempo, respectivamente. Esta proporção indicaria que aproximadamente 43 milhões de brasileiros adultos apresentam multimorbidade (NUNES et al., 2017).

O número de estudos que avaliam a multimorbidade entre crianças e adolescentes é limitado (FERRO et al., 2019). Entre adultos jovens (de 18 a 29 anos) das capitais brasileiras e do Distrito Federal a prevalência de multimorbidade é de aproximadamente 4%. Cabe ressaltar que foram consideradas morbidades e fatores de risco ao mesmo tempo e limitados a diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade (CHRISTOFOLETTI et al., 2020). Tal abordagem também foi utilizada em um estudo realizado com franceses menores de 16 anos, incluindo nove condições: tabagismo, consumo de álcool, uso de maconha, uso de drogas ilícitas, obesidade, sintomas depressivos, ideação suicida, violência e dificuldade na escola (CHAU; BAUMANN; CHAU, 2013). Aproximadamente um em cada cinco jovens apresentou duas ou três condições ao mesmo tempo e 6,7% apresentaram quatro ou mais (CHAU; BAUMANN; CHAU, 2013). É justificável utilizar fatores de risco à saúde como *proxy* para multimorbidade entre jovens, uma vez que estão associados com maior risco de desenvolvimento de morbidades (KATIKIREDDI et al., 2017) e que, esta população pode ainda não ter tido tempo suficiente para o desenvolvimento de doenças, especialmente as crônicas, devido ao seu maior tempo de latência (MALTA et al., 2015).

A ocorrência de multimorbidade está associada a pior qualidade de vida (FORTIN et al., 2004; GIJSEN et al., 2001; MARENGONI et al., 2011), maior utilização de serviços de saúde (GIJSEN et al., 2001), maior incapacidade e declínio funcional

(MARENGONI et al., 2011), maior fragilidade (MELLO; ENGSTROM; ALVES, 2014), bem como maior risco de mortalidade (DUGRAVOT et al., 2020; GIJSEN et al., 2001; NUNES et al., 2016a). Entre os fatores de risco observados para multimorbidade estão: idade mais elevada (AFSHAR et al., 2015; SAKIB et al., 2019; VIOLAN et al., 2014), sexo feminino (AFSHAR et al., 2015; NGUYEN et al., 2019; SAKIB et al., 2019; VIOLAN et al., 2014), sobrepeso/obesidade (AMINISANI et al., 2020; KATIKIREDDI et al., 2017), tabagismo (KATIKIREDDI et al., 2017; LI et al., 2019), consumo abusivo álcool (LI et al., 2019), baixos níveis de atividade física (AMINISANI et al., 2020), dieta inadequada (KATIKIREDDI et al., 2017) e, também, pior nível socioeconômico (KATIKIREDDI et al., 2017; PATHIRANA; JACKSON, 2018; SAKIB et al., 2019).

Estudar multimorbidade, embora importante, é um labirinto com muitas possibilidades (SCHÄFER et al., 2010) e que precisa ser contornado através de uniformização metodológica (FORTIN et al., 2012). Entre os desafios, destaca-se as diferentes metodologias para classificação das doenças, variando conforme a quantidade de doenças avaliadas (JOHNSTON et al., 2019; NGUYEN et al., 2019; VIOLAN et al., 2014), a forma de mensuração (autorrelato, medidas objetivas, registros hospitalares) (JOHNSTON et al., 2019) e aspectos analíticos (contagem de doenças, análises de cluster, fatoriais, entre outros) (JOHNSTON et al., 2019; VIOLAN et al., 2014).

É importante mencionar que são poucos os estudos longitudinais que avaliam multimorbidade (CABRAL et al., 2019; MAKOVSKI et al., 2019). Uma revisão sistemática, exclusiva para avaliar estudos de coorte, detectou seis estudos (FRANCE et al., 2012), enquanto outra para avaliar o impacto da multimorbidade no trabalho incluiu, sete trabalhos (CABRAL et al., 2019). Não foram encontrados artigos com delineamento longitudinal entre indivíduos menores de 18 anos.

Com relação ao capital humano, estudos apontam haver associação entre multimorbidade e menor escolaridade (AGBORSANGAYA et al., 2012; JANTSCH; ALVES; FAERSTEIN, 2018; PATHIRANA; JACKSON, 2018; TETZLAFF et al., 2018). Entre mulheres é observado um gradiente linear inverso, conforme diminui a escolaridade maior a multimorbidade (JANTSCH; ALVES; FAERSTEIN, 2018). Diversas maneiras são utilizadas para operacionalizar riqueza. Por exemplo, entre os indivíduos com piores condições de renda são observadas maiores prevalências de multimorbidade (AGBORSANGAYA et al., 2012; AMINISANI et al., 2020; SEO et al.,

2019; TETZLAFF et al., 2018) e o mesmo é observado para o grupo ocupacional do indivíduo, ou seja, piores ocupações estão associadas a maiores prevalências (TETZLAFF et al., 2018).

Devido a maior prevalência de DCNT entre adultos com 45 anos ou mais, a maior parte dos estudos sobre multimorbidade são conduzidas com esta população (NGUYEN et al., 2019). Por conta disso, pouco se sabe sobre crianças e adolescentes – apesar da sua relevância (ROMANO; BUCHAN; FERRO, 2018) -, e menos ainda em como a multimorbidade afeta o capital humano.

Fatores de risco para doenças crônicas já podem se manifestar em crianças e adolescentes, podendo ser um indicativo de piores condições de saúde, maior número de doenças e pior capital humano em fases posteriores da vida (FAUGHT et al., 2017; ICKOVICS et al., 2014; MARTÍNEZ-GÓMEZ et al., 2012). Em uma revisão sistemática, a obesidade na infância e adolescência foi associada ao pior capital humano (escolaridade) em fases posteriores (SEGAL et al., 2020). O sono inadequado também foi associado com piores desempenho acadêmico, qualidade de vida e bem-estar, função executiva e função cognitiva (CHAPUT et al., 2016; LO et al., 2016). A inatividade física, dieta inadequada, tempo de tela excessivo e consumo de álcool e tabaco, são outros exemplos de fatores que podem influenciar negativamente no capital humano (DE GREEFF et al., 2018; FAUGHT et al., 2017, 2019; INGLÉS et al., 2013). Cabe salientar que há uma escassez na literatura que aborde a ocorrência simultânea de fatores de risco à saúde em idades precoces com o capital humano, sendo a maioria dos estudos focados em exposições específicas como obesidade, sono inadequado, inatividade física entre outros.

Por ser importante entender os impactos decorrentes da multimorbidade e dos fatores de risco para doenças crônicas no capital humano, visto que há uma tendência de um incremento na prevalência de multimorbidade no futuro (SCHOFIELD et al., 2015); por haver uma lacuna de estudos avaliando o desenvolvimento de morbididades e fatores de risco para doenças crônicas e capital humano durante os primeiros anos do ciclo vital; o objetivo da presente tese é avaliar o efeito de fatores de risco à saúde e da multimorbidade na infância e adolescência no capital humano aos 22 anos entre membros da Coorte de Nascimento de Pelotas de 1993, Rio Grande do Sul, Brasil.

2 Revisão bibliográfica

2.1 Introdução

A fim de melhor apresentar a literatura que embasa a presente tese, a revisão bibliográfica está separada em cinco grandes tópicos. O primeiro tópico faz menção ao capital humano, desfecho a ser avaliado. Os dois seguintes referem-se a multimorbidade, principal exposição de interesse. Este último está apresentado no presente projeto em dois momentos: no primeiro é explanado sobre sua epidemiologia, impacto e importância e, logo a seguir, está a descrição do seu impacto sobre o capital humano. Os dois últimos pontos abordados nesta revisão fazem menção à simultaneidade de fatores de risco à saúde, seguindo o mesmo princípio para multimorbidade, ou seja, epidemiologia, impacto e importância e depois sua relação com o capital humano.

2.2 Capital humano

O termo capital humano passou a ser mais comumente conhecido e utilizado a partir da década de 1960. Inicialmente, o capital humano foi entendido como uma maneira de medir o valor econômico que uma sociedade atribui a um indivíduo, ou seja, um conjunto de capacidades individuais, que refletem o potencial econômico (SPRATT, 1975). Nos anos 60, considerava-se importante avaliar o capital humano por três motivos principais: 1) é dispendioso criar um indivíduo e o educar; 2) indivíduos geram riquezas com seu trabalho e; 3) investimentos em humanos retornam como aumento em riqueza (KIKER, 1966). Com o avanço das pesquisas, cientistas da área buscaram ampliar o conceito de capital humano. Becker (1993) buscou estudar atividades que de alguma maneira influenciassem a renda, a saúde mental e o impacto social (BECKER, 1993). Para ele, diferentemente do capital financeiro e do capital físico, o capital humano não pode ser separado do indivíduo, ou seja, conhecimento, habilidade, saúde e valores, são competências próprias e intransferíveis para outra pessoa (BECKER, 1993).

Atualmente, os conceitos e definições também levam em consideração o cunho social na avaliação do capital humano. Segal e colegas (2020) argumentam que o retorno proveniente do capital humano não se limita a questões econômicas, mas também a retornos sociais (SEGAL et al., 2020). A *Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico* (OECD), diz que capital humano se refere a conhecimentos, competências, habilidades e à saúde do indivíduo, que de alguma forma, se traduzem em benefícios para o seu bem-estar (OECD, 2020). Desta forma, pode-se investir em capital humano através de educação, de cursos de capacitação laboral, entre outros (BECKER, 1993).

Para Wright e McMahan (2011) existem três maneiras de avaliar o capital humano: de forma subjetiva, por proxies e de forma direta (WRIGHT; MCMAHAN, 2011). Um exemplo de avaliação direta, a menos enviesada das três, é através da dimensão educação, considerada um domínio básico do capital humano (BECKER, 1993; GOLINOWSKA et al., 2016; OLOPADE et al., 2019). Entende-se que com maior grau de escolaridade e qualidade na educação maior será a capacidade produtiva de uma pessoa na vida adulta, melhores escolhas serão tomadas em momentos de decisão, melhor será o julgamento a respeito da relação custo-benefício, melhor será o entendimento de direitos sociais e também a respeito de questões sociais num geral (BECKER, 1993; CHRISTENSEN et al., 2020). Outra maneira de avaliação do capital humano de forma direta é através da função executiva, uma vez que esta pode afetar a capacidade de gerenciamento da aprendizagem, capacidade de visualização de programas e serviços relevantes e também a capacidade de solucionar problemas (CHRISTENSEN et al., 2020). Além disso, pode-se citar o treinamento de habilidades no trabalho, acesso a assistência médica e consumo de vitaminas como maneiras de avaliar capital humano (BECKER, 1993, 1962).

Para o Banco Mundial, alguns países devem realizar investimentos em saúde e educação, para que assim, estes possam atingir um melhor potencial produtivo (LIM et al., 2018). Para isso, o próprio banco pretende investir em relatórios que auxiliem na aceleração de produção de mais capital humano para que então se gere um maior crescimento econômico (LIM et al., 2018). Um exemplo desta aceleração em capital humano pode ser visto no estudo de Victora e colaboradores (2005), no qual mostram que entre membros da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982 para cada série a mais de estudo observa-se um aumento médio de 19% na renda média da amostra (VICTORA et al., 2005).

O início da infância é marcado por grande influência dos pais, acarretando impactos na saúde e cognição da criança, sendo um período sensível para investimentos nestes dois parâmetros (VILLA, 2017). Na adolescência, saúde e cognição são fortemente determinados pelos ganhos na infância. Os ganhos em saúde, inclusive, tendem a manter-se até a vida adulta e impactam na formação de outros fatores de capital humano. Quanto à cognição, há outro período sensível durante a adolescência, sendo um ótimo momento de investimento (VILLA, 2017). Contudo, se durante a adolescência não houver nenhuma intervenção nestes dois parâmetros, as disparidades em capital humano tendem a aumentar devido a sua natureza auto reprodutiva (VILLA, 2017).

A mensuração do capital humano é dependente da fase em análise. Crianças e adolescentes, por exemplo, ainda estão na escola, portanto, não há uma grande variação quanto a dimensão grau de escolaridade. O mesmo acontece entre jovens adultos com relação a situação de trabalho e renda atual (dimensões do capital humano), em que muitos ainda não estão inseridos no mercado de trabalho e, por consequência, não apresentam renda própria, dificultando a mensuração do capital humano por estas dimensões (KANE et al., 2018). Desta forma, no início da vida adulta, dimensões de cunho educacional são boas alternativas para mensuração do capital humano.

2.3 Multimorbidade

Ao avaliar artigos científicos já publicados com o termo “multimorbidade” nos títulos, foi possível perceber um aumento exponencial no número de publicações a respeito desta temática a partir de 2008 (Figura 1). Do total de 2.278 artigos encontrados na PubMed até dezembro de 2020, 2.205 foram publicados a partir de 2009 e quase 19% do total em 2020.

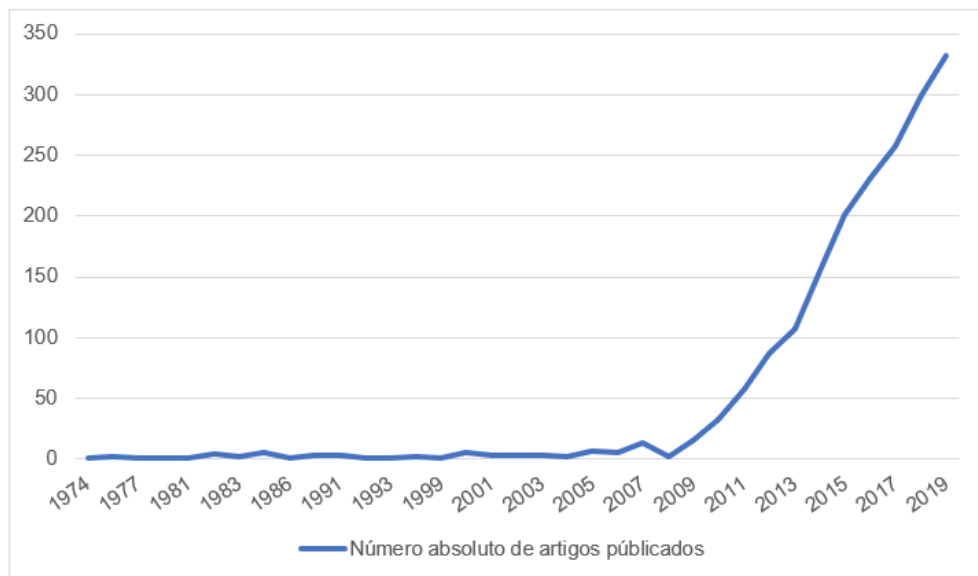


Figura 1. Número de publicações sobre multimorbidade, PubMed.

Estudos sobre multimorbidade buscam explorar muito além da prevalência, fatores de risco associados e sua consequência na saúde do indivíduo. Há estudos sobre o manejo de pacientes com multimorbidade em hospitais (CONTANT et al., 2019), tempo ausente no trabalho (CABRAL et al., 2019), probabilidade de ter emprego (SCHOFIELD et al., 2013), idade de aposentadoria (SUM et al., 2020), atividades diárias (LAI; MA; HOU, 2020), fluência verbal (ARGYROPOULOU; DELGADO, 2019), gastos em saúde (RIVERA-ALMARAZ et al., 2019; SUM et al., 2018), capacidades de memorização de aprendizagem (GHOSE; ABDOL RAZAK, 2017), iniquidades no acesso a sistemas de saúde (WANG et al., 2015), entre outros. É importante destacar que estudos sobre multimorbidade apresentam grande heterogeneidade metodológica. Entre estas diferenças, pode-se mencionar o número de doenças avaliadas (FORTIN et al., 2010; VIOLAN et al., 2014), forma de mensuração (VIOLAN et al., 2014) e não consideração da multimorbidade em ensaios clínicos (DU VAURE et al., 2016).

Gestores em saúde enfrentam muitos desafios, em especial, devido a modelos de saúde que prezam por tratar doenças e não pessoas (NICE, 2016). Como consequência, ter duas ou mais e três ou mais morbidades ao mesmo tempo aumenta a chance de morte em 1,73 vezes e 2,72 vezes, respectivamente, quando comparado a indivíduos com uma ou nenhuma doença crônica (NUNES et al., 2016a).

No período entre os anos de 2015 e 2035 estima-se que a expectativa de vida aos 65 anos aumentará em 3,6 anos para os homens e 2,9 anos para as mulheres. Porém, estima-se que no mesmo período haverá um aumento dos anos vividos com multimorbidade em 5,5 anos entre homens e 5 anos entre mulheres (KINGSTON et al., 2018). Além disso, está previsto uma redução no número de anos vividos sem nenhuma doença e o dobro de tempo vivido com pelo menos quatro condições no mesmo período de 20 anos. Em outras palavras, a expectativa de vida e os anos vividos com mais multimorbidade aumentarão nos próximos anos (KINGSTON et al., 2018).

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada em 2019 com o objetivo de sumarizar a prevalência de multimorbidade entre países de alta e baixa e média renda (NGUYEN et al., 2019) avaliou estudos observacionais (transversais e longitudinais) de base comunitária. Ao todo, 70 estudos que cumpriram os critérios de inclusão (37 em países de alta renda e 35 em países de baixa e média renda), destes, 10 foram conduzidos no Brasil. Entre os resultados da meta-análise, destacou-se uma prevalência combinada de 33,1% ao redor do mundo, variando entre 37,9% entre países de alta renda e 29,7% entre aqueles de baixa e média (NGUYEN et al., 2019). Entre os estudos que fizeram parte desta revisão e foram conduzidos no Brasil, as prevalências variaram de 23,6% entre adultos brasileiros (CARVALHO et al., 2017) a 81,3% entre idosos de Bagé/RS (NUNES; THUMÉ; FACCHINI, 2015).

No estudo *English Longitudinal Study of Aging* (ELSA), Mounce e colegas (2018) acompanharam adultos acima de 50 anos por 10 anos para avaliar a incidência de multimorbidade (MOUNCE et al., 2018). Seis em cada 10 dos 1.477 participantes desenvolveram pelo menos uma morbidade durante o acompanhamento e 25,5% desenvolveram multimorbidade. Corroborando com o estudo inglês, entre idosos malasianos, Hussin e colegas encontraram uma incidência de multimorbidade de 18,8% entre idosos sem doença no início do período e de 41% entre aqueles com apenas uma doença no início do acompanhamento (HUSSIN et al., 2019). Estes achados indicam uma incidência de 13,7 por 100 pessoa-ano entre aqueles indivíduos livre de doença na linha de base e 34,2 por 100 pessoa-ano para aqueles com apenas uma morbidade na linha de base (HUSSIN et al., 2019).

No estudo inglês, de Mounce e colegas (2018), os autores identificaram uma tendência linear entre a incidência de multimorbidade e aumento da idade ($p < 0,001$)

e os fatores de risco identificados foram ser obeso e ter baixa atividade física (MOUNCE et al., 2018). Já no estudo conduzido na Malásia, os fatores de risco para o desenvolvimento de multimorbidade foram ser do gênero feminino, fumante, apresentar um preparo irregular de alimentos e ter índice de massa corporal (IMC) entre 22 e 27 kg/m² (eutrofia entre idosos) (HUSSIN et al., 2019). Esses achados levantam a hipótese de que pode haver diferença entre padrões de multimorbidade e fatores associados de acordo com a população avaliada.

Outro ponto importante para a saúde pública é entender sobre os recursos despendidos entre sujeitos com multimorbidade, e assim, alocar de maneira mais efetiva e sustentável. Para isso, um estudo conduzido na Suíça avaliou possíveis readmissões evitáveis e o tempo de permanência em hospitais entre indivíduos com multimorbidade (AUBERT et al., 2019). Os resultados sugerem que, entre aqueles indivíduos com quatro morbidades simultâneas, a razão de odds de ter uma admissão hospitalar evitada seria de 1,31, podendo chegar ao patamar de 2,31 entre aqueles com mais de 10 doenças. Para avaliar o tempo prolongado no hospital foi utilizado como ponto de corte o percentil 75, para tanto, a razão de odds de ter um período prolongado no hospital aumentou de 1,52 (3 doenças) para 9,62 entre aqueles com 10 ou mais morbidades (AUBERT et al., 2019). Portanto, entender como o mecanismo de aglomeração de doenças é capaz de sobrecarregar os sistemas de saúde é de extrema importância, e demonstra um excesso, não só de recursos financeiros, mas também de tempo.

Como já mencionado, os estudos sobre multimorbidade são extremamente diversificados, e nunca se falou tanto sobre comorbidades quanto no ano de 2020, quando uma pandemia global atingiu patamares ainda nunca vistos pelas gerações atuais. Com a chegada da *Corona Virus Disease* (COVID-19), descobriu-se que condições crônicas estão associadas a mortalidade por essa nova doença. Em um estudo pioneiro, McQueenie e colegas (2020) avaliaram a associação entre multimorbidade e COVID-19 e também os fatores de risco desta associação (MCQUEENIE et al., 2020). Para isto, utilizaram dados do Biobanco do Reino Unido, e identificaram que aqueles com multimorbidade apresentam um risco 48% maior de ter um teste positivo para a doença do que aqueles sem morbidades. Indivíduos com multimorbidade, não brancos, pobres, obesos e com função renal reduzida, apresentaram um risco duas vezes maior de contrair uma infecção por COVID-19 (MCQUEENIE et al., 2020).

A padronização da definição de multimorbidade, incluindo modelos de análise, pontos de corte, maneira de classificação, número de doenças no modelo entre outros, pode ser uma limitação importante para avaliação e comparação entre estudos. Em especial, por não haver uma padronização sobre quais doenças considerar nos modelos de multimorbidade, diversos fatores de risco vão estar associados a determinados conjuntos de morbidades. O limitado número de estudos longitudinais e com amostras de adolescentes e jovens adultos é uma importante lacuna na literatura. Há evidências de que a multimorbidade têm sido observada cada vez mais cedo (CANIZARES et al., 2018). Por ser uma forma econômica de identificar padrões e o impacto da multimorbidade no longo prazo (NG et al., 2018), diversos autores alertam para a necessidade de mais estudos longitudinais (CABRAL et al., 2019; MAKOVSKI et al., 2019; PATHIRANA; JACKSON, 2018; SAKIB et al., 2019).

2.4 Multimorbidade e capital humano

2.4.1 Estratégia de busca

Foram conduzidas três revisões de literatura utilizando a base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (Medline). Buscou-se identificar estudos que tenham abordado a relação entre multimorbidade e capital humano em estudos longitudinais que tenham avaliado a multimorbidade como exposição e capital humano como desfecho. As buscas ocorreram no mês de agosto de 2020.

A primeira chave de busca foi elaborada utilizando o termo geral "*human capital*" em conjunto com "*multimorbidity*", seus sinônimos e nomes utilizados no passado, antes dos esforços para sistematizar a nomenclatura. Portanto, a chave de busca da Busca 1 foi: (*comorbidity OR "co-morbidity" OR multimorbidity OR "multi-morbidity" OR "multiple diseases" OR "multiple morbidities" OR multimorbid OR "multiple pathology" OR "disease clustering" OR "multimorbid*" OR "multi-morbid*") AND ("human capital")*). Esta primeira busca resultou em 42 artigos, não permanecendo nenhum destes na revisão (Figura 2).

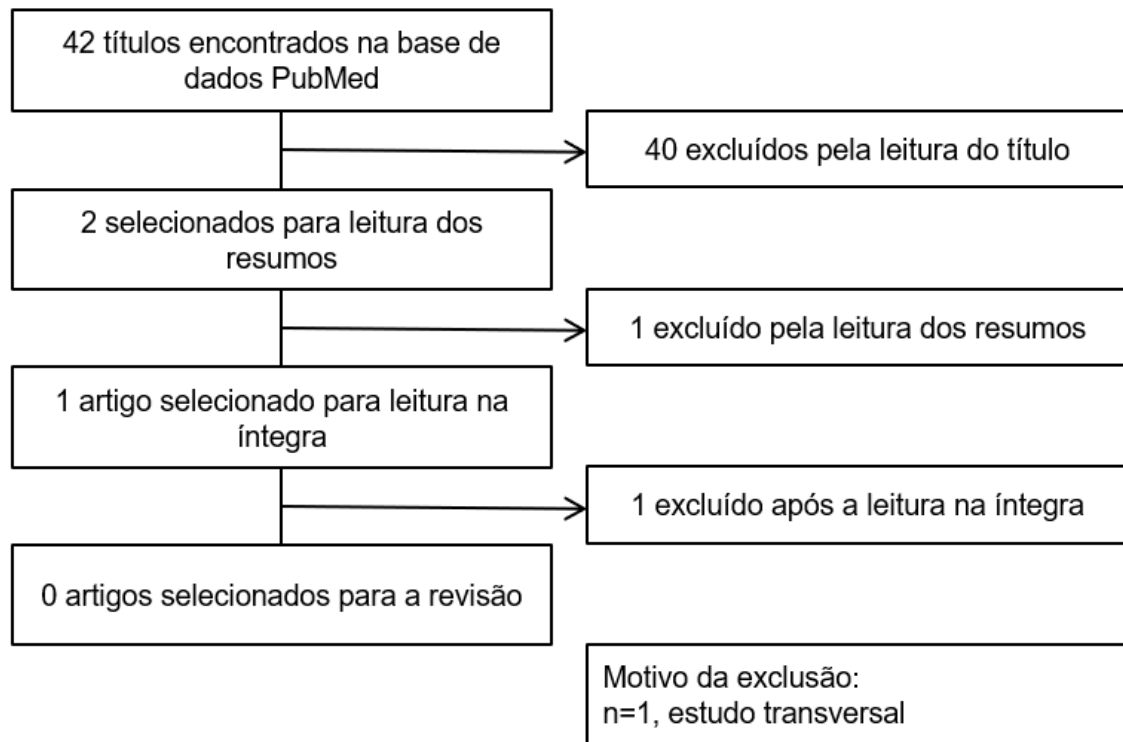


Figura 2. Fluxograma de artigos selecionados em cada etapa da Busca 1.

Por não encontrar nenhum trabalho sobre a temática de interesse, a Busca 2 foi conduzida mantendo a parte referente a multimorbidade intacta, mas substituindo o termo geral para capital humano por diversos componentes dele. Limitou-se a busca em títulos e resumos para todas as palavras-chave. Sendo assim, para a segunda busca utilizou-se com os seguintes descritores: (*comorbidity*[Title/Abstract] OR *"co-morbidity"*[Title/Abstract] OR *multimorbidity*[Title/Abstract] OR *"multi-morbidity"*[Title/Abstract] OR *"multiple diseases"*[Title/Abstract] OR *"multiple morbidities"*[Title/Abstract] OR *multimorbid*[Title/Abstract] OR *"multiple pathology"*[Title/Abstract] OR *"disease clustering"*[Title/Abstract] OR *"multimorbid*"*[Title/Abstract] OR *"multi-morbid*"*[Title/Abstract]) AND (*"school dropouts"*[Title/Abstract] OR *achievement*[Title/Abstract] OR *"academic success"*[Title/Abstract] OR *"academic performance"*[Title/Abstract] OR *"educational status"*[Title/Abstract] OR *learning*[Title/Abstract] OR *"learning disabilities"*[Title/Abstract] OR *"intelligence tests"*[Title/Abstract] OR *intelligence*[Title/Abstract] OR *"social capital"*[Title/Abstract] OR *"executive function"*[Title/Abstract] OR *"neuropsychological tests"*[Title/Abstract] OR *"schooling"*[Title/Abstract] OR *"scholarship"*[Title/Abstract] OR *"school*

achievement"[Title/Abstract] OR *educational attainment*"[Title/Abstract]). Esta busca resultou em 2.020 artigos, dos quais, através na leitura dos títulos, 137 foram selecionados para leitura dos resumos. Após esse processo, 16 foram lidos na íntegra e um artigo compôs a versão final da revisão. A Figura 3 exemplifica o fluxograma da Busca 2.

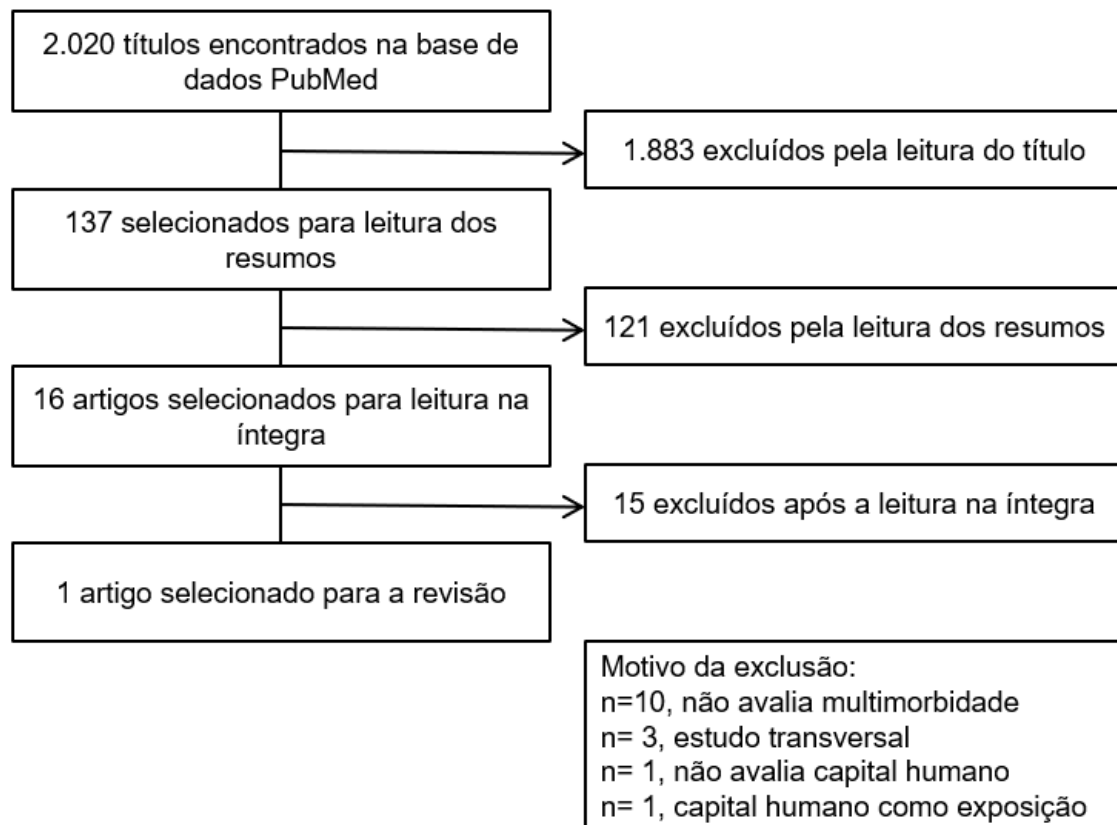


Figura 3. Fluxograma de artigos selecionados em cada etapa da Busca 2.

Por fim, em uma terceira tentativa de encontrar estudos resultou na Busca 3. No conjunto de descritores de multimorbidade foram retirados os dois descritores de comorbidade (*comorbidity* e *co-morbidity*) e no conjunto de palavras-chave de capital humano não houve limitação quanto a título e resumo. A chave de busca da Busca 3 foi: (*multimorbidity*[Title/Abstract] OR *"multi-morbidity"*[Title/Abstract] OR *"multiple diseases"*[Title/Abstract] OR *"multiple morbidities"*[Title/Abstract] OR *multimorbid*[Title/Abstract] OR *"multiple pathology"*[Title/Abstract] OR *"disease clustering"*[Title/Abstract] OR *"multimorbid*"*[Title/Abstract] OR *"multi-morbid*"*[Title/Abstract]) AND (*"school dropouts"* OR *achievement* OR *"academic*

success" OR "academic performance" OR "educational status" OR learning OR "learning disabilities" OR "intelligence tests" OR intelligence OR "social capital" OR "executive function" OR "neuropsychological tests" OR "schooling" OR "scholarly" OR "school achievement" OR "educational attainment").

A Busca 3 resultou em 784 artigos, dos quais 145 resumos foram lidos, 15 trabalhos na íntegra e novamente apenas um artigo foi selecionado para compor a revisão (Figura 4).

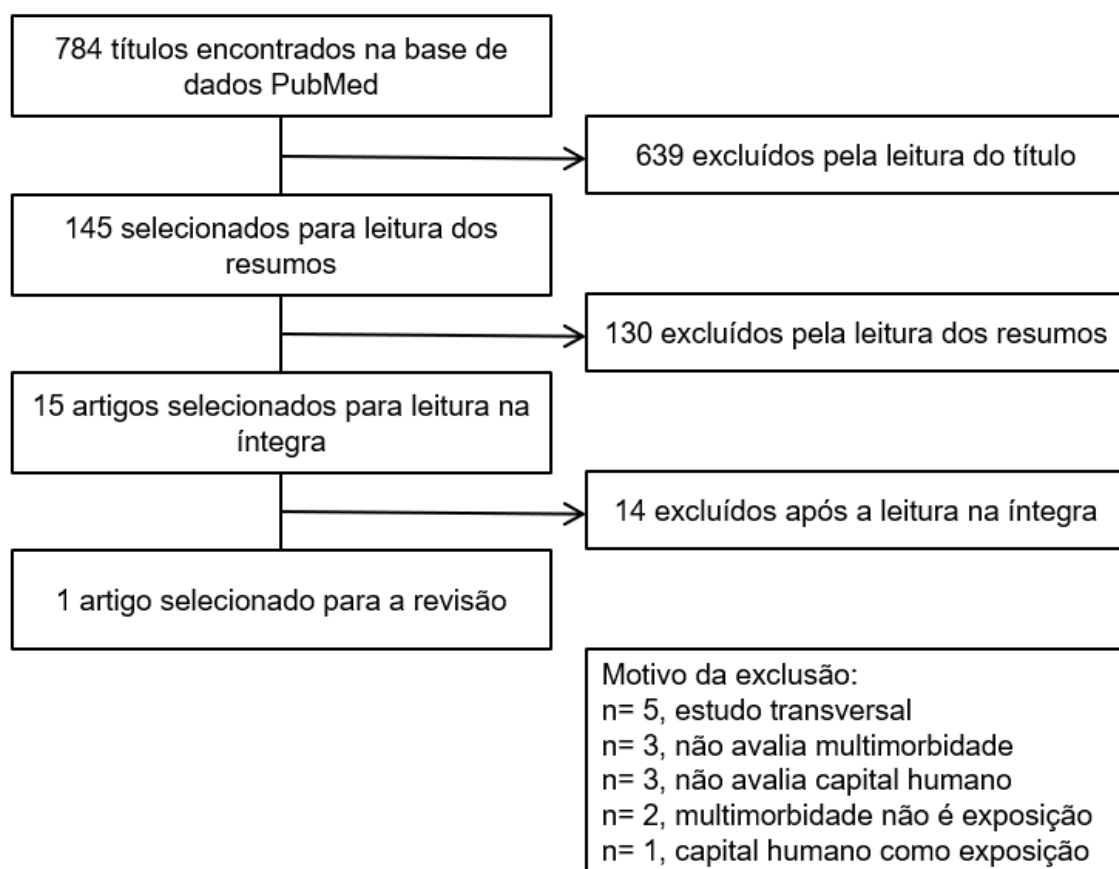


Figura 4. Fluxograma de artigos selecionados em cada etapa da Busca 3.

2.4.2 Principais achados

As duas buscas que resultaram em um artigo de interesse localizaram o mesmo trabalho, portanto, foi encontrado apenas um estudo avaliando multimorbidade como exposição para capital humano no longo prazo.

O estudo conduzido nos Estados Unidos, por Fabbri e colegas em 2016, avaliou 756 idosos com 65 anos ou mais. O estudo tinha como objetivo identificar se o acúmulo mais rápido de doenças crônicas ao longo do tempo levaria a um declínio no desempenho cognitivo mais rápido do que entre os demais (FABBRI et al., 2016).

Para responder à pergunta de pesquisa os autores utilizaram dados do *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (BLSA). Os idosos apresentaram em média três anos de acompanhamento. Foram realizados diversos exames para avaliar a capacidade cognitiva, aqui definida como capital humano. Como exposição, os autores utilizaram o rápido acúmulo de multimorbidade, definido como a taxa de acúmulo no maior quartil, ou seja, maior ou igual a 0,25 doenças por ano. Como covariáveis os autores utilizaram a multimorbidade na linha de base, para isso fizeram uma avaliação através de uma lista com 13 condições crônicas (hipertensão, diabetes mellitus, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer, doença de Parkinson, história de fratura de quadril, doença articular dos membros inferiores, anemia, doença renal crônica e doença arterial periférica) e operacionalizada de maneira contínua. Outras covariáveis foram idade, educação, raça, depressão, fumo e consumo de álcool.

Os autores encontraram que na linha de base, aqueles com duas ou mais morbidades tiveram piores desempenhos nos testes para memória de trabalho (*Digit Symbol Substitution Test*) e velocidade psicomotora, atenção e função executiva (*Trail-Making Test Part B*). Porém, o número de doenças na linha de base não foi um preditor para o declínio na performance em qualquer teste neuropsicológico aplicado.

Após ajuste para as covariáveis, incluindo número de doenças na linha de base, os participantes com maior velocidade de acúmulo de doenças apresentaram maior declínio nos testes de categoria e fluência de letras do que aqueles com menores taxas de mudança no número de condições. Entre aqueles que acumularam mais de cinco doenças ao longo do período houve uma piora significativa na fluência comparado com o resto da amostra.

Embora os autores tenham investigado componentes técnicos do capital humano (capacidades neuropsicologias), os próprios comunicam que acreditam terem sido os pioneiros neste tipo de estudo nesta população. Os autores abordam a

necessidade de novos estudos com populações maiores e mais diversas para guiar intervenções em pessoas com multimorbidade (FABBRI et al., 2016).

Os autores ainda citam como pontos fortes de seu trabalho o delineamento longitudinal e tamanho amostral (n=756) via um estudo domiciliar, porém não apresentam cálculo de poder e amostragem. Citam como ponto positivo a diversidade de testes cognitivos, contudo não há informações sobre a validade dos instrumentos utilizados. Como limitações eles apontam para o fato da amostra do BLSA realizar os testes cognitivos em clínicas médicas, podendo levar a uma prevalência mais baixa de algumas doenças, devido a maior frequência de visitas médicas. Para contornar as dificuldades metodológicas relacionadas a maneira de mensuração de multimorbidade, os autores utilizaram diagnóstico autorreferido, exames laboratoriais e instrumentais como fonte de diagnóstico. Um ponto forte não mencionado pelos autores foi a avaliação de 13 condições de saúde, superando o recomendado por Fortin e colegas de pelo menos 12 doenças (FORTIN et al., 2012). Outra limitação apontada pelos autores é o curto tempo de acompanhamento, mas que através de análises adicionais identificaram que a mortalidade não afetou os resultados encontrados. Apesar do caráter exploratório e de sugerirem novos estudos na área, os autores concluem que a deterioração acelerada da saúde física (medida através da multimorbidade) pode ser uma via que leve à degeneração cognitiva relacionada a idade (FABBRI et al., 2016).

2.4.3 Conclusão da revisão

Apesar dos esforços em englobar diversos termos referentes à multimorbidade e ao capital humano, não limitar para idioma de escrita nem tempo da publicação, a presente revisão não foi capaz de identificar muitos estudos relevantes. Não foram encontrados outros estudos longitudinais que tenham utilizado a multimorbidade como exposição para problemas no capital humano no futuro. A literatura na área ainda é muito escassa, ao menos quanto às consequências para o capital humano, e apresenta diversos desafios aos pesquisadores. O capital humano, embora estudado desde os anos 60, tem sido, apenas recentemente, abordado em estudos da área da saúde. Aliado a isso, cabe ressaltar que o volume da produção científica sobre

multimorbidade também é recente. Portanto, era esperado uma escassez na literatura a respeito dos dois temas.

2.5 Simultaneidade de fatores de risco à saúde

Fatores de risco como tabagismo, inatividade física, uso abusivo de álcool e dieta inadequada, para além de estarem associados com diversas doenças (MENEZES et al., 2013; REZENDE et al., 2017; ROSTRON et al., 2018; SCHWINGSHACKL et al., 2017), aumentam o risco de morte por doenças não transmissíveis (FOROUZANFAR et al., 2016) e são responsáveis por aproximadamente 41 milhões de óbitos ao ano no mundo (WHO, 2018). Acontece que não é rara a ocorrência simultânea destes fatores. A identificação de conjuntos de fatores de risco que coocorrem no mesmo indivíduo vêm ganhando espaço no campo científico (LOEF; WALACH, 2012; MCALONEY et al., 2013).

Muito tem se estudado sobre ocorrência simultânea de fatores de risco em diversas populações, seja na infância (FAUGHT et al., 2017), adolescência (RICARDO et al., 2019; UDDIN et al., 2020), no meio acadêmico (PAULITSCH; DUMITH; SUSIN, 2017), entre adultos (HIRSCHMANN et al., 2020) ou idosos (CRUZ et al., 2017). As metodologias de análise também são diversas, corroborando para uma maior dificuldade na comparabilidade entre estudos (MCALONEY et al., 2013; NOBLE et al., 2015). Assim como a multimorbidade, não existe uma padronização entre os estudos a respeito do número de fatores de risco a serem avaliados, nem mesmo a operacionalização de cada um dos fatores em análise (LOEF; WALACH, 2012; MCALONEY et al., 2013; NOBLE et al., 2015).

Fatores de risco por si só estão associados à mortalidade, contudo, quando em simultâneo as chances são ainda maiores (LOEF; WALACH, 2012). Por exemplo, ao comparar a associação de diferentes combinações de fatores de risco com mortalidade por todas as causas, Ding e colegas (2015) encontraram que ao somar o efeito individual de ser tabagista (HR = 1,94) com o de consumo de álcool (HR= 0,98) e mais o do curto tempo de sono (HR = 1,31), o risco somado não atingiu valores de HR de 4,68 (referente ao somatório dos três fatores em simultâneo) (DING et al., 2015). Estes achados são semelhantes ao encontrado na Noruega, em que aqueles

com um fator de risco o HR era de 1,37 e entre aqueles com seis fatores de risco era de 6,15, quando comparados com indivíduos sem fatores de risco (KROKSTAD et al., 2017). Percebe-se, portanto, que o impacto da simultaneidade de fatores de risco pode ser maior do que a soma dos efeitos individuais, e isso ocorre devido a uma sinergia entre fatores (BYUN et al., 2010; DING et al., 2015).

A prevalência de simultaneidade de fatores de risco varia especialmente de acordo com os fatores de risco em análise e seus pontos de corte (COSTA et al., 2013; DUMITH et al., 2012; LOEF; WALACH, 2012; MCALONEY et al., 2013; NOBLE et al., 2015). De qualquer forma, é importante destacar alguns achados no Brasil e no mundo. Utilizando dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) de 2015, Ricardo e colegas (2019) identificaram 13 clusters entre as mais de 100 mil crianças avaliadas, sendo oito deles contendo consumo de álcool e tabaco (RICARDO et al., 2019). Contudo, os conjuntos mais prevalentes foram consumo inadequado de frutas e vegetais mais inatividade física (18,5%) e consumo inadequado de frutas e vegetais mais inatividade física mais consumo regular de ultra processados (23,4%). O risco de apresentar cinco fatores de risco simultaneamente foi quatro vezes maior do que o esperado, e, além disso, foi observado uma tendência de aumento na prevalência conforme aumento da idade. É importante destacar que embora a amostra do PeNSE seja de escolares do nono ano do ensino fundamental, apenas 2,9% dos estudantes apresentaram zero fatores de risco (RICARDO et al., 2019).

Uma das maiores pesquisas sobre simultaneidade de fatores de risco entre adolescentes foi conduzida com mais de 300 mil jovens de 89 países através de dados secundários do *Global School-based Student Health Survey* (GSHS), uma iniciativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) (UDDIN et al., 2020). Este estudo avaliou a simultaneidade de consumo de frutas e vegetais, inatividade física, comportamento sedentário, sobrepeso e obesidade, consumo de álcool e tabagismo. Cerca de 80% dos jovens entre 11 e 17 anos ao redor do mundo apresentaram dois ou mais fatores de risco e a ocorrência simultânea dos seis fatores foi maior do que a esperada para ambos os sexos. A simultaneidade de fatores de risco aumentou conforme a idade e foi maior entre os meninos (UDDIN et al., 2020).

Estudo de base populacional utilizando dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) com mais de 54 mil brasileiros adultos (18-59 anos) e idosos (≥ 60 anos) avaliou a simultaneidade

de tabagismo, excesso de peso ou obesidade, inatividade física, consumo abusivo de álcool e alimentação não saudável. Foi detectada uma prevalência geral de 38,5% para dois fatores em simultâneo, 15,5% para três e 3,3% para quatro ou mais (FRANCISCO et al., 2019). Entre adultos da zona rural de Pelotas/RS (HIRSCHMANN et al., 2020) avaliando os mesmos fatores de risco mencionados (com exceção do excesso de peso e obesidade) foi identificado que um em cada quatro moradores da zona rural apresentava zero fatores de risco, prevalência superior ao estimado nas capitais brasileiras e do Distrito Federal (8,3%) (FRANCISCO et al., 2019).

Diversos estudos buscam identificar fatores associados a simultaneidade de fatores de risco. Em uma revisão sistemática conduzida somente com estudos do Reino Unido foi encontrado que dos quatro estudos que avaliaram a associação com gênero, três encontraram maior probabilidade dos homens apresentarem três ou quatro fatores (MEADER et al., 2016). Em estudo com adultos e idosos das capitais brasileiras, homens tiveram maiores chance apresentar qualquer quantidade de fatores de risco simultaneamente, com exceção para apresentar somente um fator entre idosos (FRANCISCO et al., 2019). Independentemente das diferenças sociais e culturais entre capitais de estado e a zona rural, Hirschmann e colegas (2020) encontraram que homens tem um odds 2,2 vezes maior de apresentar fatores de risco em simultâneo entre residentes do interior de Pelotas/RS (HIRSCHMANN et al., 2020). Essa associação é observada em diversos outros estudos (BOIÇA et al., 2018; COSTA et al., 2013; DE MEDEIROS et al., 2019; FRANCISCO et al., 2019; NOBLE et al., 2015).

Com relação a idade, existem algumas divergências. Entre idosos de Pelotas/RS a chance de apresentar dois ou mais fatores de risco diminuiu conforme a idade (CRUZ et al., 2017). Os autores relatam um possível viés de sobrevivência, indicando que a sobrevivência entre idosos mais velhos (80 anos ou mais), deve-se exatamente pela ausência de fatores de risco (CRUZ et al., 2017). Por outro lado, entre os mais jovens, existe uma tendência de aumento na prevalência de quatro ou cinco fatores de risco conforme o aumento da idade (RICARDO et al., 2019) e o mesmo para três ou mais (DUMITH et al., 2012). O mesmo padrão é observado também entre adultos (BOIÇA et al., 2018). Contudo, em revisões sistemáticas conduzidas por Meader e colegas (2016) e Noble e colaboradores (2015) não houve uma homogeneidade quanto esta associação entre número de fatores de risco e idade (MEADER et al., 2016; NOBLE et al., 2015).

A cor da pele ou etnia também é vista como um fator associado à ocorrência de fatores de risco em simultâneo. Em países desenvolvidos, como os membros do Reino Unido, observa-se que a cor da pele branca é um fator de risco para simultaneidade de fatores de risco (MEADER et al., 2016). Mas no Brasil, um país em desenvolvimento, quando essa associação é observada, ela tende no sentido dos grupos étnicos mais desfavorecidos (pretos, pardos ou outros), ou seja, pertencer a grupos minoritários está associado a maiores prevalências de fatores de risco em simultâneo (DUMITH et al., 2012; FRANCISCO et al., 2019; HIRSCHMANN et al., 2020). No mesmo sentido do observado com relação a cor da pele ou etnia, pertencer ao pior grupo econômico também é associado a maior prevalência de simultaneidade de fatores de risco à saúde (DUMITH et al., 2012; HIRSCHMANN et al., 2020; RICARDO et al., 2019).

De modo geral, a coocorrência de doenças crônicas tende a ser mais frequente com o avançar da idade (NGUYEN et al., 2019). Avaliar multimorbidade entre adolescentes e jovens adultos pode ser um desafio devido ao tempo insuficiente de exposição para a ocorrência de doenças crônicas. Por este motivo, entende-se que avaliar fatores de risco à saúde em uma população de adolescentes e jovens adultos pode servir como um proxy para morbidades futuras, bem como um indicador de morbidade precoce.

Com um acompanhamento de 10 anos entre adultos finlandeses, Wikström e colegas (2015) identificaram o tabagismo, a inatividade física, o índice de massa corporal e a pressão arterial sistólica como fatores de risco para a incidência de multimorbidade (WIKSTRÖM et al., 2015). Entre os membros da coorte escocesa Twenty-07 (*West of Scotland Twenty-07 cohort study*), foi pesquisado a associação de tabagismo, consumo de álcool, dieta, atividade física e índice de massa corporal com multimorbidade (KATIKIREDDI et al., 2017). Foi encontrado que ser fumante ou ex-fumante, ter uma alimentação de má qualidade e estar acima do peso estava associado a incidência de multimorbidade. O uso de álcool, aparece como um fator de risco controverso para o desenvolvimento de multimorbidade, às vezes o risco está entre os consumidores de álcool (AHMADI et al., 2016; SINGH et al., 2019) e em outros momentos entre os não alcoólatras (KATIKIREDDI et al., 2017).

Conforme o aumento do número de fatores de risco em simultâneo, maior o risco de multimorbidade (FORTIN et al., 2014; KATIKIREDDI et al., 2017), onde

indivíduos com três ou mais fatores apresentaram quase duas vezes mais chance de desenvolver multimorbidade (KATIKIREDDI et al., 2017). Apesar destes achados ainda são poucos os estudos que avaliam associação entre simultaneidade de fatores de risco e multimorbidade e, portanto, novos estudos são necessários para entender como múltiplos fatores de risco estão ou não associados a multimorbidade.

2.6 Simultaneidade de fatores de risco à saúde e capital humano

Foram realizadas duas buscas principais na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (Medline) sobre simultaneidade de fatores de risco à saúde e capital humano. Para a primeira, mais específica, foi utilizada uma gama de descritores referentes a simultaneidade de fatores de risco concatenadas com “capital humano”. Nenhuma restrição foi empregada. A chave de busca final foi a seguinte: (*"cluster analysis" OR clustering OR co-occurrence OR "disease clustering" OR "health factor" OR "health behavio*" OR "healthy behavio*" OR "healthy lifestyle" OR "health risk behavio*" OR "risk behavio*" OR "risk factor" OR simultaneity*) AND (*"human capital"*). Foram encontrados 111 artigos, dos quais 16 foram selecionados para leitura dos resumos e 4 para leitura na íntegra. No final, nenhum artigo foi selecionado para compor a revisão. Informações adicionais podem ser encontradas na Figura 5.

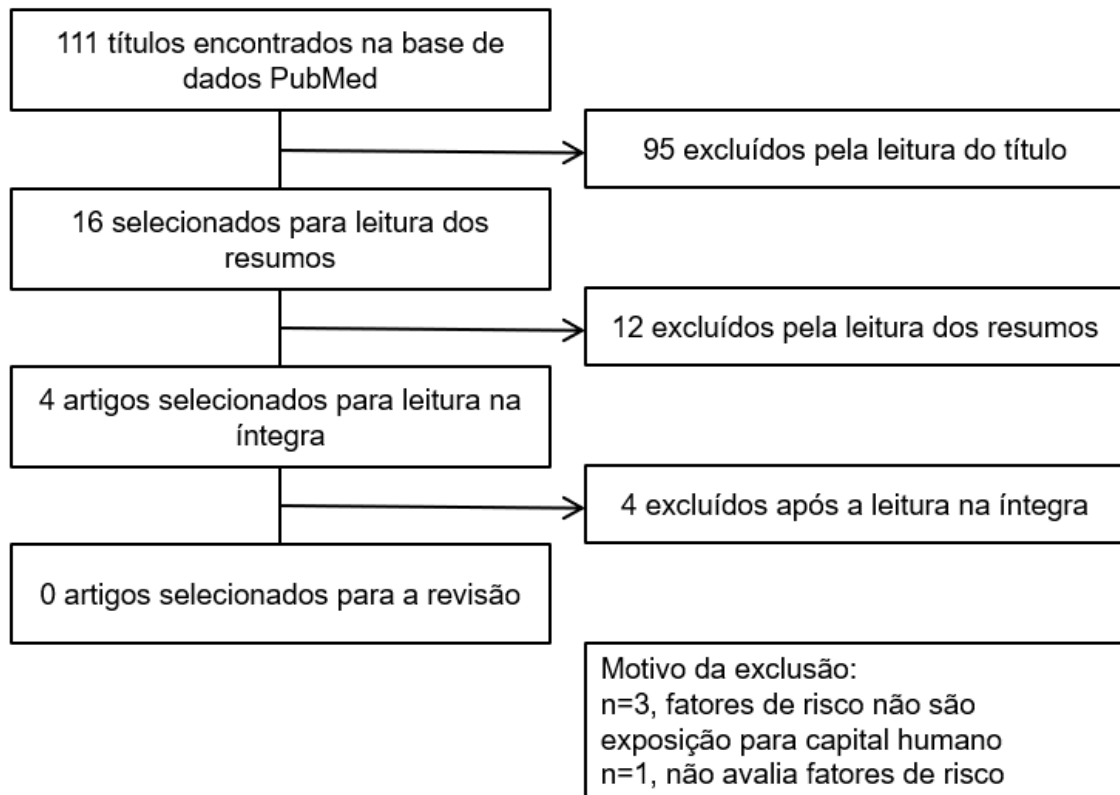


Figura 5. Fluxograma de artigos selecionados em cada etapa da Busca 4.

A seguir, uma segunda busca foi realizada, esta não sistematizada. Foram mantidos os descritores de simultaneidade de fatores de risco à saúde, mas desta vez, os resultados foram restritos aos termos identificados nos títulos. O termo específico “capital humano” foi substituído por uma série de dimensões do capital humano, limitando para resultados em títulos e resumo. A chave de busca da Busca 5 ficou conforme esta apresentado a seguir: (*"cluster analysis"[Title] OR clustering[Title] OR co-occurrence[Title] OR "disease clustering"[Title] OR "health factor"[Title] OR "health behavio*"[Title] OR "healthy behavio*"[Title] OR "healthy lifestyle"[Title] OR "health risk behavio*"[Title] OR "risk behavio*"[Title] OR "risk factor"[Title] OR simultaneity[Title]*) AND (*"school dropouts"[Title/Abstract] OR achievement[Title/Abstract] OR "academic success"[Title/Abstract] OR "academic performance"[Title/Abstract] OR "educational status"[Title/Abstract] OR learning[Title/Abstract] OR "learning disabilities"[Title/Abstract] OR "intelligence tests"[Title/Abstract] OR intelligence[Title/Abstract] OR "social capital"[Title/Abstract] OR "executive function"[Title/Abstract] OR "neuropsychological tests"[Title/Abstract] OR "schooling"[Title/Abstract] OR "scholarity"[Title/Abstract] OR "school*

achievement"[Title/Abstract] OR *"educational attainment"*[Title/Abstract])). No total, a Busca 5 resultou em 1.716 trabalhos.

Avaliar aspectos de saúde e capital humano é um grande desafio por conta da cronologia dos fatos. Entre adultos americanos foi observado que a prevalência de indivíduos no *cluster* mais saudável era superior entre aqueles com maior escolaridade, bem como tinham menos chances de pertencerem ao *cluster* menos saudável (OLSON; HUMMER, 2016). Utilizando dados da coorte de ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) aos 16 anos, Wright e colegas (2018) identificaram que número de fatores de risco presentes em um indivíduo estava associado a uma pior realização educacional com relação ao *General Certificate of Secondary Education* (GCSE) (WRIGHT et al., 2018). Por exemplo, para cada fator de risco adicional exposto, o odds de atingir cinco disciplinas com notas de A* (58 pontos) até C (40 pontos) reduzia em 23%. Como a média de fatores de risco na amostra era de 3,24 (de um total de 13 avaliados), os membros da coorte começavam, em média, com uma redução no escore de 20,4 pontos no GCSE (WRIGHT et al., 2018).

Na Espanha, em estudo transversal com 262 adolescentes com média de 13 anos de idade foi encontrado que não ter sobrepeso, ter pouco de tempo de tela, dormir bem e fazer pelo menos cinco refeições por dia estava associado a atingir alto desempenho escolar (ADELANTADO-RENAU et al., 2019). Em termos de efeito, apresentar cinco ou mais comportamentos saudáveis à saúde esteve associado com um odds de 9,51 para alto desempenho em matemática, 6,76 para linguagem e 9,36 para média de notas (conjunto de sete matérias). Além disso, observou-se que o efeito combinado dos comportamentos foi superior ao respectivo efeito individual, ou seja, houve uma sinergia no efeito entre os bons comportamentos (ADELANTADO-RENAU et al., 2019).

Outro estudo que avaliou o efeito de múltiplos fatores de risco na educação foi conduzido entre crianças e adolescentes norte-americanas (ICKOVICS et al., 2014). Neste estudo, os alunos cumpriram em média sete dos 14 comportamentos avaliados. Para cada bom comportamento adicional os estudantes aumentavam em 18% a probabilidade de atingir a meta dos testes padronizados aplicados para leitura, escrita e matemática. Cumprir com nove ou mais comportamentos saudáveis aumentou a

chance de atingir as metas esperadas para os testes em 2,2 vezes comparado com aqueles que cumpriram seis ou menos (ICKOVICS et al., 2014).

Martínez-Gómez e colegas (2012) encontraram que entre as meninas de 13 a 17 anos do ensino secundário espanhol, o consumo adequado de frutas estava associado com bom desempenho em matemática e linguagem e o mesmo foi observado para aquelas fisicamente ativas (MARTÍNEZ-GÓMEZ et al., 2012). Meninas com três ou quatro bons comportamentos simultâneos apresentaram um odds de 3,18 para melhores competências de linguagem e de 1,75 para competências em matemática. Entre os meninos não foi observada a mesma associação (MARTÍNEZ-GÓMEZ et al., 2012).

Para resolver o problema da cronologia entre exposição e desfecho, Faught e colegas (2017) avaliaram fatores de risco (exposição) entre crianças canadenses da quinta série (10-11 anos) e o desfecho (resultados em matemática, leitura e escrita) um ano depois, quando os alunos estavam na sexta série (FAUGHT et al., 2017). Os autores avaliaram uma gama de nove fatores de risco. Entre os alunos que cumpriram entre sete e nove recomendações de bons hábitos o odds de atingir as expectativas para leitura foi três vezes maior, para matemática 1,47 vezes e para escrita 2,77 vezes, isso quando comparado com aqueles que cumpriram de zero até três recomendações. Além disso, para cada bom comportamento adicional que uma criança conseguia cumprir, a chance de atingir as recomendações de leitura e escrita aumentava em 1,26 e 1,21 vezes, respectivamente (FAUGHT et al., 2017).

Apenas um artigo encontrado avaliou o impacto longitudinal da simultaneidade de fatores de risco em algum desfecho de capital humano. Apesar do componente longitudinal ser evidente, o tempo entre a avaliação da exposição e desfecho é curto. Sendo assim, são necessários mais estudos que avaliem a longo prazo os efeitos da simultaneidade de fatores de risco sobre o capital humano.

3 Justificativa

O capital humano é um conjunto de capacidades individuais inatas, como conhecimento, contatos pessoais, formação profissional e educacional (LAROCHE; MERETTE; RUGGERI, 1999). Contudo, a condição de saúde do indivíduo pode

impactar negativamente no processo de formação deste capital (KANE et al., 2018). Conhecer condições de saúde ao longo do ciclo vital e como se relacionam com o capital humano é fundamental para que políticas públicas voltadas para este grupo etário sejam implementadas.

Altas prevalências de multimorbidade são observadas em todo mundo (NGUYEN et al., 2019). É justificável estudar multimorbidade entre adultos e idosos, como retratado pela maior parte da literatura, uma vez que nestes períodos a ocorrência de doenças crônicas é maior (AFSHAR et al., 2015), porém, tão relevante quanto, é entender os indicadores do seu início. Poucos estudos são conduzidos com crianças, jovens e jovens adultos, o que permitiria uma noção mais precisa das primeiras aparições de multimorbidade. Além disso, estudos sobre multimorbidade permitem conhecer fatores de risco, prevenir e gerenciar melhor os cuidados à saúde (JACKSON et al., 2016). Ainda são modestas as estimativas relacionadas a estes períodos, mesmo este sendo um bom momento para identificar e prevenir o avanço da multimorbidade (CHAU; BAUMANN; CHAU, 2013).

Quando são comparadas coortes subsequentes, observa-se um início cada vez mais precoce de multimorbidade, cerca de 8-10 anos antes (CANIZARES et al., 2018). Além disso, observa-se que as gerações mais recentes apresentam mais multimorbidade do que seus antecessores (CANIZARES et al., 2018). Em outras palavras, a multimorbidade é um problema de saúde pública ocorrendo cada vez mais cedo e em maior intensidade. Estes achados destacam a importância de estudar multimorbidade em idades mais jovens. Apesar dos indícios de multimorbidade precoce, são muitos os desafios na mensuração de morbidades com longo período de latência em uma amostra de jovens e jovens adultos. Por isso, estudar marcadores de multimorbidade, como fatores de risco à saúde, torna-se uma alternativa.

A multimorbidade apresenta altos custos. Estima-se que entre idosos com cinco ou mais morbidades os gastos em saúde são cinco vezes maiores do que seus pares saudáveis (THAVORN et al., 2017) e que os gastos com cuidados em saúde vão aumentar exponencialmente nas próximas décadas entre pacientes com multimorbidade (RIVERA-ALMARAZ et al., 2019). Cerca de 95% dos recursos utilizados no tratamento de doenças crônicas são usados com o tratamento de pessoas com multimorbidade (CHEN; CHEN; CUI, 2018). Evidências apontam que o acúmulo de um maior número de doenças está associado a maiores custos e que este

aumenta por conta das intervenções necessárias para tratar pacientes com multimorbidade (KUO; LAI, 2013). Ainda, pessoas com multimorbidade são mais propensas a estarem fora do mercado de trabalho (SCHOFIELD et al., 2013), receberem menos de renda privada e mais benefícios do governo (SCHOFIELD et al., 2013) e apresentam menos ativos geradores de renda (SCHOFIELD et al., 2015). Entre crianças e jovens os gastos em saúde aumentam conforme aumenta o número de condições presentes, sendo quase 12 vezes maiores entre aqueles com cinco ou mais condições do que aqueles com apenas uma doença. Neste caso, cerca de 1% das crianças e jovens apresentam cinco ou mais fatores de risco, contudo, representam aproximadamente 13% de todos os custos (ZHONG et al., 2015). Por outra perspectiva, os 6,5% mais doentes (de três a cinco doenças) representam quase um terço dos gastos totais em saúde. Para crianças e jovens sem nenhuma doença estima-se um custo de aproximadamente 1.500 dólares por ano, e entre aqueles com duas condições crônicas quase 7.000 dólares (ZHONG et al., 2015).

Além dos custos para tratamento, a multimorbidade apresenta impacto em termos de capital humano (FABBRI et al., 2016). Kane e colegas em 2018 alertam para o desafio em estudar as vias em que saúde e renda se cruzam, em especial na transição da adolescência para a vida adulta (KANE et al., 2018). Aqui, entende-se renda como uma dimensão do capital humano. Apesar da importância, não foram encontrados estudos sobre multimorbidade e capital humano nessa população. A literatura sobre a associação entre simultaneidade de fatores de risco à saúde e multimorbidade, bem como com capital humano ainda é modesta. Possíveis explicações para o baixo número de trabalhos podem ser as dificuldades metodológicas de um estudo longitudinal com jovens, o longo período de latência das doenças e dos desfechos em capital humano. Ambas as hipóteses podem ser testadas através de uma coorte de nascimentos. Com relação ao capital humano, medidas ao longo da infância e adolescência podem elucidar a associação entre múltiplos fatores de risco à saúde e desfechos educacionais (capital humano) (ADELANTADO-RENAU et al., 2019; WRIGHT et al., 2018).

Portanto, a presente tese justifica-se na medida que: 1) dimensões como escolaridade, quociente de inteligência e função executiva são influenciadas pela condição de saúde; 2) multimorbidade é um problema de saúde pública crescente; 3) o início da multimorbidade tem sido cada vez mais precoce, sendo os fatores de risco para doenças crônicas possíveis marcadores desta condição; 4) poucos estudos

foram conduzidos com crianças, jovens e jovens adultos; 5) são escassos estudos que tenham avaliado o impacto da exposição a simultaneidade de fatores de risco e da multimorbidade em desfechos de capital humano ao longo do ciclo vital. Com base nisso, a presente tese busca contribuir com os conhecimentos sobre simultaneidade de fatores de risco à saúde, multimorbidade e capital humano. Destacando-se por utilizar dados provenientes de um estudo de coorte de nascimento, com uma amostra de crianças, adolescentes e jovens adultos, e utilizando simultaneidade de fatores de risco à saúde e multimorbidade como exposição para problemas tão pouco explorados, como é o caso do capital humano.

4 Marco teórico

Fatores de risco à saúde como inatividade física, tabagismo e uso de álcool são os maiores responsáveis pela carga de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) ao redor do mundo (WHO, 2011). Estes determinantes apresentam maior efeito sobre as DCNT entre países de baixa e média renda. Também as pessoas mais vulneráveis socioeconomicamente são as mais afetadas (WHO, 2011). Esse fato corresponde a um ciclo vicioso descendente, onde os mais carentes estão mais expostos à fatores de risco, o que resulta em mais doentes nessa população, e, por consequência, que pode impactar no nível socioeconômico (WHO, 2011).

A multimorbidade, pode ser considerada um importante problema de saúde pública (NUNES et al., 2016a), em especial pela sua associação com a pior qualidade de vida (FORTIN et al., 2004; GIJSEN et al., 2001; MARENGONI et al., 2011), maior utilização de serviços de saúde (GIJSEN et al., 2001), maior incapacidade e declínio funcional (MARENGONI; ANGLEMAN; FRATIGLIONI, 2011), maior fragilidade (MELLO; ENGSTROM; ALVES, 2014), e em última análise, com maior risco de mortalidade (DUGRAVOT et al., 2020; GIJSEN et al., 2001; NUNES et al., 2016a). Sua ocorrência é mais prevalente entre os menos escolarizados (AGBORSANGAYA et al., 2012; JANTSCH; ALVES; FAERSTEIN, 2018; PATHIRANA; JACKSON, 2018; TETZLAFF et al., 2018) e com piores condições de renda (KATIKIREDDI et al., 2017; PATHIRANA; JACKSON, 2018; SAKIB et al., 2019). Entre as definições mais aceitas

de multimorbidade está a ocorrência simultânea de pelo menos duas doenças crônicas ao mesmo tempo em um mesmo indivíduo (HARRISON et al., 2014).

Os mecanismos de ação específicos que levam a multimorbidade impactar no capital humano ainda não são claros. Tanto a multimorbidade como capital humano podem ser medidos e avaliados de diversas maneiras. Entretanto, a seguir serão apresentados alguns mecanismos de ação de morbididades sobre o capital humano.

A hipertensão arterial, por exemplo, está, por si só, associada com piores performances em testes de atenção, função executiva, velocidade psicomotora e função motora (ALOSCO et al., 2012b). Uma possível explicação para essa associação está na autorregulação cerebral, em que, indivíduos normotensos apresentam uma estabilidade na perfusão cerebral, o que não se observa em hipertensos (VAN BEEK et al., 2008). Essa condição é observada em regiões do cérebro como os lobos frontal e temporal e áreas subcorticais. O adequado fluxo sanguíneo na região cerebral é necessário para alcançar boa resposta nas funções cognitivas e de memória (WALDSTEIN, 2003).

A condição de hipertensão, mesmo que apresentada de forma leve ou moderada pode alterar a capacidade cerebral de processamento de informações devido a alterações na estrutura de funcionamento do cérebro (WALDSTEIN, 2003). Um conjunto de fatores neurofisiológicos corroboram para explicar seu impacto no capital humano. A hipertensão pode resultar em lesões isquêmicas e hipoperfusão, em especial por conta da formação de placas ateroscleróticas (nas artérias maiores) e estreitamento vascular (nas arteríolas menores) (KELLEY; PETERSEN, 2007; MATSUSHITA et al., 1994; MESSERLI; WILLIAMS; RITZ, 2007).

Ao avaliar a função executiva na forma de testes de memória ao longo prazo, diabéticos apresentam baixas pontuações nesse tipo de teste. Isso ocorre possivelmente pelo impacto da hiperglicemia nos produtos finais da glicação avançada na disfunção endotelial, o que está associado a deficiência cognitiva (MAGGI et al., 2009). Com relação a função executiva, medido através do *digit span*, pacientes diabéticos apresentam piores resultados do que seus pares, possivelmente devido ao declínio das capacidades de recuperação de memória associadas a doença (PERLMUTER et al., 1984). Outro possível mecanismo que explica o efeito da diabetes no capital humano diz respeito ao controle glicêmico em nível micro e macro

vascular no cérebro, consequência do baixo funcionamento endotelial (ALOSCO et al., 2012^a).

Asmáticos apresentam piores condições de sono (HALTERMAN et al., 2006), e mesmo aqueles com a doença controlada apresentam mais problemas de sono (falta de ar, tosse, respiração ofegante) do que os não asmáticos (BASCH, 2011). Problemas de sono podem explicar desfechos educacionais negativos como piores resultados de concentração e memória (STORES et al., 1998) e também pior desempenho na orientação de tarefa (HALTERMAN et al., 2006). Possíveis explicações para tal piora se relacionam a maior sonolência diurna e cansaço diurno, dificuldade em manter-se dormindo, despertar cedo pela manhã, manter-se acordado durante o dia (CHUGH; KHANNA; SHAH, 2006). Outro impacto comportamental da asma no capital humano, é o absenteísmo, o que por natureza, dificulta o aprendizado, e reduz o capital humano (BLACKMAN; GURKA, 2007). O absenteísmo proveniente da asma pode ocorrer de diversas fontes, como por exemplo, necessidade de consulta médica, presença de sintomas respiratórios, a própria privação de sono entre outros (BASCH, 2011).

Doenças mentais como ansiedade, transtornos comportamentais e transtorno de humor são observados a partir dos 6 anos de idade (MERIKANGAS et al., 2010). Entre crianças e adolescentes com problemas de saúde mental observa-se, assim como em asmáticos, maior absenteísmo (DALSGAARD et al., 2020; LAWRENCE et al., 2019). Além disso, Jovens com doenças mentais são mais propensos a abandonar o ensino fundamental e ensino médio (BRESLAU et al., 2008). Essa ausência excessiva e abandono escolar são vias pelas quais as doenças mentais impactam no capital humano.

Para além dos problemas relacionados a ausência em sala de aula, outro mecanismo de ação das doenças sobre o capital humano pode ser explicado por conta da desatenção e conduta associada com transtornos psiquiátricos (VAN DER SCHANS et al., 2016). Esses transtornos apresentam sintomas que impactam em nível emocional, cognitivo e social, levando a redução do potencial educacional do aluno (VAN DER SCHANS et al., 2016). Outro mecanismo importante, mas pouco estudado, é a consequência do uso de fármacos entre pessoas com problemas mentais. O uso de antipsicótico foi associado com pior desempenho acadêmico, sendo as meninas mais afetadas do que os meninos (VAN DER SCHANS et al., 2016),

contudo, ainda são necessários mais estudos para confirmar as vias de ação deste tipo de fármaco.

Fatores de risco isolados também apresentam mecanismos de ação sobre o capital humano. A atividade física é um comportamento que está vinculado à espécie humana a milhares de anos e desempenhou papel fundamental na adaptação e sobrevivência da nossa espécie. Exploração, defesa, busca de alimentos e habilidades cognitivas foram todas vinculadas à atividade física. Desta forma, o hipocampo (estrutura cerebral localizado nos lobos temporais), que tem participação essencial no processamento da memória, é influenciado pela atividade física (GOMEZ-PINILLA; HILLMAN, 2013). Entre jovens, aqueles com melhor forma física apresentam maior volume do hipocampo bilateral e melhor desempenho em tarefas de memória (CHADDUCK et al., 2010).

Uma meta-análise entre crianças de 4 a 18 anos identificou uma associação positiva entre atividade física e cognição (quociente de inteligência, testes verbais, matemática, memória entre outros), sugerindo um importante papel da atividade física no desenvolvimento (SIBLEY; ETNIER, 2003). Essa associação, pode ser explicada, em parte, pela hipótese da reserva neurogênica, que propõe que a atividade física realizada no início da vida melhora as redes cerebrais responsáveis pela memória e cria uma reserva celular que facilita a capacidade de aprendizado (GOMEZ-PINILLA; HILLMAN, 2013).

Com relação a função executiva (memória de trabalho, inibição de resposta e flexibilidade mental) existe uma hipótese sobre a prática de atividade física induzir uma melhor vascularização, crescimento neural, e melhorar a transmissão sináptica, ou seja, jovens ativos alcançariam melhores resultados por conta da velocidade de processamento e da capacidade de tomada de decisão (GOMEZ-PINILLA; HILLMAN, 2013). De maneira aguda, acredita-se que uma única sessão de atividade física já seja capaz de elevar imediatamente o nível de excitação fisiológico que, através do aumento de neurotransmissores (epinefrina, dopamina, fatores neuro-tróficos derivados do cérebro), levaria ao melhor desempenho cognitivo. Já o exercício prolongado melhoraria o desempenho cognitivo através da maior angiogênese e neuro-gênese em áreas do cérebro responsáveis pela memória e aprendizado (DE GREEFF et al., 2018).

Fumar cigarro na adolescência está associado a pior capacidade cognitiva (vocabulário e raciocínio) e pior escolaridade, havendo evidências de um efeito causal do tabagismo sobre a escolaridade (GAGE et al., 2020). Os mecanismos que explicam essas associações ainda são difíceis de serem apontados, mas há evidências de que o tabagismo pode levar a resultados adversos na saúde mental e também impactar em comportamentos externalizantes, como por exemplo marcados por oposição, agressão, hiperatividade, impulsividade, desafio e manifestações antissociais (GAGE et al., 2017). Em uma amostra de indivíduos com risco aumentado de declínio cognitivo, foi identificado o tabagismo como fator de risco para declínio perfusional (redução do fluxo sanguíneo na região cerebral), atrofia cerebral (redução do volume cerebral devido a morte celular) e leucoaraiose (alterações na substância branca dos hemisférios cerebrais) (MEYER et al., 1999) o que poderia explicar os mecanismos pelos quais o tabagismo afeta a cognição (RICHARDS et al., 2003).

Com relação ao consumo de álcool, estudos de neuroimagem ligam o alcoolismo a mudanças estruturais e de função na região do lobo frontal do cérebro e suas conexões com outras regiões como cerebelo (PFEFFERBAUM et al., 2001). Essas alterações no cérebro estão associadas ao comprometimento da tomada de decisão, memória e impulsividade (MEDA et al., 2017). Para além dos problemas fisiológicos causados pelo álcool, este ainda pode levar a evasão escolar (DONATH et al., 2012), o que corresponde a um grande impacto em termos de capital humano.

5 Objetivos

5.1 Objetivos gerais

Avaliar o efeito da simultaneidade de fatores de risco à saúde e da multimorbidade no capital humano aos 22 anos entre membros da Coorte de Nascimento de Pelotas de 1993, Rio Grande do Sul, Brasil.

5.2 Objetivos específicos

- Avaliar a ocorrência de multimorbidade na Coorte de 1993;
- Descrever os padrões (agrupamentos) de multimorbidade aos 11, 15, 18 e 22 anos;
- Descrever a prevalência de simultaneidade de fatores de risco à saúde aos 11, 15, 18 e 22 anos;
- Descrever os agrupamentos de simultaneidade de fatores de risco à saúde;
- Avaliar a associação entre multimorbidade (aos 11, 15 e 18 anos) e capital humano aos 22 anos;
- Avaliar a associação entre fatores de risco à saúde (aos 11, 15 e 18 anos) e capital humano aos 22 anos.

6 Hipóteses

- Espera-se que 10% dos membros da coorte apresentem multimorbidade;
- Os agrupamentos mais prevalentes de multimorbidade serão de hipertensão + depressão, hipertensão + diabetes e asma + depressão;
- Cerca de 80% dos membros da coorte apresentará ao menos um fator de risco;
- Os agrupamentos mais prevalentes de fatores de risco serão compostos por inatividade física + excesso de comportamento sedentário; inatividade física + tempo insuficiente de sono, excesso de comportamento sedentário + tempo insuficiente de sono e inatividade física + tabagismo;
- A ocorrência de multimorbidade aos 11, 15 e 18 anos estará associada a pior capital humano aos 22 anos;
- Será observada uma relação positiva entre número de fatores de risco à saúde aos 11, 15 e 18 anos e piores condições de capital humano aos 22 anos;

7 Metodologia

7.1 Delineamento

Para o presente projeto de tese, serão utilizados dados já previamente coletados pela Coorte de Nascimentos de Pelotas/RS de 1993. Trata-se de uma coorte prospectiva com todos os nascidos vivos em 1993 nos hospitais da cidade entre mulheres residentes na zona urbana de Pelotas. Este projeto será conduzido utilizando dados dos acompanhamentos dos 11, 15, 18 e 22 anos.

7.2 População alvo

Indivíduos nascidos vivos na zona urbana da cidade de Pelotas, no ano de 1993 que pertencem a Coorte de Nascimentos de Pelotas, 1993.

7.3 Critérios de inclusão

Ter participado dos acompanhamentos aos 11, 15, 18 e 22 anos da Coorte de Pelotas de 1993.

7.4 Critérios de exclusão

Em todos os acompanhamentos, serão excluídos indivíduos com alguma limitação física ou mental que impossibilite de responder ao questionário e aqueles com alguma limitação física que o impeça de praticar atividade física.

7.5 Metodologia da Coorte de Nascimentos de Pelotas/RS de 1993

A Coorte de Pelotas de 1993 é um estudo conduzido pelo Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Trata-se de um estudo longitudinal com todos os nascidos vivos em Pelotas no ano de 1993. A partir de 1º de janeiro até o último dia de dezembro, diariamente, os nascidos vivos das

cinco maternidades da cidade foram convidados a participar do estudo. No total, 5.265 recém-nascidos foram considerados elegíveis, destes, 5.249 aceitaram participar da pesquisa e atualmente no último acompanhamento realizado em 2015, aos 22 anos da coorte, 3.810 membros foram entrevistados, representando uma taxa de acompanhando de 76,3% da coorte original.

No primeiro acompanhamento desta coorte (perinatal), as mães responderam questões demográficas, socioeconômicas, reprodutivas, comportamentais entre outras. Já os bebês tiveram medidas antropométricas aferidas. Outros acompanhamentos com subamostras foram realizados. Com um e três meses de idade, 13% da coorte foi sistematicamente amostrada. Aos seis meses, um ano e quatro anos os acompanhamentos foram conduzidos apenas com aqueles nascidos com baixo peso, ou seja, com peso ao nascer menor que 2.500g. Aos seis e nove anos, através de uma amostragem aleatória, os membros selecionados foram avaliados quanto a saúde pulmonar e saúde bucal. Foram realizados acompanhamentos com toda a coorte aos 11, 15, 18 e 22 anos. Em especial, um dos objetivos do acompanhamento realizado em 2015, aos 22 anos, foi investigar com maiores detalhes o capital humano (GONÇALVES et al., 2018).

Detalhes sobre a metodologia empregada na Coorte de 1993 podem ser encontrados na literatura (GONÇALVES et al., 2014, 2018; VICTORA et al., 2006, 2008b). E detalhes sobre cada um dos acompanhamentos podem ser vistos na Figura 6.

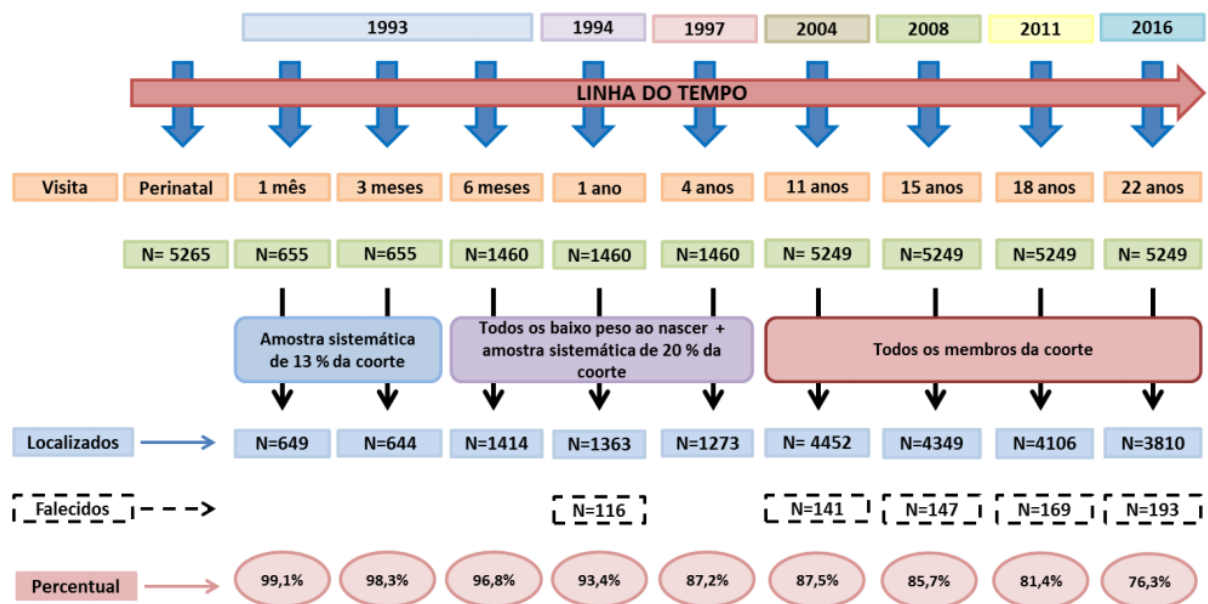


Figura 6. Resumo dos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas/RS.

7.5.1 Seleção e treinamento dos entrevistadores

Em 2015, para o acompanhamento dos 22 anos da Coorte de 1993, poucas vagas de entrevistadores precisaram ser preenchidas. Diversos colaboradores atuantes na Coorte de 2004 foram selecionados para seguir trabalhando juntamente a Coorte de 1993. Através de uma lista com nomes de entrevistadores e técnicos já existente no CPE da UFPel, possíveis entrevistadores foram chamados para uma seleção. Para participar do processo seletivo era necessário ser maior de 18 anos, ter segundo grau completo e preferencialmente ter experiência em pesquisa.

Após o processo de seleção, os entrevistadores foram treinados e participaram de um estudo piloto. O treinamento teórico-prático para os entrevistadores foi de aproximadamente 40 horas, estando incluso leitura dos instrumentos e manual de instruções, simulações de aplicações de questionários e conhecimento e prática do REDCap (*Research Electronic Data Capture*), plataforma digital por onde é feita a coleta de dados no CPE. Foram sanadas dúvidas dos entrevistadores durante o processo de treinamento, bem como foram feitas dramatizações entre os entrevistadores.

Durante o trabalho de campo houve retreinamento dos entrevistadores a fim para manter a padronização durante as coletas. Psicólogos foram contratados para aplicação da parte de saúde mental.

7.5.2 Logística

Previamente ao início do trabalho de campo buscou-se atualizar as informações de contatos de todos os membros. Este processo de localização e atualização cadastral se estendeu durante todo o período do trabalho de campo. De posse de listas de contatos atualizadas no acompanhamento anterior (aos 18 anos), quatro bolsistas treinados realizaram contatos telefônicos com os membros da coorte a fim de atualizar informações cadastrais (endereço, ponto de referência, telefone, contato de parente próximo, entre outros). Outras estratégias como busca através do cartão do Sistema Único de Saúde (SUS) e rastreamento em rede social (*Facebook*) foram empregadas. Caso o membro da coorte não fosse encontrado através das buscas citadas acima, rastreadores foram enviados aos endereços registrados no banco de dados do último acompanhamento a fim buscar e atualizar as informações de contato e divulgar, através de um folder, o novo acompanhamento. Além dessas estratégias, foram vinculadas nos meios de comunicação local matérias em rádio, televisão e jornal referentes ao acompanhamento que se iniciava.

Os mesmos quatro bolsistas que realizavam o contato para atualização cadastral eram responsáveis por entrar em contato com os membros da coorte e agendar uma visita à clínica do CPE para as entrevistas do novo acompanhamento (22 anos). Estes agendamentos tomavam com base uma previsão de 40 membros da coorte por dia.

Ao chegar na clínica, no dia e hora agendado, o membro da coorte era atendido na recepção, onde, através da apresentação de um documento de identificação (Carteira de Identidade, Carteira Nacional de Habilitação, Certidão de nascimento, Carteira de trabalho ou Cadastro de Pessoa Física), era realizada a atualização do cadastro pessoal do membro da coorte bem como era dada a entrada do participante na clínica. Após este primeiro contato, o membro da coorte recebia um crachá de identificação que era utilizado durante todo o período dentro da clínica.

Após o cadastro inicial, o membro da coorte era conduzido a uma sala para leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por um integrante da equipe previamente treinado para tal. A seguir, iniciavam-se as entrevistas e exames de acordo com a melhor organização do fluxo da clínica.

Ao final de todas as etapas dentro da clínica (questionários e exames), os participantes eram conduzidos até a recepção para colocação do acelerômetro. O participante era convidado a usar, de maneira ininterrupta, por sete dias. Após esse período, um *motoboy* contratado pela Coorte de 1993 buscava na casa do participante o equipamento. Era concedida uma ajuda de custo no valor de R\$ 50,00 (cinquenta reais) pelo tempo dispendido pelos participantes no deslocamento e durante a coleta de dados e alguns resultados individuais preliminares (percentual de gordura medido pelo BodPod e a força apresentada na dinamometria).

Após 15 de março, para aqueles indivíduos que não puderam se deslocar ao CPE uma equipe foi formada para visitas domiciliares. Foram aplicados o questionário geral, uma versão reduzida do questionário sobre a frequência alimentar (QFA), questionário confidencial (em papel) e o questionário *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Realizou-se a coleta de medidas antropométricas (peso, altura e circunferência da cintura), espirometria, pressão arterial, coleta de saliva e colocou-se o acelerômetro no participante.

Para os residentes em outros municípios, entrevistas via telefone foram realizadas a partir de 13 de abril de 2016. Para os residentes de Pelotas que recusaram visitar a clínica, entrevistas via telefone ocorreram a partir de 3 de junho do mesmo ano. Entrevistadoras aplicaram o questionário geral e uma versão reduzida do QFA. Uma psicóloga aplicou o MINI (exceção do bloco de risco de suicídio).

7.5.3 Estudo pré-piloto e piloto

No acompanhamento dos 22 anos (2015), foram conduzidos dois estudos pré-piloto. O primeiro, feito em papel, teve como objetivo avaliar o tempo dispendido durante as entrevistas e a compreensão das perguntas realizadas. Esta versão do questionário foi aplicada pelas doutorandas responsáveis pelo campo aos jovens na mesma faixa etária dos membros da coorte, mas que não faziam parte da amostra. O

segundo pré-piloto teve como objetivo testar o questionário na sua versão digital, através da utilização do *software* REDCap. Foram entrevistados oito trabalhadores ou bolsistas do CPE com idade entre 20 e 24 anos, que também não faziam parte da amostra da coorte. O questionário geral levou em média 1 hora e 10 minutos, enquanto o questionário confidencial aproximadamente 10 minutos.

Em outubro de 2015 ocorreu o estudo piloto nas instalações do CPE. Os membros da equipe de coleta foram divididos em dois grupos (manhã e tarde), e intercalaram-se nas funções de entrevistadores e entrevistados, conforme o turno de atuação. A equipe foi observada pelos responsáveis pelo acompanhamento durante todo fluxo de entrevistas. Essa estratégia permitiu uma melhor gestão e organização do fluxo dentro da clínica e serviu para gerar estimativas de tempo em cada etapa de coleta.

7.5.4 Coleta de dados

O acompanhamento dos 22 anos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993 começou, efetivamente, no dia 13 de outubro de 2015 no prédio B do CPE e teve seu término dia 29 de julho de 2016. Os membros da coorte foram recebidos, mediante agendamento prévio de segunda a sexta feira das 08:00 às 20:00 horas e aos sábados das 09:00 às 17:00 horas.

Os participantes responderam, através de um *netbook* ou *notebook* a um questionário geral com 276 questões (nove blocos) contendo informações sobre estudos, trabalho, família, moradia e renda, gravidez e filhos, saúde, trânsito, atividade física, lazer, tempo de tela e comportamento sedentário, eventos estressores, fumo e discriminação, álcool e saúde mental (*Self-Reporting Questionnaire* (SRQ)). O questionário confidencial, por sua vez, era composto por 76 questões que abordavam temas como consumo de bebidas alcoólicas, uso de drogas, violência, bem-estar, vida sexual e contracepção.

Dois testes psicológicos foram aplicados por psicólogos: *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) e *SPAN* de dígitos. Outros três testes foram autoaplicados: Escala de Prazer Snaith-Hamilton (perda de capacidade de sentir prazer), *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised* (CESD-R)

(rastreamento para risco de depressão) e Escala Transversal de Sintomas de Nível 1 (avaliação psiquiátrica de 13 domínios: depressão, raiva, mania, ansiedade, sintomas somáticos, ideação suicida, psicose, distúrbio do sono, memória, pensamentos e comportamentos repetitivos, dissociação, funcionamento da personalidade e uso de substâncias).

Os membros da coorte também preencheram ao QFA em um computador previamente preparado. Este instrumento continha 94 itens e avaliava porções e frequência de consumo alimentar.

Entre os exames realizados estavam: *3D Photonic Scanner* (dimensão corporal), pletismografia por deslocamento de ar (BodPod) (densidade corporal), absorciometria de dupla energia de raios-X (DXA) (adiposidade corporal e densidade mineral óssea), espirometria (função pulmonar), difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) e velocidade da onda de pulso (VOP). Além disso, os participantes participaram de coleta de sangue e de medidas antropométricas (circunferência da cintura, altura em pé e altura sentado), de pressão arterial e da força de preensão manual através de um dinamômetro.

Na recepção, antes de finalizar a estada no CPE, era realizada a colocação do acelerômetro (equipamento de monitoramento da atividade física e movimentos corporais) no punho do braço não dominante do participante.

7.5.5 Controle de qualidade

Por um sorteio aleatório, 10% da amostra foi selecionada para participar do controle de qualidade. Foram realizadas ligações telefônicas para 360 participantes da coorte. Durante a chamada telefônica foram realizadas cinco perguntas referentes ao questionário geral, uma sobre a circunferência da cintura e uma para avaliar a clínica. Todas as entrevistas foram conduzidas através do software REDCap por uma auxiliar de pesquisa treinada.

7.6 Cálculo do tamanho da amostra

Pelo fato de os dados já terem sido previamente coletados nos anos de 2004 (11 anos), 2008 (15 anos), 2011 (18 anos) e 2015 (22 anos) não foi realizado cálculo de tamanho de amostra. Contudo, foi realizado cálculo de poder para estimar a diferença mínima capaz de ser detectada para cada um dos cinco desfechos de interesse (escolaridade - contínuo e categórico; função executiva direta e inversa – contínuas; quociente de inteligência (QI) - contínuo). Com exceção do QI que foi medido aos 18 anos, os demais desfechos foram coletados aos 22 anos. Foram acompanhados 4.106 indivíduos aos 18 anos e 3.810 aos 22 anos.

Espera-se encontrar prevalências de exposição de multimorbidade ($\geq$ duas morbidades ao mesmo tempo no mesmo indivíduo) de aproximadamente 25%. Todavia, foram conduzidos cálculos de poder utilizando diferentes estimativas de multimorbidade. Para as estimativas de desfechos, utilizou-se as seguintes estimativas de média e desvio-padrão: escolaridade 9,85 (2,94) (dados da própria Coorte de Pelotas de 1993, em análise de artigo ainda não publicado), função executiva direta 7,30 (2,38) (FIGUEIREDO; NASCIMENTO, 2007), função executiva inversa 5,67 (2,69) (FIGUEIREDO; NASCIMENTO, 2007) e quociente de inteligência 112,74 (10,28) (WAGNER et al., 2010). Para escolaridade categórica, estimou-se uma prevalência de desfecho de 58,46% (dados da própria coorte de Pelotas de 1993, em análise de artigo ainda não publicado). Foi considerado um nível de confiança de 95%. O Quadro 1 apresenta, por desfecho, a menor diferença possível de ser encontrada com poder superior a 80% entre os desfechos contínuos. O Quadro 2 apresenta as estimativas de poder para a variável de capital humano categórico.

Quadro 1. Cálculo de poder para associação entre multimorbidade capital humano (escolaridade – em anos, quociente de inteligência e função cognitiva).

Variável	Desvio padrão de referência	Prevalência de exposição	Diferença mínima detectável	Poder
Escolaridade (em anos)	2,94	10%	0,45	80,90%
		15%	0,38	81,32%
		20%	0,34	81,47%
		25%	0,31	80,48%
		30%	0,30	82,29%
		40%	0,28	82,12%
		50%	0,27	80,90%
Função executiva direta	2,38	10%	0,37	82,09%
		15%	0,31	81,91%
		20%	0,28	82,76%
		25%	0,25	80,18%
		30%	0,24	81,39%
		40%	0,23	83,21%
		50%	0,22	81,40%
Função executiva inversa	2,69	10%	0,41	80,58%
		15%	0,35	81,83%
		20%	0,31	81,20%
		25%	0,29	82,17%
		30%	0,27	81,03%
		40%	0,25	80,24%
		50%	0,25	81,81%
Quociente de inteligência	10,28	10%	1,50	80,13%
		15%	1,26	81,90%
		20%	1,13	80,43%
		25%	1,04	80,17%
		30%	0,99	80,73%
		40%	0,92	80,21%
		50%	0,90	80,09%

Quadro 2. Cálculo de poder para associação entre multimorbidade capital humano (escolaridade – categórica).

Prevalência de exposição	Prevalência de desfecho em não expostos	Prevalência de desfecho nos expostos	Poder
10%	20%	26,5%	80,96%
	30%	37,3%	80,89%
	40%	47,7%	80,89%
	50%	57,7%	80,15%
15%	20%	25,4%	80,66%
	30%	36,1%	80,87%
	40%	46,4%	80,33%
	50%	56,5%	80,72%
20%	20%	24,8%	80,58%
	30%	35,4%	80,39%
	40%	45,7%	80,27%
	50%	55,8%	80,75%
25%	20%	24,4%	80,16%
	30%	35,0%	80,70%
	40%	45,3%	80,87%
	50%	55,4%	81,44%
30%	20%	24,2%	80,98%
	30%	34,7%	80,35%
	40%	45,0%	80,79%
	50%	55,1%	81,43%
40%	20%	23,9%	80,44%
	30%	34,4%	80,43%
	40%	44,7%	81,21%
	50%	54,7%	80,32%
50%	20%	23,9%	81,86%
	30%	34,3%	80,17%
	40%	44,6%	81,11%
	50%	54,6%	80,26%

7.7 Instrumentos

Serão utilizadas informações do questionário geral e do questionário confidencial já previamente coletados nos acompanhamentos dos 11, 15, 18 e 22 anos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993. Os questionários originais estão disponíveis no endereço eletrônico do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, acessado em http://www.epidemiio-ufpel.org.br/site/content/coorte_1993/questionarios.php. O questionário geral foi

aplicado por um(a) entrevistador(a) treinado(a) e abordava questões relacionadas a escolaridade, família, atividade física, lazer, morbidades etc. O questionário confidencial, por sua vez, foi autoaplicado, contendo questões sobre relações sexuais, uso de drogas ilícitas e álcool entre outras. Aos 11 e 15 anos, questionários em papel foram utilizados e posteriormente foram digitados e armazenados em um banco de dados em formato digital. No acompanhamento seguinte, aos 18 anos, a coleta foi feita por PDA (*Personal Digital Assistant*) e no acompanhamento mais recente, aos 22 anos, a coleta se deu através do *software Research Eletronic Data Capture* (REDCap) (HARRIS et al., 2009). Em ambos os casos, bancos de dados no formato Stata foram criados para armazenamento das informações.

Além dos questionários mencionados acima, dados antropométricos e de pressão arterial serão utilizados dos quatro acompanhamentos. Para avaliar o Índice de Massa Corporal (IMC) serão utilizadas as variáveis de peso (kg) e altura (cm) coletadas por antropometristas treinadas.

Em 2011 (18 anos) e 2015 (22 anos), foram realizadas coletas de sangue com as quais, através de amostras de soro, foram estimados os níveis de hemoglobina glicada aos 18 anos e glicose no sangue aos 22 anos.

Para avaliação da saúde mental aos 11 e 15 anos foi utilizado o instrumento *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ). O SDQ é dividido em cinco subescalas: problemas emocionais (ansiedade/depressão), déficit de atenção/hiperatividade, problemas de relacionamento, problemas de conduta e comportamento pró-social. No total, o SDQ conta com 25 itens e foi autoaplicado pelos jovens da coorte. Aos 18 e 22 anos foi aplicado, por psicólogos treinados, o *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) que avalia diversos aspectos da saúde mental (episódio depressivo maior, transtorno de ansiedade social, transtorno de déficit de atenção / hiperatividade, transtorno bipolar, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de personalidade antissocial, transtorno de ansiedade generalizada e tentativa de suicídio ao longo da vida). Trata-se de um instrumento para avaliação de transtornos psicológicos com tempo de aplicação entre 15 e 30 minutos. O MINI é um instrumento de prática aplicação. Suas questões têm respostas simples (sim ou não) e no início de cada sessão são feitas até duas perguntas filtros que guiam o restante do bloco. O MINI foi desenvolvido para 1) ser utilizado em

cuidados primários e ensaios clínicos, e 2) avaliação aprofundada dos transtornos mentais na clínica e pesquisa psiquiátrica (AMORIM, 2000).

Além do MINI, psicólogos treinados aplicaram o *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-III) aos 18 anos e o *Digit Span* (subtest WAIS-III) aos 22 anos. O primeiro avalia dois domínios do quociente de inteligência (QI), o verbal e o de execução. Foram aplicados quatro subtestes do QI de execução: completar figuras, códigos, semelhanças e aritmética. O *Digit Span*, por sua vez, avalia a função executiva através da capacidade limite de processamento e armazenamento da memória de trabalho, ou seja, a quantidade máxima de ativação de um elemento que pode ser sustentada pela memória para realização das funções de processamento e armazenamento (JUST; CARPENTER, 1992). O teste busca avaliar de forma subvocal a capacidade de memorização a partir de lista numérica que, progressivamente, aumenta conforme o acerto da sequência. A pontuação bruta máxima é de 30 pontos, sendo possível atingir uma máxima de 16 pontos na ordem direta e 14 pontos na ordem inversa.

7.8 Principais variáveis a serem coletadas

Serão considerados quatro grandes grupos de variáveis de interesse: capital humano, multimorbidade, fatores de risco à saúde e covariáveis.

7.8.1 Capital humano

Serão avaliadas três variáveis de interesse: escolaridade, função executiva e quociente de inteligência (QI). O capital humano será avaliado aos 22 anos, com exceção do QI que foi coletado aos 18 anos e servirá de proxy para QI aos 22 anos. A escolaridade será obtida através das perguntas “*Em que série/ano tu estás?*” (em caso de estar estudando) e “*Até que série/ano tu completaste antes de parares de estudar*” (em caso de não estar estudando), e operacionalizada em a) anos completos e b) ter ensino médio completo aos 22 anos (sim ou não). A função executiva será avaliada através do subteste *Digit Span* (subtest WAIS-III) de maneira independente, para ordem direta (máximo de 16 pontos) e ordem inversa (máximo de 14 pontos). A

função executiva será avaliada de forma contínua para ambos os casos. O QI será avaliado com a *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS- III) através dos subtestes: completar figuras, códigos, semelhanças e aritmética. Os resultados brutos de cada subescala serão transformados em escores ponderados e, a seguir, será calculado o QI total. Por fim, o QI será avaliado de maneira contínua.

No total, o desfecho capital humano será avaliado de cinco maneiras independentes.

7.8.2 Multimorbidade

Para avaliar a presença de multimorbidade serão utilizadas uma série de morbidades e sintomas avaliadas durante os acompanhamentos da coorte de 1993. Por não haver nenhuma recomendação de quais morbidades avaliar, serão avaliadas todas as possíveis morbidades em cada acompanhamento. Devido a população em estudo ser composta por jovens, serão avaliados sintomas e /ou indicadores que indiquem maior risco de morbidades crônicas (chiado no peito, dor nas costas, problema de visão). Multimorbidade será considerada positiva quando um mesmo indivíduo apresentar duas ou mais condições crônicas ao mesmo tempo (HARRISON et al., 2014).

Durante os acompanhamentos dos 11, 15, 18 e 22 anos foram coletadas, via questionário, as seguintes morbidades e sintomas: Alergia de pele ou eczema, asma ou bronquite, colesterol alto, chiado no peito, diabetes, dor nas costas, hipertensão, problema de visão e rinite alérgica. O Quadro 3 resume, por ano de acompanhamento, as morbidades de interesse, a forma de obtenção, a pergunta realizada ou o instrumento de coleta e, também, a forma de operacionalização de cada variável.

Os problemas neuropsicológicos avaliados aos 11 e 15 anos foram: problemas emocionais (ansiedade/depressão), déficit de atenção/hiperatividade, problemas de relacionamento, problemas de conduta e comportamento pró-social. Para os 18 e 22 anos serão consideradas as seguintes doenças neuropsiquiátricas avaliadas pelo MINI: episódio depressivo maior, tentativa de suicídio, transtorno bipolar, fobia social, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de déficit de atenção /

hiperatividade, estresse pós-traumático e personalidade antissocial. Cada transtorno neuropsicológico avaliado será considerado uma morbidade independente.

O Quadro 4 apresenta um resumo, por idade da coorte, das principais morbidades que serão utilizadas.

Quadro 3. Lista de morbidades e sintomas, por ano, utilizadas para a operacionalização da multimorbididade

Morbidade	Acompanhamento	Forma de obtenção	Pergunta ou instrumento	Operacionalização
Alergia de pele ou eczema				
	2004 - 11 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> teve alergia de pele ou eczema?	Sim / Não
	2008 - 15 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> tinha alergia de pele ou eczema?	Sim / Não
	2011 - 18 anos	Não aplicado		
	2015 - 22 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas alergia de pele ou eczema?	Sim / Não
Asma ou bronquite				
	2004 - 11 anos	Diagnóstico médico reportado pela mãe	Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> tinha asma ou bronquite?	Sim / Não
	2008 - 15 anos	Diagnóstico médico reportado pela mãe	Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> tinha asma ou bronquite?	Sim / Não
	2011 - 18 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas asma ou bronquite?	Sim / Não
	2015 - 22 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas asma ou bronquite?	Sim / Não
Colesterol alto				
	2004 - 11 anos	Não aplicado		
	2008 - 15 anos	Não aplicado		
	2011 - 18 anos	Não aplicado		
	2015 - 22 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas... Colesterol alto?	Sim / Não
Chiado no peito				
	2004 - 11 anos	Reportado pela mãe	Alguma vez na vida o/a <NOME> já teve chiado no peito?	Sim / Não
	2008 - 15 anos	Reportado pelo membro da coorte	Alguma vez na vida tu já tiveste chiado no peito?	Sim / Não

	2011 - 18 anos	Reportado pelo membro da coorte	Alguma vez na vida, tu tiveste chiado no peito?	Sim / Não
	2015 - 22 anos	Reportado pelo membro da coorte	Alguma vez na vida, tu já tiveste chiado no peito?	Sim / Não
Diabetes				
	2004 - 11 anos	Reportado pela mãe	O/a <NOME> tem diabetes, açúcar no sangue?	Sim / Não
	2008 - 15 anos	Não aplicado		
	2011 - 18 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas açúcar alto no sangue ou diabetes?	Sim / Não
	2015 - 22 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas açúcar alto no sangue ou diabetes?	Sim / Não
Dor nas costas				
	2004 - 11 anos	Não aplicado		
	2008 - 15 anos	Não aplicado		
	2011 - 18 anos	Reportado pelo membro da coorte	Nos últimos 3 meses, tu tiveste dor nas costas?	Sim / Não
	2015 - 22 anos	Reportado pelo membro da coorte	Nos últimos três meses, tu tiveste dor nas costas?	Sim / Não
Hipertensão				
	2004 - 11 anos	Não aplicado		
	2008 - 15 anos	Não aplicado		
	2011 - 18 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas pressão alta?	Sim / Não
	2015 - 22 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas... Pressão alta ou hipertensão?	Sim / Não
Problema de visão				
	2004 - 11 anos	Diagnóstico médico reportado pela mãe	Desde <MÊS> do ano passado o/a <NOME> teve algum problema de visão? Foi dito pelo médico?	Sim / Não
	2008 - 15 anos	Diagnóstico médico reportado pela mãe	Desde <mês> do ano passado o/a <NOME> teve algum problema de visão? Foi dito pelo médico?	Sim / Não
	2011 - 18 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas problema de visão?	Sim / Não

	2015 - 22 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas problema de visão?	Sim / Não
Rinite alérgica				
	2004 - 11 anos	Diagnóstico médico reportado pela mãe	Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> teve rinite alérgica?	Sim / Não
	2008 - 15 anos	Diagnóstico médico reportado pela mãe	Alguma vez na vida o médico disse que o/a <NOME> tinha rinite alérgica?	Sim / Não
	2011 - 18 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas rinite?	Sim / Não
	2015 - 22 anos	Diagnóstico médico autorreferido	Alguma vez na vida o médico disse que tu tinhas rinite alérgica?	Sim / Não

Quadro 4. Resumo, por idade da coorte, das principais morbidades e fatores de risco avaliados que serão utilizados.

Acompanhamento Variável	11 anos	15 anos	18 anos	22 anos
Morbidades				
Alergia de pele ou eczema	X	X		X
Asma ou bronquite	X	X	X	X
Colesterol alto			X	X
Chiado no peito	X	X	X	X
Diabetes	X		X	X
Dor nas costas			X	X
Hipertensão	X	X	X	X
Problema de visão	X	X	X	X
Rinite alérgica	X	X	X	X
Ansiedade/depressão (episódio depressivo maior)	X	X	X	X
Déficit de atenção/hiperatividade	X	X	X	X
Problemas de relacionamento	X	X		
Problemas de conduta	X	X		
Comportamento pró-social	X	X		
Tentativa de suicídio			X	X
Transtorno bipolar			X	X
Fobia social			X	X
Transtorno de ansiedade generalizada			X	X
Estresse pós-traumático			X	X
Personalidade antissocial			X	X
Fatores de risco				
Inatividade física no tempo livre	X	X	X	X
Tabagismo	X	X	X	X
Consumo de álcool	X	X	X	X
Uso de drogas ilícitas	X	X	X	X
Tempo de computador	X	X	X	X
Tempo de TV	X	X	X	X
Tempo videogame	X	X	X	X
Tempo de sono	X		X	X

7.8.3 Fatores de risco

Para os quatro acompanhamentos avaliados serão extraídos, quando presente, os seguintes fatores de risco: inatividade física, tabagismo, consumo abusivo de álcool, sobrepeso e obesidade, uso de drogas ilícitas, excesso de comportamento sedentário (ECS) e tempo insuficiente de sono (TIS). A simultaneidade de fatores de risco será avaliada de maneira contínua, podendo, um mesmo indivíduo apresentar de zero até 7 fatores ao mesmo tempo. Todos os fatores de risco foram reportados pelos próprios membros da coorte, com exceção do excesso de peso.

Para calcular o excesso de peso serão utilizadas informações coletadas durante a antropometria de altura e peso. Nos acompanhamentos de 2004 (11 anos) e 2008 (15 anos) serão calculados os índices peso/altura e utilizados na forma de desvio padrão. A seguir serão comparados com a mediana da curva de referência da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2007). Serão considerados com excesso de peso aqueles jovens que estiverem com escore-z maior que 1. Nos demais acompanhamentos (18 e 22 anos) será utilizado o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) ($\text{peso(kg)}/\text{altura(m)}^2$). O IMC será categorizado conforme recomenda a OMS (em baixo peso ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), eutrófico ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)) (WHO, 2000).

A inatividade física foi coletada através de questionários. Aos 11, 15 e 22 anos foi utilizada uma lista de atividades realizadas no tempo livre pelos participantes. Aos 18 anos utilizou-se a sessão de lazer do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ). Este instrumento avalia o número de dias por semana e a duração de seções de moderadas e vigorosas de atividade física no lazer. Para cada acompanhamento será gerado um montante em minutos por semana de atividades físicas, e em seguida será dicotomizada entre ativos e inativos. Serão considerados inativos aqueles que relataram realizar menos de 60 minutos por dia entre adolescentes (11 e 15 anos) e 150 minutos por semana entre os adultos (18 e 22 anos) (WHO, 2010).

Tabagismo foi avaliado através de questionários. Aos 11 e 15 anos serão considerados como fumantes aqueles que relataram consumir pelo menos um cigarro nos últimos 30 dias (XI et al., 2016). Para os acompanhamentos dos 18 e 22 anos serão considerados tabagistas aqueles que relataram consumir pelo menos um cigarro por dia nos últimos sete dias. Para a classificação de consumo de álcool, aos

11 e 15 anos será considerado o consumo de uma dose nos últimos 30 dias (DUMITH et al., 2012). Aos 18 e 22 anos foi investigado o consumo de álcool através do *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT). Trata-se de um instrumento de rastreio para consumo de álcool desenvolvido pela OMS e validado no Brasil (BABOR et al., 2001; LIMA et al., 2005). Serão considerados em risco indivíduos que acumulem oito ou mais pontos no AUDIT (LIMA et al., 2005). O consumo de drogas ilícitas será avaliado, através de uma listagem com exemplos de drogas. Serão considerados em risco, aos 11 anos, jovens que relatarem o consumo de pelo menos uma vez na vida, aos 15 anos pelo menos uma vez no último mês. Aos 18 e 22 anos serão considerados em risco aqueles que responderem que “utilizam de vez em quando”, “só nos finais de semana” ou “uso todo dia, ou quase todo dia”.

A variável de excesso de comportamento sedentário (ECS) será criada a partir do somatório de minutos de três componentes, a) tempo de televisão, b) tempo de videogame e c) tempo de computador. Serão considerados em risco de ECS indivíduos que relatarem três ou mais horas por dia no somatório dos três domínios (KHAN et al., 2019). O Tempo insuficiente de sono (TIS) será calculado a partir da subtração do horário relatado ao acordar do horário relatado de ir dormir. Serão considerados com TIS, aqueles que relatarem dormir menos de sete horas por dia na última semana (WATSON et al., 2015).

O Quadro 5 exemplifica, por ano, a respectiva forma de obtenção, pergunta ou instrumento utilizado e a operacionalização de cada fator de risco. O Quadro 4 apresenta um resumo, por idade da coorte, dos principais fatores de risco que serão utilizadas.

Quadro 5. Lista de fatores de risco, por ano, utilizadas para a operacionalização de fatores de risco à saúde.

Fator de risco	Acompanhamento	Pergunta ou instrumento	Operacionalização
Inatividade física no tempo livre			
	2004 - 11 anos	Desde <DIA> da semana passada, tu praticaste alguma das atividades que vou dizer SEM CONTAR AS AULAS DE EDUCAÇÃO FÍSICA... Lista de atividades física (futebol de sete, rua ou campo; futebol de salão (futsal); atletismo; basquete; jazz, ballet, outras danças; ginástica olímpica, rítmica ou GRD; judô, karatê, capoeira, outras lutas; natação; vôlei; tênis, pádel; handebol; caçador; jogo de taco; outro esporte)	Praticar menos de 300 minutos por semana (sim/não)
	2008 - 15 anos	Desde <dia> da semana passada, tu praticaste... (futebol de sete, rua ou campo; futsal; atletismo; basquete; jazz, ballet, outras danças; ginástica olímpica, rítmica ou GRD; judô, karatê, capoeira, outras lutas; natação; vôlei; tênis, pádel; caminhada; musculação; academia; outro)	Praticar menos de 300 minutos por semana (sim/não)
	2011 - 18 anos	Questionário Internacional de Atividade Física, seção de lazer e de deslocamento/transporte da versão longa	Praticar menos de 150 minutos por semana de atividades moderadas ou 75 de atividades vigorosas (sim/não)
	2015 - 22 anos	Desde <DIA> da semana passada, tu fizeste (caminhada; musculação; treinamento funcional; ginástica na academia; bicicleta ergométrica; dança tipo jazz, ballet, street, hiphop ou outra; yoga ou pilates; caminhada na esteira; corrida na esteira; corrida ao ar livre; bicicleta ao ar livre; lutas como judô, jiu-jítsu, muay thai, karatê, boxe, taekwondo ou MMA; futebol, futsal ou futebol de sete; handebol; vôlei; basquete; natação; tênis; padel; outro;)	Praticar menos de 150 minutos por semana de atividades moderadas ou 75 de atividades vigorosas (sim/não)
Tabagismo			
	2004 - 11 anos	Nos últimos 30 dias, quantos dias você fumou?	Fumar pelo menos um cigarro nos últimos 30 dias (sim/não)
	2008 - 15 anos	Nos últimos 30 dias, quantos dias tu fumaste?	Fumar pelo menos um cigarro nos últimos 30 dias (sim/não)

	2011 - 18 anos	Quantos dias tu fumaste na última semana?	Fumar pelo menos um cigarro nos últimos 7 dias (sim/não)
	2015 - 22 anos	Quantos dias tu fumaste cigarro na última semana?	Fumar pelo menos um cigarro nos últimos 7 dias (sim/não)
Consumo de álcool			
	2004 - 11 anos	Nos últimos 30 dias, quantos dias você tomou bebida de álcool?	Consumir pelo menos uma vez no último mês (sim/não)
	2008 - 15 anos	Nos últimos 30 dias, quantos dias tu tomaste bebida de álcool?	Consumir pelo menos uma vez no último mês (sim/não)
	2011 - 18 anos	AUDIT	≥ 8 pontos (sim/não)
	2015 - 22 anos	AUDIT	≥ 8 pontos (sim/não)
Uso de drogas ilícitas			
	2004 - 11 anos	Alguma vez na vida você já usou: (maconha; cola de sapateiro; solvente ou tiner)	Uso de pelo menos uma droga (sim/não)
	2008 - 15 anos	No último mês, tu usaste alguma destas coisas? (cola de sapateiro; solvente ou tiner; cocaína; maconha; outra coisa, qual?)	Uso de pelo menos uma droga (sim/não)
	2011 - 18 anos	As próximas perguntas são sobre as TUAS EXPERIÊNCIAS no USO DE ALGUMAS DROGAS (Maconha; cocaína injetada; cocaína cheirada; lança-perfume ou loló; heroína; ecstasy; pitico (maconha com crack); crack; LSD ou ácido; cola de sapateiro; outra)	uso de vez em quando ou uso só nos finais de semana ou uso todo dia, ou quase todo dia (sim/não)
	2015 - 22 anos	As próximas perguntas são sobre as TUAS EXPERIÊNCIAS no USO DE ALGUMAS DROGAS (Maconha; cocaína; oxi; lança-perfume ou loló; heroína; ecstasy; pitico (maconha com crack); crack; LSD ou ácido; cola de sapateiro; merla; outra)	uso de vez em quando ou uso só nos finais de semana ou uso todo dia, ou quase todo dia (sim/não)
Tempo de computador			

	2004 - 11 anos	Quantas horas tu ficas no computador em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
	2008 - 15 anos	Quantas horas tu ficas no computador em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
	2011 - 18 anos	Quanto tempo tu ficas no computador em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
	2015 - 22 anos	Quanto tempo tu ficas no computador em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
Tempo de TV			
	2004 - 11 anos	Quantas horas tu assistes televisão em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
	2008 - 15 anos	Quantas horas tu assistes televisão em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
	2011 - 18 anos	Quanto tempo tu assistes televisão em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
	2015 - 22 anos	Quanto tempo tu assistes televisão em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
Tempo videogame			
	2004 - 11 anos	Quantas horas tu jogas videogame em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
	2008 - 15 anos	Quantas horas tu jogas videogame em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
	2011 - 18 anos	Quanto tempo tu jogas videogame em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
	2015 - 22 anos	Quanto tempo tu jogas videogame em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Em minutos
Tempo de sono			
	2004 - 11 anos	Geralmente, que horas tu dormes em um dia de semana sem ser sábados e domingos? Geralmente, que horas tu acordas em um dia de semana sem ser sábados e domingos?	Dormir menos de sete horas por dia (sim/não)
	2008 - 15 anos		

	2011 - 18 anos	Geralmente, que horas tu dormes em um dia de semana sem ser sábado e domingo? Geralmente, que horas tu acordas em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Dormir menos de sete horas por dia (sim/não)
	2015 - 22 anos	Geralmente, que horas tu dormes em um dia de semana sem ser sábado e domingo? Geralmente, que horas tu acordas em um dia de semana sem ser sábado e domingo?	Dormir menos de sete horas por dia (sim/não)

7.8.4 Covariáveis

Serão utilizadas as seguintes covariáveis, e suas respectivas operacionalizações, para ajuste: sexo (masculino e feminino); baixo peso ao nascer (menor que 2500g e maior que 2500g), posição socioeconômica (em quintis), raça ou etnia (branca, preta/negra, mulata/parda, amarela, indígena), escolaridade materna (em anos completos), escolaridade paterna (em anos completos) cor da pele da mãe (branca, negra, outra), cor da pele paterna (branca, negra, outra). O Quadro 6 resume, por ano da coorte, as covariáveis de interesse.

Quadro 6. Resumo, por idade da coorte, das principais covariáveis utilizadas.

Acompanhamento Variável	Perinatal	11 anos	15 anos	18 anos	22 anos
Sexo	X				
Baixo peso ao nascer	X				
Escolaridade paterna	X				
Cor da pele materna	X				
Cor da pele paterna	X				
Cor da pele ou etnia		X	X		
Escolaridade materna		X	X	X	
Renda familiar		X	X	X	X

8 Análise de dados

8.1 Artigo de revisão: Multimorbidade e fatores de risco à saúde, qual a relação com capital humano? Uma revisão sistemática.

O primeiro artigo proposto, tem como objetivo revisar a literatura a respeito da exposição a multimorbidade e/ou simultaneidade de fatores de risco, e seu possível impacto no capital humano futuro. Para isso, será conduzida uma busca sistemática nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (Medline), Biblioteca Virtual da Saúde/Literatura Latino-Americana e do Caribe em

Ciências da Saúde (BVS/LILACS), Biblioteca Eletrônica Científica Online (Scielo), *Scopus* e *Web of Science* utilizando a recomendação PRISMA (PRISMA, 2015). Previamente ao início das buscas serão definidos os descritores de interesse e os critérios de inclusão e exclusão dos artigos. Será conduzida uma revisão por pares, e em caso de discordância um terceiro revisor auxiliará como árbitro.

Entre os artigos selecionados será feita uma descrição quanto ao ano de publicação, local de realização do estudo, tamanho da amostra, tipo de amostragem, população alvo, definição de multimorbidade e ou simultaneidade de fatores de risco à saúde, número de condições avaliadas, variável de capital humano de interesse e principais resultados. A qualidade metodológica dos artigos selecionados será avaliada seguindo o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (MALTA et al., 2010).

8.2 Artigo original 1: Multimorbidade e fatores de risco à saúde da adolescência ao início da vida adulta: Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

Com o primeiro artigo original pretende-se descrever, ao longo de quatro acompanhamentos (11, 15, 15 e 22 anos), como a multimorbidade e os fatores de risco à saúde se distribuem na Coorte de Nascimento de Pelotas de 1993. As descrições das variáveis categóricas serão apresentadas na forma de frequências absoluta e relativa, juntamente com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%). Para as variáveis contínuas será feita a descrição através da média e desvio-padrão (variáveis simétricas), e da mediana e intervalo interquartil (variáveis assimétricas).

Também será feita descrição da amostra quanto ao número acumulado de morbidades, fatores de risco e de ambos juntos conforme características socioeconômicas através de uma análise factorial (NUNES et al., 2016b). Para as duplas e trios de morbidades e de fatores de risco à saúde com ocorrência maior que 10%, serão apresentadas as frequências absolutas observadas e relativas (considerando que seria esperado ao acaso) e seus intervalos de confiança (IC95%). Caso haja interação entre os grupamentos e sexo (valor- $p < 0,20$), as análises serão apresentadas estratificadas por sexo.

Para as análises bivariadas entre as características socioeconômicas e multimorbidade e simultaneidade de fatores de risco à saúde, será utilizado o teste Exato de Fisher quando exposição dicotômica e Qui Quadrado quando exposição for categórica. Serão consideradas significativas as associações com valor $p < 0,05$.

Será utilizado o *software Stata* versão 15.1 (*StatCorp, College Station, Texas, TX*) para as análises descritivas e de associação.

8.3 Artigo original 2: Relação entre multimorbidade, fatores de risco à saúde e capital humano ao longo do ciclo vital. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

O terceiro artigo proposto pretende identificar qual o impacto que a multimorbidade e a simultaneidade de fatores de risco à saúde exercem no capital humano. Para isso serão considerados cinco desfechos: escolaridade (em anos completos e se completou o ensino médio aos 22 anos), função executiva (ordem direta e ordem inversa - contínuas) e quociente de inteligência (QI) (contínuo).

Primeiramente será feita uma análise bivariada tendo como exposição morbidades e fatores de risco e como desfecho cada um dos cinco desfechos de capital humano. Serão testadas diversas formas de operacionalização das exposições e será utilizada aquela com melhor desempenho estatístico. Para os desfechos contínuos será utilizada a regressão linear e para o desfecho dicotômico, a regressão logística. Uma segunda análise levando em conta o número de condições presentes (morbidades ou fatores risco) será feita seguindo a mesma lógica.

A seguir os modelos de análise serão ajustados para as seguintes variáveis de confusão: sexo, baixo peso ao nascer, posição socioeconômica e raça ou etnia.

9 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa da coorte de 1993 aos 22 anos, chamado: “Determinantes da obesidade, doenças crônicas, saúde mental e capital humano ao

longo do ciclo vital”, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (Of. 1.250.366). Os demais acompanhamentos também tiveram seus respectivos projetos submetidos à aprovação do mesmo comitê.

Antes dos dezoito anos, os responsáveis pelos membros da coorte assinaram ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), enquanto os membros da coorte um termo de assentimento de participação. Aos 18 e 22 anos, apenas os membros faziam a assinatura do TCLE, indicando o acordo em participar da pesquisa.

Todas as questões éticas foram garantidas aos membros da coorte, como por exemplo o sigilo quanto a informações pessoais, bem como a possibilidade de desistência na participação em qualquer momento do estudo sem risco de consequências.

10 Orçamento e financiamento

Este é um estudo que fará uso dos dados do Estudo das Coortes de Nascimentos de Pelotas em 1993, que por sua vez é conduzido pelo Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas. A Coorte de 1993 atualmente é financiada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde através do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (400943/2013–1) e conta com o apoio da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO). Entre os anos de 2004 (acompanhamento dos 11 anos) a 2013 (acompanhamento dos 18 anos) o financiamento das pesquisas foi feito pela *Wellcome Trust*, através do projeto *Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change*. Algumas fases do estudo foram apoiadas pela União Europeia pelo *National Support Program for Centers of Excellence* (PRONEX), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Ministério da Saúde.

Por se tratar de uma pesquisa que já teve seus custos cobertos, e não necessitar de novos recursos, o presente projeto não carece de gastos extras, apenas os investimentos já previamente realizados.

11 Cronograma

Período Atividade	2019				2020				2021				2022			
	Trimestres															
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Definição do tema de pesquisa																
Revisão bibliográfica																
Elaboração do projeto																
Defesa do projeto																
Correções do projeto																
Trabalho de campo																
Análise de dados																
Artigo 1																
Artigo 2																
Artigo 3																
Elaboração do volume final																
Defesa da tese																

12 Divulgação dos resultados

A divulgação dos resultados da presente tese se dará na forma do volume final de Tese, artigos científicos publicados em periódicos relevantes para epidemiologia e saúde públicas através da plataforma digital do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia e da própria instituição, UFPel.

Referências

- ADELANTADO-RENAU, M. et al. Independent and combined influence of healthy lifestyle factors on academic performance in adolescents: DADOS Study. **Pediatric Research**, v. 85, n. 4, p. 456–462, 2019.
- AFSHAR, S. et al. Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the World Health Surveys. **BMC public health**, v. 15, p. 776, ago. 2015.
- AGBORSANGAYA, C. B. et al. Multimorbidity prevalence and patterns across socioeconomic determinants: a cross-sectional survey. **BMC public health**, v. 12, p. 201, mar. 2012.
- AHMADI, B. et al. Multimorbidity: Epidemiology and Risk Factors in the Golestan Cohort Study, Iran. **Medicine**, v. 95, n. 7, p. 1–7, 2016.
- ALOSCO, M. L. et al. The additive effects of type-2 diabetes on cognitive function in older adults with heart failure. **Cardiology research and practice**, v. 2012, p. 348054, 2012a.
- ALOSCO, M. L. et al. The independent association of hypertension with cognitive function among older adults with heart failure. **Journal of the neurological sciences**, v. 323, n. 1–2, p. 216–220, dez. 2012b.
- AMINISANI, N. et al. Socio-demographic and lifestyle factors associated with multimorbidity in New Zealand. **Epidemiology and health**, v. 42, p. e2020001, 2020.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 22, n. 3, p. 106–15, 2000.
- ARGYROPOULOU, V.; DELGADO, J. B. Health, Memory Complaints and Cognitive Performance in Older Adults: Relationship Analysis. **Hellenic journal of nuclear medicine**, v. 22 Suppl, p. 59–74, 2019.
- AUBERT, C. E. et al. Multimorbidity and healthcare resource utilization in Switzerland: A multicentre cohort study. **BMC Health Services Research**, v. 19, n. 1, p. 1–9, 2019.

BABOR, T. F. et al. **AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test : guidelines for use in primary health care** Geneva, 2001.

BASCH, C. E. Asthma and the Achievement Gap Among Urban Minority Youth. **Journal of school Health**, v. 81, n. 10, p. 606–613, 2011.

BECKER, G. **Human Capital- A theoretical and empirical analysis with special reference to education**. Third edit ed. Chicago: The University of Chicago Press, 1993.

BECKER, G. S. **Investment in Human Capital- A Theoretical Analysis**. Chicago: [s.n.]. v. 5

BLACKMAN, J. A.; GURKA, M. J. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children. **Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics**, v. 28, n. 2, p. 92–99, 2007.

BOIÇA, L. G. DE O. et al. Simultaneidade de fatores de risco cardiovascular e fatores associados em adultos. **revista eletronica do Univag**, p. 79–97, 2018.

BRESLAU, J. et al. Mental disorders and subsequent educational attainment in a US national sample. **Journal of psychiatric research**, v. 42, n. 9, p. 708–716, jul. 2008.

BYUN, W. et al. Effect of positive health factors and all-cause mortality in men. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 9, p. 1632–1638, 2010.

CABRAL, G. G. et al. Multimorbidity and Its Impact on Workers: A Review of Longitudinal Studies. **Safety and Health at Work**, v. 10, n. 4, p. 393–399, 2019.

CANIZARES, M. et al. Increasing Trajectories of Multimorbidity Over Time: Birth Cohort Differences and the Role of Changes in Obesity and Income. **The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences**, v. 73, n. 7, p. 1303–1314, set. 2018.

CARVALHO, J. N. DE et al. Prevalence of multimorbidity in the Brazilian adult population according to socioeconomic and demographic characteristics. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. e0174322, 2017.

CHADDOCK, L. et al. A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. **Brain research**, v. 1358, p. 172–183, out. 2010.

CHAPUT, J. et al. Sleep and Health Indicators in School-Aged Children and Youth. **Appl. Physiol. Nutr. Metab**, v. 41, n. June, p. S266–S282, 2016.

CHAU, K.; BAUMANN, M.; CHAU, N. Socioeconomic inequities patterns of multi-morbidity in early adolescence. **International journal for equity in health**, v. 12, p. 65, ago. 2013.

CHEN, H.; CHEN, Y.; CUI, B. The association of multimorbidity with healthcare expenditure among the elderly patients in Beijing, China. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 79, p. 32–38, nov. 2018.

CHRISTENSEN, J. et al. Human Capital and Administrative Burden: The Role of Cognitive Resources in Citizen-State Interactions. **Public Administration Review**, v. 80, n. 1, p. 127–136, 2020.

CHRISTOFOLETTI, M. et al. Simultaneity of chronic noncommunicable diseases in 2013 in Brazilian state capital cities: prevalence and demographic profile. **Epidemiologia e servicos de saude: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 29, n. 1, p. e2018487, 2020.

CHUGH, I. M.; KHANNA, P.; SHAH, A. Nocturnal symptoms and sleep disturbances in clinically stable asthmatic children. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 24, n. 2–3, p. 135–142, 2006.

CONTANT, É. et al. A multidisciplinary self-management intervention among patients with multimorbidity and the impact of socioeconomic factors on results. **BMC family practice**, v. 20, n. 1, p. 53, abr. 2019.

COSTA, F. F. DA et al. Agregação de fatores de risco para doenças e agravos crônicos não transmissíveis em adultos de Florianópolis , SC. **Rev Bras Epidemiol**, v. 16, n. 2, p. 398–408, 2013.

CRUZ, M. F. DA et al. Simultaneity of risk factors for chronic non-communicable diseases in the elderly in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 33, n. 2, p. e00021916, 2017.

CURRIE, J. Child health as human capital. **Health Economics (United Kingdom)**, v. 29, n. 4, p. 452–463, 2020.

DALSGAARD, S. et al. Association of Mental Disorder in Childhood and Adolescence with Subsequent Educational Achievement. **JAMA Psychiatry**, p. 1–9, 2020.

DE GREEFF, J. W. et al. Effects of physical activity on executive functions, attention and academic performance in preadolescent children: a meta-analysis. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 21, n. 5, p. 501–507, 2018.

DE MEDEIROS, P. A. et al. Prevalence and simultaneity of cardiovascular risk factors in elderly participants of a population-based study in southern Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 2019.

DING, D. et al. Traditional and Emerging Lifestyle Risk Behaviors and All-Cause Mortality in Middle-Aged and Older Adults: Evidence from a Large Population-Based Australian Cohort. **PLoS Medicine**, v. 12, n. 12, p. 1–21, 2015.

DONATH, C. et al. Predictors of binge drinking in adolescents: Ultimate and distal factors - A representative study. **BMC Public Health**, v. 12, n. 1, p. 263, 2012.

DU VAURE, C. B. et al. Exclusion of patients with concomitant chronic conditions in ongoing randomised controlled trials targeting 10 common chronic conditions and registered at ClinicalTrials.gov: A systematic review of registration details. **BMJ Open**, v. 6, n. 9, p. 4–11, 2016.

DUGRAVOT, A. et al. Social inequalities in multimorbidity, frailty, disability, and transitions to mortality: a 24-year follow-up of the Whitehall II cohort study. **The Lancet. Public health**, v. 5, n. 1, p. e42–e50, jan. 2020.

DUMITH, S. C. et al. Clustering of risk factors for chronic diseases among adolescents from Southern Brazil. **Preventive Medicine**, v. 54, n. 6, p. 393–396, 2012.

FABBRI, E. et al. Association Between Accelerated Multimorbidity and Age-Related Cognitive Decline in Older Baltimore Longitudinal Study of Aging Participants without Dementia. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 64, n. 5, p. 965–972, maio 2016.

FAUGHT, E. L. et al. The combined impact of diet, physical activity, sleep and screen time on academic achievement: A prospective study of elementary school students in Nova Scotia, Canada. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 14, n. 1, p. 1–13, 2017.

FAUGHT, E. L. et al. The longitudinal impact of diet, physical activity, sleep, and screen time on Canadian adolescents' academic achievement: An analysis from the COMPASS study. **Preventive Medicine**, v. 125, n. May, p. 24–31, 2019.

FERRO, M. A. et al. Multimorbidity in Children and Youth across the Life-course (MY LIFE): protocol of a Canadian prospective study. **BMJ Open**, v. 9, n. 11, p. e034544, nov. 2019.

FIGUEIREDO, V. L. M. DE; NASCIMENTO, E. DO. Desempenhos nas Duas Tarefas

do Subteste Dígitos do WISC-III e do WAIS-III Performances in the Forward and Backward Digit Span in the WISC-III and WAIS-III. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 23, n. 3, p. 313–318, 2007.

FOROUZANFAR, M. H. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1659–1724, out. 2016.

FORTIN, M. et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. **Health and quality of life outcomes**, v. 2, p. 51, set. 2004.

FORTIN, M. et al. Prevalence estimates of multimorbidity: A comparative study of two sources. **BMC Health Services Research**, v. 10, 2010.

FORTIN, M. et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology. **Annals of family medicine**, v. 10, n. 2, p. 142–151, 2012.

FORTIN, M. et al. Lifestyle factors and multimorbidity: a cross sectional study. **BMC public health**, v. 14, p. 686, jul. 2014.

FRANCE, E. F. et al. Multimorbidity in primary care: a systematic review of prospective cohort studies. **British Journal of General Practice**, v. 62, n. April, p. 298, abr. 2012.

FRANCISCO, P. M. S. B. et al. Prevalência e coocorrência de fatores de risco modificáveis em adultos e idosos. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, n. 86, p. 1–13, 2019.

GAGE, S. H. et al. Investigating causality in associations between smoking initiation and schizophrenia using Mendelian randomization. **Scientific Reports**, v. 7, n. January, p. 1–8, 2017.

GAGE, S. H. et al. Does smoking cause lower educational attainment and general cognitive ability? Triangulation of causal evidence using multiple study designs. **Psychological Medicine**, p. 1–9, 2020.

GHOSE, B.; ABDOUL RAZAK, M. Y. Memory and Learning Complaints in Relation to Depression among Elderly People with Multimorbidity. **Geriatrics (Basel, Switzerland)**, v. 2, n. 2, maio 2017.

GIJSEN, R. et al. Causes and consequences of comorbidity: A review. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 54, n. 7, p. 661–674, 2001.

GOLINOWSKA, S. S. et al. Participation in formal learning activities of older Europeans in poor and good health. **European journal of ageing**, v. 13, n. 2, p. 115–127, 2016.

GOMEZ-PINILLA, F.; HILLMAN, C. The influence of exercise on cognitive abilities. **Comprehensive Physiology**, v. 3, n. 1, p. 403–428, 2013.

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 Epidemiology**, v. 47, n. 5, p. 1389- 1390e, 2018.

GRAJEDA, R. et al. The Human Capital Study 2002–04: Tracking, data collection, coverage, and attrition. **Food Nutr Bull**, v. 26, n. 2, p. 1–7, 2005.

HALTERMAN, J. S. et al. Behavior problems among inner-city children with asthma: Findings from a community-based sample. **Pediatrics**, v. 117, n. 2, p. 1–10, 2006.

HARRIS, P. A. et al. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform**, v. 42, n. 2, p. 377–381, 2009.

HARRISON, C. et al. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. **BMJ Open**, v. 4, p. e004694, 2014.

HIRSCHMANN, R. et al. Simultaneidade de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis em população rural de um município no sul do Brasil. **Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology**, v. 23, p. e200066, 2020.

HORTA, B. L. et al. Associations of Linear Growth and Relative Weight Gain in Early Life with Human Capital at 30 Years of Age. **Journal of Pediatrics**, v. 182, p. 85-91.e3, 2017.

HUSSIN, N. M. et al. Incidence and predictors of multimorbidity among a multiethnic population in Malaysia: a community-based longitudinal study. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 31, n. 2, p. 215–224, 2019.

ICKOVICS, J. R. et al. Health and academic achievement: cumulative effects of health assets on standardized test scores among urban youth in the United States. **The**

Journal of school health, v. 84, n. 1, p. 40–48, jan. 2014.

INGLÉS, C. J. et al. Uso de alcohol y tabaco y variables cognitivo-motivacionales en el ámbito escolar: Efectos sobre el rendimiento académico en adolescentes españoles. **Adicciones**, v. 25, n. 1, p. 63, 2013.

JACKSON, C. A. et al. Lifestyle and Socioeconomic Determinants of Multimorbidity Patterns among Mid-Aged Women: A Longitudinal Study. **PloS one**, v. 11, n. 6, p. e0156804, 2016.

JANTSCH, A. G.; ALVES, R. F. S.; FAERSTEIN, E. Educational inequality in Rio de Janeiro and its impact on multimorbidity: evidence from the Pró-Saúde study. A cross-sectional analysis. **Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina**, v. 136, n. 1, p. 51–58, 2018.

JOHNSTON, M. C. et al. Defining and measuring multimorbidity: A systematic review of systematic reviews. **European Journal of Public Health**, v. 29, n. 1, p. 182–189, 2019.

JUST, M. A.; CARPENTER, P. A. A Capacity Theory of Comprehension : Individual Differences in Working Memory. **Psychological review**, v. 99, n. 1, p. 122–149, 1992.

KANE, J. B. et al. Pathways of Health and Human Capital from Adolescence into Young Adulthood. **Soc Forces**, v. 96, n. 3, p. 949–976, mar. 2018.

KATIKIREDDI, S. V. et al. The contribution of risk factors to socioeconomic inequalities in multimorbidity across the lifecourse: a longitudinal analysis of the Twenty-07 cohort. **BMC medicine**, v. 15, n. 1, p. 152, ago. 2017.

KELLEY, B. J.; PETERSEN, R. C. Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. **Neurologic Clinics**, v. 25, n. 3, p. 577–609, 2007.

KHAN, A. et al. Sitting time among adolescents across 26 Asia–Pacific countries: a population-based study. **International Journal of Public Health**, v. 64, n. 8, p. 1129–1138, 2019.

KIKER, B. F. The Historical Roots of the Concept of Human Capital. **Journal of Political Economy**, v. 74, n. 5, p. 481–499, 1966.

KINGSTON, A. et al. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: Estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model. **Age and Ageing**, v. 47, n. 3, p. 374–380, 2018.

KROKSTAD, S. et al. Multiple lifestyle behaviours and mortality, findings from a large

population-based Norwegian cohort study - The HUNT Study. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2017.

KUO, R. N.; LAI, M.-S. The influence of socio-economic status and multimorbidity patterns on healthcare costs: a six-year follow-up under a universal healthcare system. **International journal for equity in health**, v. 12, p. 69, ago. 2013.

LAI, F. T. T.; MA, T. W.; HOU, W. K. How does chronic multimorbidity affect daily routines? An experience sampling study of community-dwelling adults in Hong Kong. **Journal of community psychology**, jul. 2020.

LAROCHE, M.; MERETTE, M.; RUGGERI, G. C. On the concept and dimensions of human capital in a knowledge-based economy context. **Canadian Public Policy**, v. 25, n. 1, p. 87–100, 1999.

LAWRENCE, D. et al. Impact of mental disorders on attendance at school. **Australian Journal of Education**, v. 63, n. 1, p. 5–21, 2019.

LI, X. et al. Association of socioeconomic and lifestyle factors with chronic non-communicable diseases and multimorbidity among the elderly in rural southwest China. **Journal of public health (Oxford, England)**, mar. 2019.

LIM, S. S. et al. Measuring human capital: a systematic analysis of 195 countries and territories, 1990–2016. **The Lancet**, v. 392, n. 10154, p. 1217–1234, 2018.

LIMA, C. T. et al. Concurrent and construct validity of the audit in an urban brazilian sample. **Alcohol & Alcoholism**, v. 40, n. 6, p. 584–589, 2005.

LO, J. C. et al. Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine**, v. 17, p. 87–98, 2016.

LOEF, M.; WALACH, H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: A systematic review and meta-analysis. **Preventive Medicine**, v. 55, n. 3, p. 163–170, 2012.

MAGGI, S. et al. Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patients. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 27, n. 1, p. 24–33, 2009.

MAKOVSKI, T. T. et al. Multimorbidity and quality of life: Systematic literature review and meta-analysis. **Ageing research reviews**, v. 53, p. 100903, abr. 2019.

MALTA, D. C. et al. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil – Pesquisa Nacional de Saúde , 2013. **Rev Bras Epidemiol**, v. 18, n. 2, p. 3–16, 2015.

- MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE : subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 559–565, 2010.
- MARENGONI, A. et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. **Ageing research reviews**, v. 10, n. 4, p. 430–439, set. 2011.
- MARENGONI, A.; ANGLEMAN, S.; FRATIGLIONI, L. Prevalence of disability according to multimorbidity and disease clustering: a population-based study. **Journal of comorbidity**, v. 1, p. 11–18, 2011.
- MARTÍNEZ-GÓMEZ, D. et al. Rol del género en la influencia de las conductas saludables sobre el rendimiento académico en adolescentes Españoles; el estudio afinos. **Nutricion Hospitalaria**, v. 27, n. 3, p. 724–730, 2012.
- MATSUSHITA, K. et al. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 23, n. 5, p. 565–568, 1994.
- MCALONEY, K. et al. A scoping review of statistical approaches to the analysis of multiple health-related behaviours. **Preventive Medicine**, v. 56, n. 6, p. 365–371, 2013.
- MCQUEENIE, R. et al. Multimorbidity, polypharmacy, and COVID-19 infection within the UK Biobank cohort. **Plos One**, v. 15, n. 8, p. e0238091, 2020.
- MEADER, N. et al. A systematic review on the clustering and co-occurrence of multiple risk behaviours. **BMC Public Health**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2016.
- MEDA, S. A. et al. Longitudinal influence of alcohol and marijuana use on academic performance in college students. **PloS one**, v. 12, n. 3, p. 1–16, 2017.
- MELLO, A. DE C.; ENGSTROM, E. M.; ALVES, L. C. Health-related and socio-demographic factors associated with frailty in the elderly: a systematic literature review. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 6, p. 1143–1168, 2014.
- MENEZES, R. F. DE et al. Alcohol Consumption and Risk of Cancer : a Systematic Literature Review. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 9, p. 4965–4972, 2013.
- MERIKANGAS, K. R. et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 10, p. 980–989, out. 2010.
- MESSERLI, F. H.; WILLIAMS, B.; RITZ, E. Essential hypertension. **Lancet**, v. 370, n.

9587, p. 591–603, 2007.

MEYER, J. S. et al. Risk factors accelerating cerebral degenerative changes, cognitive decline and dementia. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 14, n. 12, p. 1050–1061, 1999.

MOUNCE, L. T. A. A. et al. Predicting incident multimorbidity. **Annals of Family Medicine**, v. 16, n. 4, p. 322–329, jul. 2018.

NG, S. K. et al. Patterns of multimorbid health conditions: A systematic review of analytical methods and comparison analysis. **International Journal of Epidemiology**, v. 47, n. 5, p. 1687–1704, out. 2018.

NGUYEN, H. et al. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of Comorbidity**, v. 9, p. 1–15, 2019.

NICE, N. I. FOR H. AND C. E. E. **Multimorbidity : clinical assessment and management**. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>>. Acesso em: 22 out. 2020.

NOBLE, N. et al. Which modifiable health risk behaviours are related? A systematic review of the clustering of Smoking, Nutrition, Alcohol and Physical activity ('SNAP') health risk factors. **Preventive Medicine**, v. 81, p. 16–41, 2015.

NUNES, B. P. et al. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 67, p. 130–138, 2016a.

NUNES, B. P. et al. Multimorbidity in adults from a southern Brazilian city: occurrence and patterns. **International journal of public health**, v. 61, n. 9, p. 1013–1020, dez. 2016b.

NUNES, B. P. et al. Contextual and individual inequalities of multimorbidity in Brazilian adults: a cross-sectional national-based study. **BMJ open**, v. 7, n. 6, p. e015885, jun. 2017.

NUNES, B. P.; THUMÉ, E.; FACCHINI, L. A. Multimorbidity in older adults: Magnitude and challenges for the Brazilian health system Chronic Disease epidemiology. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 1–11, 2015.

OECD, O. PARA A C. E D. E. **How's Life? 2020: Measuring Well-being**. Disponível em: <<http://www.oecd.org/statistics/how-s-life-23089679.htm>>. Acesso em: 22 out.

2020.

OLOPADE, B. C. et al. Human capital and poverty reduction in OPEC member-countries. **Heliyon**, v. 5, n. 8, p. e02279, 2019.

OLSON, J.; HUMMER, R. Educational attainment and the clustering of health-related behavior among U.S. young adults. **Preventive Medicine**, v. 84, p. 83–89, 2 jan. 2016.

PATHIRANA, T. I.; JACKSON, C. A. Socioeconomic status and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 42, n. 2, p. 186–194, abr. 2018.

PAULITSCH, R. G.; DUMITH, S. C.; SUSIN, L. R. O. Simultaneidade de fatores de risco comportamentais para doença cardiovascular em estudantes universitários. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 4, p. 624–635, 2017.

PEREPELKIN, V. A.; PEREPELKIN, E. V.; MOROZOVA, E. S. Evolution of the concept of “Human Capital” in economic science. **International Journal of Environmental and Science Education**, v. 11, n. 15, p. 7649–7658, 2016.

PERLMUTER, L. C. et al. Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. **The American Journal of Medicine**, v. 77, n. 6, p. 1043–1048, 1984.

PFEFFERBAUM, A. et al. Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: An fMRI study. **NeuroImage**, v. 14, n. 1 I, p. 7–20, 2001.

PRISMA. **Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises : A recomendação PRISMA ***. [s.l: s.n.].

REZENDE, L. F. M. DE et al. Physical activity and cancer : an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770 000 cancer cases. **British journal of sports medicine**, v. 52, n. 13, p. 1–9, 2017.

RICARDO, C. Z. et al. Co-occurrence and clustering of the four major non-communicable disease risk factors in Brazilian adolescents: Analysis of a national school-based survey. **PLoS ONE**, v. 14, n. 7, p. e0219370, 2019.

RICHARDS, M. et al. Cigarette Smoking and Cognitive Decline in Midlife: Evidence from a Prospective Birth Cohort Study. **American Journal of Public Health**, v. 93, n. 6, p. 994–998, 2003.

RIVERA-ALMARAZ, A. et al. Longitudinal associations of multimorbidity, disability and out-of-pocket health expenditures in households with older adults in Mexico: The study

on global AGEing and adult health (SAGE). **Disability and health journal**, v. 12, n. 4, p. 665–672, out. 2019.

ROMANO, I.; BUCHAN, M. C.; FERRO, M. A. Multimorbidity in children and youth: a scoping review protocol. **BMJ open**, v. 8, n. 5, p. e022413, maio 2018.

ROSTRON, B. L. et al. Smokeless tobacco use and circulatory disease risk: a systematic review and meta-analysis. **Open Heart**, v. 5, p. 1–15, 2018.

SAKIB, M. N. et al. The prevalence of multimorbidity and associations with lifestyle factors among middle-aged Canadians: an analysis of Canadian Longitudinal Study on Aging data. **BMC public health**, v. 19, n. 1, p. 243, fev. 2019.

SCHÄFER, I. et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. **PLoS ONE**, v. 5, n. 12, p. e15941, dez. 2010.

SCHOFIELD, D. J. et al. Multiple chronic health conditions and their link with labour force participation and economic status. **PloS one**, v. 8, n. 11, p. e79108, 2013.

SCHOFIELD, D. J. et al. Multiple chronic health conditions and their link with wealth assets. **European journal of public health**, v. 25, n. 2, p. 285–289, abr. 2015.

SCHWINGSHACKL, L. et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Eur J Epidemiol**, v. 32, p. 363–375, 2017.

SEGAL, A. B. et al. The impact of childhood obesity on human capital in high-income countries: A systematic review. **Obesity Reviews**, n. June, p. 1–15, 2020.

SEO, S. et al. Is Transient and Persistent Poverty Harmful to Multimorbidity?: Model Testing Algorithms. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 13, jul. 2019.

SIBLEY, B. A.; ETNIER, J. L. The Relationship Between Physical Activity and Cognition in Children: A Meta-Analysis. **Pediatric Exercise Science**, v. 15, p. 243–256, 2003.

SINGH, K. et al. Multimorbidity in South Asian adults: prevalence, risk factors and mortality. **Journal of public health (Oxford, England)**, v. 41, n. 1, p. 80–89, mar. 2019.

SPRATT, J. S. The Relation of 'Human Capital' Preservation to Health Costs. **American Journal of Economics and Sociology**, v. 34, n. 3, p. 295–306, 1975.

STORES, G. et al. Sleep and psychological disturbance in nocturnal asthma. **Arch Dis Child**, v. 78, p. 413–419, 1998.

SUM, G. et al. Multimorbidity and out-of-pocket expenditure on medicines: a systematic review. **BMJ global health**, v. 3, n. 1, p. e000505, 2018.

SUM, G. et al. Patients with more comorbidities have better detection of chronic conditions, but poorer management and control: findings from six middle-income countries. **BMC public health**, v. 20, n. 1, p. 9, jan. 2020.

TETZLAFF, J. et al. Widening inequalities in multimorbidity? Time trends among the working population between 2005 and 2015 based on German health insurance data. **International journal for equity in health**, v. 17, n. 1, p. 103, jul. 2018.

THAVORN, K. et al. Effect of socio-demographic factors on the association between multimorbidity and healthcare costs: a population-based, retrospective cohort study. **BMJ open**, v. 7, n. 10, p. e017264, out. 2017.

UDDIN, R. et al. Clustering of lifestyle risk factors for non-communicable diseases in 304,779 adolescents from 89 countries: A global perspective. **Preventive Medicine**, v. 131, p. 105955, 2020.

VAN BEEK, A. H. E. A. et al. Cerebral autoregulation: An overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 28, n. 6, p. 1071–1085, 2008.

VAN DEN AKKER, M.; BUNTINX, F.; KNOTTNERUS, J. A. Comorbidity or multimorbidity: What's in a name? A review of literature. **European Journal of General Practice**, v. 2, n. 2, p. 65–70, 1996.

VAN DER SCHANS, J. et al. An explorative study of school performance and antipsychotic medication. **BMC Psychiatry**, v. 16, n. 1, p. 1–8, 2016.

VASCONCELOS, A. M. N.; GOMES, M. M. F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 21, n. 4, p. 539–548, 2012.

VICTORA, C. et al. Breastfeeding and school achievement in Brazilian adolescents. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 94, n. 11, p. 1656–1660, 2005.

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

VICTORA, C. G. et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health

and human capital. **The Lancet**, v. 371, n. 9609, p. 340–357, 2008a.

VICTORA, C. G. et al. Cohort Profile: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 37, p. 704–709, 2008b.

VILLA, K. M. Multidimensional human capital formation in a developing country: Health, cognition and locus of control in the Philippines. **Economics and Human Biology**, v. 27, p. 184–197, 2017.

VIOLAN, C. et al. Prevalence, Determinants and Patterns of Multimorbidity in Primary Care: A Systematic Review of Observational Studies. **PloS one**, v. 9, n. 7, p. e102149, 2014.

WAGNER, F. et al. Viabilidade da estimativa de QI a partir dos subtestes Vocabulário e Cubos da WAIS-III. **Psico-USF**, v. 15, n. 2, p. 215–224, 2010.

WALDSTEIN, S. R. The relation of hypertension to cognitive function. **Current Directions in Psychological Science**, v. 12, n. 1, p. 9–13, 2003.

WANG, H. H. X. et al. Relationships of multimorbidity and income with hospital admissions in 3 health care systems. **Annals of family medicine**, v. 13, n. 2, p. 164–167, mar. 2015.

WATSON, N. F. et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. **Sleep**, v. 38, n. 6, p. 843–844, 2015.

WHO, W. H. O. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/>.

WHO, W. H. O. **Growth reference 5-19 years**. Disponível em: <https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/>. Acesso em: 22 out. 2020.

WHO, W. H. O. **Global recommendations on physical activity for health**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/>>.

WHO, W. H. O. **Global status report on noncommunicable diseases**, 2011.

WHO, W. H. O. **Noncommunicable diseases**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>>. Acesso em: 22 out. 2020.

WIKSTRÖM, K. et al. European Journal of Internal Medicine Clinical and lifestyle-related risk factors for incident multimorbidity : 10-year follow-up of Finnish population-based cohorts 1982 – 2012. **European Journal of Internal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 211–216, 2015.

WRIGHT, C. et al. Effect of multiple risk behaviours in adolescence on educational attainment at age 16 years: A UK birth cohort study. **BMJ Open**, v. 8, n. 7, p. 1–9, 2018.

WRIGHT, P. M.; MCMAHAN, G. C. Exploring human capital: Putting “human” back into strategic human resource management. **Human Resource Management Journal**, v. 21, n. 2, p. 93–104, 2011.

WULCZYN, F.; PAROLINI, A.; HUHR, S. Human capital and child protection: A research framework in the CRC context. **Child Abuse and Neglect**, n. June, p. 104610, 2020.

XI, B. et al. Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 11, p. e795-805, 2016.

YILDIZ, B. et al. Chronic diseases and multimorbidity among unemployed and employed persons in the Netherlands: A register-based cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 10, n. 7, p. 1–9, 2020.

ZHONG, W. et al. Effect of multiple chronic diseases on health care expenditures in childhood. **Journal of Primary Care and Community Health**, v. 6, n. 1, p. 2–9, 2015.

III. Modificações do projeto de pesquisa

Modificações no projeto de pesquisa

Nesta seção são descritas, em detalhes, as mudanças realizadas em relação aos artigos propostos no Projeto de Pesquisa inicial. As alterações se seguem nos seus respectivos itens.

- **Artigo original 1: Multimorbidade e fatores de risco à saúde da adolescência ao início da vida adulta: Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.**

Durante a execução deste estudo foi optado por não realizar a descrição das duplas e trios de morbidades e de fatores de risco à saúde com ocorrência maior que 10%. Foi optado por descrever a coocorrência de ambos os desfechos. Desta forma, criou-se uma tabela 3x3 com a ocorrência de cada combinação entre número de morbidades e fatores de risco à saúde (zero, um, dois ou mais).

- **Artigo de revisão: Multimorbidade e fatores de risco à saúde, qual a relação com capital humano? Uma revisão sistemática.**

Após extensa revisão da literatura foi constatado um baixo volume de artigos que utilizem a multimorbidade ou simultaneidade de fatores de risco à saúde como exposição para desfechos em capital humano. Devido a isso, como alternativa, optou-se pela realização de um artigo original com o título *“Patterns of co-occurrence of risk factors and morbidities among adolescents and young adults from the 1993 Pelotas Birth Cohort: A network analyses approach”*. Este artigo foi conduzido como sendo o “Artigo original 2”. O estudo teve como objetivo investigar o padrão de coocorrência de doenças e fatores de risco à saúde em quatro momentos da adolescência e início da vida adulta (11, 15, 18 e 22 anos) entre os membros da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993. Foi utilizada uma análise de redes para cada acompanhamento e estratificada por sexo.

- **Artigo original 2: Relação entre multimorbidade, fatores de risco à saúde e capital humano ao longo do ciclo vital. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.**

Devido a necessidade de alteração da ordem dos artigos, este estudo passou a ser considerado como “Artigo original 3”. Além da necessidade de alteração da ordem de execução, a forma de avaliar morbidades e fatores de risco foi alterada. Procuramos de várias formas e a maneira mais simples de definir a evolução de morbidades e fatores de risco ao longo da adolescência e início da vida adulta. Optamos por realizar uma análise das trajetórias do número de fatores de risco à saúde e de doenças nesses períodos. Estas trajetórias serviram de exposição para os desfechos de capital humano, onde utilizamos função executiva, escolaridade e QI. O título final do Artigo 3 ficou “*Increasing diseases and risk factors in adolescence are related to worse human capital: Longitudinal analyses among the 1993 Pelotas Birth Cohort members*”.

- **Relatório do trabalho de campo.**

Esta tese foi embasada em dados da Coorte de Nascimento de Pelotas de 1993. Contudo, devido ao intervalo entre os acompanhamentos desta coorte (2015 e 2023), não foi possível a realização do trabalho de campo nesta Coorte em específico. Desta forma, o Relatório de Trabalho de Campo apresentado neste volume é referente ao acompanhamento da Coorte de 2004, onde o trabalho de campo foi realizado na visita dos 15 anos.

IV. Relatório do trabalho de campo

Autora:

Isabel Oliveira Bierhals

Colaboradores:

Luciana Tovo Rodrigues

Deise Cristina Modesto

Karen Sánchez

Pedro Augusto Crespo da Silva

Riceli Rodeghiero

Sumário

1.	História breve da Coorte de Nascimentos de 2004	109
2.	Acompanhamento dos 15-16 anos (2019/2020)	110
3.	Atividades anteriores ao trabalho de campo	110
3.1	Recrutamento de pessoal (auxiliares de pesquisa)	113
3.2	Localização dos participantes	114
3.3	Recrutamento de pessoal (entrevistadores e psicólogos)	116
3.4	Treinamentos específicos	118
3.5	Estudo piloto	119
4.	Instrumentos de pesquisa	120
4.1	REDCap	120
4.2	Questionários	120
4.2.1	Questionários aplicados à mãe ou responsável	121
4.2.2	Testes psicológicos aplicados à mãe ou responsável	123
4.2.3	Questionários aplicados ao(à) adolescente	125
4.3	Equipamentos	130
4.3.1	Antropometria, pressão arterial e coleta de cabelo	130
4.3.2	BodPod	131
4.3.3	DXA	132
4.3.4	Acelerômetro	132
5.	Manuais de instrução	132
6.	Trabalho de campo	133
6.1	Início do trabalho de campo	133
6.2	Logística do trabalho de campo	133
6.2.1	Recepção dos(as) adolescentes	133

6.2.2 Entrevistas	135
6.2.3 Psicólogos(as)	135
6.2.4 Cantab	136
6.2.5 Equipamentos	136
6.2.6 Acelerometria	138
6.2.7 Encerramento da visita	144
6.2.8 Estratégias de busca dos(as) adolescentes	148
7. Subestudo deficiência intelectual	149
8. Situações adversas e alterações na conduta	149
9. Controle do andamento do trabalho de campo	151
10. Controle de qualidade dos dados	151
11. Reversão de recusas	152
12. Histórico de Covid-19 no Brasil e no mundo	152
13. Coorte 2004 e a pandemia do novo Coronavírus	158
14. Outras cidades	159
15. Gerenciamento dos dados	159
15.1 REDCap	159
15.2 Equipamentos	160
15.3 Análise de inconsistências	161
16. Equipe	161
16.1 Reuniões de trabalho	162
16.1.1 Pesquisadores, supervisão e colaboradores	162
16.1.2 Equipe	162
16.2 Alterações na equipe no decorrer do trabalho de campo	163
17. Aspectos financeiros	163
18. Questões éticas	164

19. Resultados preliminares do trabalho de campo	164
Referências	169

***I. RELATÓRIO GERAL DE TRABALHO
DE CAMPO***

1. História breve da Coorte de Nascimentos de 2004

A “Coorte de Nascimentos de 2004” é um estudo longitudinal coordenado pelos pesquisadores Dra. Iná Santos, Dra. Alicia Matijasevich, Dr. Aluísio Barros e Dra. Luciana Tovo Rodrigues. No ano de 2004, todos os nascidos vivos na cidade de Pelotas, cujas famílias residiam no local, foram elegíveis para participar do estudo, que objetivou avaliar aspectos da saúde dos participantes. Das 4.263 crianças identificadas, os pais de 4.231 aceitaram participar do estudo, caracterizando o estudo perinatal e o tamanho de amostra dessa coorte.

Foram realizados sete acompanhamentos desde 2004, aos 3, 12, 24, 48 meses e 6-7, 10 anos e 15-16 anos. Este relatório descreve o acompanhamento de 15-16 anos da coorte. No estudo perinatal, as mães foram entrevistadas quanto às características socioeconômicas, demográficas e reprodutivas e a utilização de serviços de saúde, práticas de amamentação, estilos de vida e morbidade. As entrevistas e exames dos recém-nascidos foram realizados nas maternidades. Nos acompanhamentos aos 3, 12, 24 e 48 meses de idade, a mãe ou cuidadora foi entrevistada e a criança examinada em casa. Foram coletadas novas informações sobre características socioeconômicas e demográficas, utilização de serviços de saúde, práticas alimentares, estilos de vida e crescimento infantil, desenvolvimento e morbidade desde o nascimento. Em 2010/2011, foi realizado o acompanhamento dos 6-7 anos de idade na clínica do Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE) Dr. Amílcar Gigante da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) e coletadas informações detalhadas de saúde, dieta e estilo de vida das famílias, condições de moradia, comportamentos de saúde, assistência médica e qualidade de vida das crianças e mães. Também foram realizadas medidas antropométricas, avaliação da composição corporal e atividade física, espirometria e pressão arterial, além da aplicação de testes para avaliação da cognição e saúde mental a todas as crianças. Em 2015, no acompanhamento dos 10 anos de idade, as crianças e suas mães foram novamente avaliadas na clínica do CPE. Foram aplicados dois questionários nesta idade: um direcionado à mãe, contendo informações detalhadas sobre cuidados e saúde da criança, características sociodemográficas da mãe, família e domicílio, além de saúde

materna e qualidade de vida; e outro aplicado a criança, contendo questões sobre: escola, atividade física, sono, alimentação, eventos estressores, percepção corporal, escala de faces, computador/internet, locus de controle, saúde bucal, menstruação (apenas para as meninas) e um questionário confidencial para os jovens. Também foram realizadas medidas antropométricas, avaliação da composição corporal, pressão arterial e espirometria, além de testes para avaliação da cognição e saúde mental das crianças e de suas mães e/ou responsáveis. Detalhes metodológicos referentes aos acompanhamentos prévios da Coorte de 2004 já se encontram publicados (Santos et al., 2011; Santos et al., 2014).

2. Acompanhamento dos 15-16 anos (2019/2020)

O acompanhamento dos 15-16 anos foi realizado presencialmente entre 20/11/2019 e 17/03/2020, no CPE Dr. Amílcar Gigante da UFPel, e de 31/03/2020 a 22/10/2020, em decorrência da pandemia por COVID-19, foi concluído via telefone. Ao todo, foram entrevistados 2.029 adolescentes, correspondendo a uma taxa de acompanhamento de 50,4%. A Tabela 1 apresenta o número de participantes incluídos em cada acompanhamento. A taxa de acompanhamento em cada visita foi calculada dividindo-se o total obtido pela soma entre o número de entrevistas realizadas e o número de óbitos acumulados no período pelo número de nascidos vivos.

3. Atividades anteriores ao trabalho de campo

O planejamento do acompanhamento dos 15-16 anos teve início em maio de 2019, a partir da seleção e elaboração de instrumentos a serem utilizados e organização da logística a ser seguida. A equipe de pesquisa do acompanhamento foi composta pela coordenadora do trabalho de campo, Professora Luciana Tovo Rodrigues, pela pós-doutoranda e supervisora do trabalho de campo, Isabel Oliveira Bierhals, doutorandos Karen Sánchez, Pedro Augusto Crespo da Silva e Riceli Rodeghiero, pós-doutoranda Bianca Del Ponte da Silva e coordenadores do estudo,

Professores Iná Santos, Alicia Matijasevich e Alúcio Barros. Uma série de reuniões mensais de equipe sucederam-se até que o trabalho pudesse ser iniciado. Nestas reuniões foram definidos a logística, os instrumentos e os exames a serem aplicados.

O presente relatório de trabalho de campo descreve, a seguir, todas as atividades desenvolvidas no acompanhamento dos membros da Coorte de 2004, em 2019/2020.

Tabela 1. Descrição dos números referentes a cada acompanhamento realizado na Coorte de Nascimentos de 2004. Pelotas-RS.

Acompanhamento	Perinatal	3 meses	12 meses	24 meses	48 meses	6 anos	10 anos	15-16 anos
Entrevistas realizadas	4.231	3.985	3.907	3.869	3.799	3.722	3.566	2.029
Óbitos*	-	66	82	88	94	95	98	102
Recusas (%)	32 (0,8)	26 (0,6)	26 (0,6)	40 (0,9)	51 (1,2)	27 (0,6)	68 (1,6)	76 (1,8)
Perdas (%)	-	154 (3,6)	216 (5,1)	234 (5,5)	287 (6,8)	387 (9,2)	499 (11,8)	2.024 (47,8)‡
Perdas + Recusas (%)	32 (0,8)	180 (4,3)	242 (5,7)	274 (6,5)	338 (8,0)	414 (9,8)	567 (13,4)	2.100 (49,6)
Taxa de Acompanhamento (%)	99,2	95,7	94,3	93,5	92,0	90,2	86,6	50,4

*Número cumulativo.

‡Acompanhamento interrompido devido à pandemia de COVID-19.

3.1 Recrutamento de pessoal (auxiliares de pesquisa)

Nos dias 04, 05 e 08 de julho de 2019, ocorreu a seleção da equipe de auxiliares de pesquisa da Coorte 2004. O processo de seleção deu-se por meio de um edital público, denominado *Processo seletivo simplificado para os cursos de aperfeiçoamento: “Capacitação em planejamento e execução de primeiras etapas de inquéritos epidemiológicos I e II”*, divulgado de maneira *on-line*, no dia 10 de junho de 2019, no *site* da UFPel, *site* do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGEpi), no perfil do *Facebook* “Coortes Pelotas” e também enviado para divulgação, via *e-mail*, para a rede de contatos da secretaria do PPGEpi.

Um grupo de 71 pessoas candidatou-se para as quatro vagas (uma para secretariado e três para telefonista). Na primeira etapa de seleção, os critérios avaliados para pontuação foram pós-graduação *lato* ou *stricto sensu* em qualquer área (1 ponto), participação em trabalhos de campo em pesquisas epidemiológicas (1 ponto por projeto – máximo de 4 pontos), experiência profissional em atividades administrativas de pesquisa epidemiológica (1 ponto por projeto – máximo de 4 pontos) e bolsa de iniciação científica na graduação (1 ponto), totalizando uma pontuação máxima de 10 pontos. Um total de 49 participantes enviaram a documentação completa exigida (requerimento de inscrição, declaração de ensino médio em escola pública brasileira, declaração de etnia, declaração de disponibilidade de 40 horas semanais, declaração de vínculo empregatício e documentos comprobatórios dos critérios de avaliação). Destes, 12 foram selecionados para participar do treinamento, que visou apresentar o trabalho a ser realizado, introdução às ferramentas REDCap (Harris et al., 2009) e *Excel*, além da atividade prática de agendamentos. O treinamento foi coordenado pelas Professoras Luciana Tovo Rodrigues e Renata Moraes Bielemann, pelas pós-doutorandas Isabel Oliveira Bierhals e Bianca Del Ponte da Silva e contou com a colaboração de Silvia Pinto, Neiva Vale, Carla Santos, Pedro Augusto Crespo da Silva, Francine Costa e Luídi Vidaletti.

A avaliação dos candidatos foi realizada a partir de uma prova teórica e um teste prático. A parte teórica constava de 18 questões (ANEXO 1) sobre temas

abordados no treinamento. O teste prático simulava a realização do agendamento de uma visita de uma participante da coorte, com o objetivo de observar a desenvoltura do candidato em uma ligação telefônica. A partir destas avaliações, foram selecionados quatro participantes para integrarem a equipe e darem início ao trabalho, que envolveu atividades de secretaria e de localização dos participantes (via ligação telefônica e *Facebook*, para atualização de cadastro). A equipe iniciou as atividades no dia 05 de agosto de 2019.

3.2 Localização dos participantes

A localização dos participantes teve início em agosto de 2019 e estendeu-se durante todo o trabalho de campo. Diversas estratégias de busca foram adotadas simultaneamente, visando reduzir as perdas de acompanhamento. Quando localizados, os pais ou responsáveis eram informados sobre a realização de um novo acompanhamento da Coorte 2004 e uma futura visita ao CPE. Cada um dos métodos de busca utilizados será descrito na sequência temporal dos acontecimentos.

✓ Atualização do banco de dados cadastrais dos 10 anos (2015)

A partir de agosto de 2019, dois auxiliares de pesquisa ficaram responsáveis por realizar a atualização de dados cadastrais dos membros da Coorte 2004. Para tal, utilizou-se como base o banco de dados do último acompanhamento, sendo geradas três listas: (1) Total de participantes da coorte, retirados os casos de óbitos; (2) Total de participantes da coorte menos os casos de óbitos e participantes do subestudo de saúde bucal; (3) Total de participantes do subestudo de saúde bucal menos os casos de óbitos. A lista (1) foi utilizada como a população-alvo para o presente acompanhamento (adolescentes elegíveis) e as listas (2) e (3) determinaram a ordem das ligações para atualização de cadastro. Tendo em vista que o subestudo de saúde bucal foi realizado em 2017, esperava-se que os acompanhados no subestudo estariam com o cadastro mais atualizado do que aqueles que não participaram. Por isso, a lista (2) foi a primeira a ser selecionada, e, após a conclusão desta, seguiu-se para a lista (3).

Foram realizadas ligações do CPE para todos os contatos existentes no banco de dados do último acompanhamento. Em cada ligação, era realizada a atualização de endereços, contatos telefônicos e demais informações (ponto de referência da residência, nome e/ou endereço de trabalho do responsável e contato de algum familiar ou conhecido próximo). Também era informado sobre a brevidade do acompanhamento dos 15-16 anos e que ligação futura, com o objetivo de agendamento, seria realizada. Quando era localizado apenas o(a) adolescente, pedia-se o contato do seu responsável. Desta forma, sempre que possível, o contato era realizado com alguém maior de idade, tanto para atualização do cadastro, quanto para o agendamento da visita à clínica do CPE.

✓ ***Busca dos(as) adolescentes em redes sociais***

A procura pelos adolescentes, mas principalmente pelos seus pais ou responsáveis em redes sociais, iniciou também em agosto de 2019, por meio da rede social *Facebook*, utilizando a busca textual pelos nomes dos participantes e de seus pais ou responsáveis. Esta busca foi realizada por um dos auxiliares de pesquisa. Nesta mesma rede social, também houve interação com os participantes e divulgação de informações sobre o acompanhamento via perfil “Coortes Pelotas” e via página (*fanpage*) da Coorte de 2004. No decorrer do tempo, devido à ausência de resposta aos telefonemas e as mensagens no *Facebook*, iniciou-se a busca dos pais ou responsáveis por meio do aplicativo *WhatsApp*. De maneira semelhante ao contato telefônico, quando era encontrado apenas o(a) adolescente, logo pedia-se o contato do seu responsável, para que todas as informações fossem providas por alguém maior de idade.

Esta busca inicial manteve-se até o início do trabalho de campo, quando o referido auxiliar de pesquisa foi deslocado para outra atividade e o trabalho, até então realizado por ele, foi dividido entre os outros dois auxiliares de pesquisa, inicialmente responsáveis pela atualização cadastral e agendamento dos participantes e seus responsáveis.

✓ ***Rastreamento dos(as) adolescentes nos domicílios***

Em novembro de 2019 foi contratado o primeiro auxiliar de rastreamento para se deslocar até os endereços dos participantes, cujo contato telefônico não havia sido possível. Este era responsável por visitar os endereços fornecidos em visitas prévias

(pessoais e de pessoas conhecidas) e atualizar o banco de dados. Por motivos logísticos, o primeiro teve que ausentar-se do trabalho e, em dezembro de 2019, contratou-se outro profissional para dar andamento ao trabalho.

Um auxiliar de pesquisa era o ponto focal do rastreador, sendo responsável por selecionar e imprimir, do banco de dados cadastral, informações de endereços e contatos secundários (de familiares, vizinhos ou pessoas próximas), indicados no último acompanhamento. Uma vez localizado o domicílio do(a) adolescente, eram atualizados os contatos e informado que, em breve, receberiam uma ligação convidando-os para participar do acompanhamento, e, quando possível, realizado o agendamento do(a) adolescente e de seu responsável para uma visita ao CPE.

Em fevereiro de 2020, contratou-se um segundo auxiliar de rastreamento para realizar, simultaneamente, a busca dos endereços dos participantes inicialmente não localizados.

3.3 Recrutamento de pessoal (entrevistadores e psicólogos)

Entre os dias 30 de setembro e 04 de outubro de 2019, ocorreu a seleção da equipe de entrevistadores e psicólogos da Coorte 2004. O processo de seleção deu-se por meio de um edital público denominado *Processo seletivo simplificado para os cursos de aperfeiçoamento: “Capacitação em planejamento e execução de primeiras etapas de inquéritos epidemiológicos I e II”*, divulgado de maneira *on-line*, no dia 02 de setembro de 2019, no *site* da UFPel, *site* do PPGEpi, no perfil do *Facebook* “Coortes Pelotas” e também enviado para divulgação via *e-mail* para a rede de contatos da secretaria do PPGEpi.

Um grupo de 36 pessoas candidatou-se para as 10 vagas de psicólogo (denominado Categoria I) e 172 pessoas para as 29 vagas de entrevistador (denominado Categoria II). Na primeira etapa de seleção, os critérios avaliados para pontuação na Categoria I foram pós-graduação *lato* ou *stricto sensu* em qualquer área (1 ponto), participação em trabalhos de campo em pesquisas epidemiológicas e/ou experiência comprovada em coleta de dados em saúde mental (1 ponto por projeto – máximo de 7 pontos) e participação em projetos de pesquisa, ensino e extensão durante a graduação (1 ponto – máximo de 2 pontos). Já os critérios avaliados na

Categoria II foram pós-graduação *lato* ou *stricto sensu* em qualquer área (1 ponto), participação em trabalhos de campo em pesquisas epidemiológicas (1 ponto por projeto – máximo de 7 pontos) e participação em projetos de pesquisa, ensino e extensão durante a graduação (1 ponto – máximo de 2 pontos).

Todos os candidatos a Categoria I e 160 candidatos a Categoria II enviaram documentação completa exigida (requerimento de inscrição, declaração de disponibilidade de 36 horas semanais e documentos comprobatórios dos critérios de avaliação). Destes, 20 candidatos a Categoria I e 60 candidatos a Categoria II foram selecionados para participar do treinamento geral (apresentação do trabalho a ser realizado) e treinamento específico para aplicação do questionário do(a) adolescente e do(a) responsável. O treinamento foi coordenado pelas Professoras Luciana Tovo Rodrigues e Renata Moraes Bielemann, pelas pós-doutorandas Isabel Oliveira Bierhals e Bianca Del Ponte da Silva e contou com a colaboração dos doutorandos Francine Santos e Pedro Augusto Crespo da Silva, além de Silvia Pinto, Carla Santos, Bruna Schneider e Gabriela Callo.

Nos últimos dois dias de treinamento, os psicólogos (Categoria I) participaram de um treinamento específico sobre um dos instrumentos de saúde mental, *Development and Well-Being Assessment* (DAWBA). Este treinamento foi coordenado pelo Professor Tiago Neuenfeld Munhoz, com colaboração da pós-doutoranda Gabriela Callo.

Todos os participantes receberam os questionários e manual de instruções em papel, além de versões em PDF terem sido enviadas via *e-mail*. Todos puderam aplicar e tirar dúvidas sobre o conteúdo dos mesmos.

A avaliação dos candidatos foi realizada a partir de uma prova teórica, contendo 20 questões sobre temas abordados no treinamento (com três questões diferenciando os candidatos das categorias I e II - ANEXOS 2 e 3), e uma avaliação prática, que ocorreu ao longo de uma semana, utilizando como critérios: desenvoltura, participação, interesse e presença. A partir destas avaliações, foi selecionada a equipe de trabalho de campo e designada a função de cada um, assim como o turno de trabalho, conforme as vagas disponíveis: entrevistadoras (10), psicólogos (10), recepcionistas (4), organizadores do fluxo de entrevistas e exames (4), supervisores do questionário de frequência alimentar (QFA) (2), antropometristas (4), operadores do BodPod (2), operadores do DXA (2) e responsável pela acelerometria (1). A partir

desta subdivisão, ocorreram os treinamentos específicos. A equipe iniciou o trabalho de campo no dia 18 de novembro de 2019, no dia do estudo piloto.

3.4 Treinamentos específicos

Após designada a função de cada membro da equipe, deu-se início aos treinamentos específicos, que ocorreram do dia 29 de outubro a 14 de novembro de 2019. Estes foram divididos da seguinte forma:

- ✓ **Antropometria:** Ocorreu de 29 de outubro a 1º de novembro e foi coordenado pela pós-doutoranda Bruna Schneider e pela Professora Renata Moraes Bielemann, com colaboração da doutoranda Riceli Rodeghiero. Participaram as quatro antropometristas e as duas supervisoras do QFA, as quais foram padronizadas para as medidas de circunferência de cintura e quadril, altura em pé, altura sentada e pressão arterial. As bolsistas selecionadas para coordenar o fluxo dos exames e aquelas responsáveis pelos equipamentos de BodPod e DXA foram padronizadas para realização da medida da altura em pé.

- ✓ **DXA:** O treinamento ocorreu no dia 04 de novembro, nos turnos de manhã e tarde, tendo sido coordenado pela Professora Renata Moraes Bielemann e pela doutoranda Riceli Rodeghiero. Participaram as duas operadoras do DXA, além das duas operadoras do BodPod.

- ✓ **BodPod:** O treinamento ocorreu no dia 05 de novembro, no turno da tarde, tendo sido coordenado pela Professora Silvana Paiva Orlandi, com colaboração da Professora Renata Moraes Bielemann e pela doutoranda Riceli Rodeghiero. Participaram as duas operadoras do BodPod, além das duas operadoras do DXA.

- ✓ **QFA:** O treinamento ocorreu nos dias 04 e 05 de novembro, no turno da tarde, e foi coordenado pela pós-doutoranda Gabriela Callo, com colaboração da doutoranda Francine Santos. Participaram as duas supervisoras do QFA e duas entrevistadoras nutricionistas (Fabiane Vidal e Francine Maagh).

- ✓ **Entrevistas:** O treinamento ocorreu nos dias 30 de outubro, no período da tarde, e 31 de outubro e 1º de novembro, nos turnos da manhã e tarde, tendo sido coordenado pela pós-doutoranda Isabel Oliveira Bierhals, com colaboração dos doutorandos Francine Santos, Pedro Augusto Crespo da Silva e Riceli Rodeghiero. Participaram as dez entrevistadoras e as quatro recepcionistas.

- ✓ **Recepção, Fluxo e Acelerometria:** O treinamento ocorreu no dia 05 de novembro, no turno da manhã, e foi coordenado por Deise Modesto, Pedro Augusto Crespo da Silva e pelo Professor Inácio Crochemore Mohnsam da Silva. Participaram as quatro recepcionistas, quatro responsáveis pelo fluxo e pelo responsável pela acelerometria.

- ✓ **Coleta de cabelo:** O treinamento ocorreu no dia 13 de novembro, no turno da manhã, coordenado pela Professora Luciana Tovo Rodrigues e pela doutoranda Káren Sanches, com colaboração de Clarice Brinck Brum. Participaram as quatro antropometristas e duas entrevistadoras (Fernanda Bastos e Caroline Pinto).

- ✓ **Psicólogos:** O treinamento ocorreu entre os dias 11 e 14 de novembro e foi coordenado pelos Professores Tiago Neuenfeld Munhoz e Adriana Argeu, com colaboração de Jéssica Mayumi Maruyama. Participaram os dez psicólogos selecionados.

3.5 Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado no dia 18 de novembro de 2019. O trabalho foi supervisionado pelos doutorandos, coordenadora e supervisora do trabalho de campo, que observaram o funcionamento da logística proposta para o acompanhamento 15-16 anos da Coorte de 2004.

A equipe foi dividida conforme o turno de trabalho e realizou-se uma simulação de acompanhamento, com cinco adolescentes e mães voluntários. A simulação abrangeu todas as estações da clínica, incluindo recepção, entrevistas e exames.

Essa estratégia permitiu avaliar a logística inicialmente proposta, desde a chegada do(a) adolescente a clínica, até a sua saída, com entrega do brinde, dos resultados dos exames e colocação do acelerômetro, além de estimar o tempo de permanência em cada uma das estações.

4. Instrumentos de pesquisa

4.1 REDCap

O REDCap (*Research Electronic Data Capture*) foi desenvolvido e implantado inicialmente na Universidade *Vanderbilt*, EUA, e atualmente tem apoio de um amplo consórcio de parceiros internacionais.

O projeto REDCap foi desenvolvido para oferecer uma ferramenta intuitiva e reutilizável para a comunidade científica, para ser utilizada na coleta, armazenamento e difusão de dados de pesquisa. O REDCap possui uma interface acessível, que permite ao usuário inserir dados de estudos de forma segura e acurada (Harris et al., 2009).

4.2 Questionários

As questões elaboradas para a pesquisa foram agrupadas em blocos e então, aplicadas à mãe ou responsável (questionário da mãe) e ao adolescente (questionário do(a) adolescente). Ambos também respondiam um questionário confidencial autoaplicado. A mãe ou responsável respondia questões relacionadas à saúde mental, que incluíam os instrumentos *Development and Well-Being Assessment for Children and Adolescents* (DAWBA), *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) e a Escala *Wechsler* Abreviada de Inteligência (WASI). O(A) adolescente respondia ainda um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) autoaplicado e um teste neuropsicológico, denominado *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB).

Com exceção do CANTAB, que era aplicado com auxílio de um *tablet*, todos os demais instrumentos eram aplicados utilizando computadores (*desktop*), sendo acessados através de *browser*, contendo o questionário na plataforma REDCap. Prevendo possíveis problemas técnicos com a rede de internet ou com os computadores, uma versão impressa de todos os questionários foi preparada. Além disso, se o(a) adolescente ou responsável apresentasse dificuldades para utilizar o aparelho, poderia utilizar a versão impressa.

4.2.1 Questionários aplicados à mãe ou responsável

4.2.1.1 Questionário geral da mãe

Foi aplicado ao responsável, preferencialmente à mãe do(a) adolescente (ANEXO 4 e 5). O questionário era composto pelos seguintes blocos:

BLOCO A (*identificação*): continha cinco questões, incluindo nome e número de identificação do(a) adolescente), nome da entrevistadora, data e horário do início da entrevista, grau de parentesco do responsável com o adolescente, se o responsável residia com o(a) adolescente, se o(a) adolescente tem irmão(ã) gêmeo(a) e, em caso afirmativo, se este residia com ele(a).

BLOCO B (*cuidado do adolescente*): composto por 18 questões, que abordavam informações como número de moradores no domicílio e sua respectiva identificação; se o adolescente tem pai, mãe e/ou irmãos falecidos; grau de contato do(a) adolescente com os pais biológicos e sociais; e como o(a) adolescente está se saindo na escola.

BLOCO C (*saúde do adolescente*): composto por 53 questões contendo perguntas relacionadas ao sono do(a) adolescente, saúde geral, enfermidades, audição e visão, morbidades (pneumonia e infecção urinária), consultas médicas, hospitalizações e medicações utilizadas.

BLOCO D (*características da mãe, da família e do domicílio*): composto por 30 questões tratando de temas como trabalho e escolaridade maternos, presença de companheiro, fumo, bolsa família e renda familiar.

BLOCO E (*bens de consumo*): composto por 13 questões abordando perguntas sobre posse de bens domiciliares.

BLOCO F (*eventos estressores*): composto por sete questões abordando temas relacionados a eventos estressores dentro do domicílio e de condições do bairro.

BLOCO G (*saúde da mãe*): composto por nove questões que tratavam sobre gestações e saúde reprodutiva da mãe.

BLOCO H (*Parent-Child Conflict Tactics Scales - CTSPC*): composto por 18 questões, este instrumento avalia a violência contra o(a) adolescente por meio de perguntas que descrevem variadas formas de disciplina. Ao longo do questionário, as medidas “mais adequadas” são propositadamente intercaladas com as “mais inadequadas” e as “violentas”. O instrumento original é composto por 22 questões, no entanto, para este acompanhamento, quatro questões foram excluídas, por tratarem de violência grave, o que teria implicações éticas para o estudo, uma vez que sua identificação requereria notificação dos responsáveis às autoridades legais.

BLOCO I (*Edinburgh Postnatal Depression Scale - EDINBURGH*): composto por dez questões, com quatro opções de resposta. Este instrumento é utilizado para avaliar a frequência (“ausente” até “diária”) de sintomas depressivos em mulheres no período pós-parto, referentes aos sete dias anteriores a entrevista.

Nos casos em que o(a) adolescente tinha irmão(ã) gêmeo(a), aplicava-se um questionário reduzido, contendo informações referentes ao segundo filho, sem que fosse necessário refazer as questões relacionadas à mãe/responsável e ao domicílio. Eram aplicados os **BLOCOS A** (identificação), **B** (*cuidado do adolescente*), **C** (*saúde do adolescente*), **F** (*eventos estressores*) e **H** (*CTSPC*).

4.2.1.2 Questionário confidencial da mãe

O questionário confidencial era aplicado após o questionário geral. A mãe era questionada sobre a capacidade de manusear o computador, assim como sobre a compreensão das questões. Caso não apresentasse dificuldades, o questionário era autoaplicado, período no qual a mãe permanecia sozinha na sala de entrevista. Se a mãe apresentasse dificuldade no uso com computador, o instrumento era aplicado na versão impressa e/ou com auxílio da entrevistadora. Nesse último caso, as questões eram lidas e a mãe orientada para a marcação das respostas. Este questionário era composto por cinco perguntas e baseou-se no instrumento *Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST), sobre uma variedade de uso de substâncias, incluindo álcool, fumo e drogas ilícitas na vida e nos últimos três meses, bem como sobre a idade de experimentação da primeira substância (ANEXO 6).

4.2.2 Testes psicológicos aplicados à mãe ou responsável

4.2.2.1 WASI

A Escala *Wechsler* Abreviada de Inteligência (WASI) é um instrumento breve de avaliação da inteligência, aplicável a crianças de 6 anos a idosos de 89 anos de idade. Fornece informações sobre os Quocientes de inteligência (QI) Total, de Execução e Verbal, a partir de quatro subtestes (Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Raciocínio Matricial), em um curto espaço de tempo. A escala ainda fornece a possibilidade de avaliação do QI Total com apenas dois subtestes (Vocabulário e Raciocínio Matricial). Este questionário foi aplicado à mãe biológica e social do(a) adolescente.

4.2.2.2 DAWBA

O DAWBA é um questionário dividido em duas partes: uma estruturada e outra aberta. Este instrumento propõe-se a fazer diagnósticos psiquiátricos segundo as classificações diagnósticas do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 4ª edição (DSM-IV) e da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), em crianças e adolescentes de cinco a 17 anos de idade. O instrumento permite fazer o diagnóstico de Transtorno de Ansiedade de Separação, Fobia Específica, Fobia Social, Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno do Estresse Pós-Traumático, Transtorno do Pânico e Agorafobia, Transtorno Obsessivo Compulsivo, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno de Oposição e Desafio, Transtorno de Conduta, Transtornos Alimentares (Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, Transtorno de compulsão alimentar) e Transtorno de Tiques (Síndrome de *Tourette*, Tiques motores e Tiques vocais). Além disso, permite suspeitar de Transtorno Invasivo do Desenvolvimento e Transtorno Afetivo Bipolar. O questionário DAWBA foi aplicado na versão *on-line* e os dados estão depositados no *site* (www.dawba.com). Além disso, a versão *on-line* foi adaptada para uma versão em papel, para ser utilizada nas visitas domiciliares e nos momentos em que o acesso à internet não estivesse disponível. Este questionário foi aplicado ao responsável do(a) adolescente, preferencialmente à mãe.

4.2.2.3 MINI

Trata-se de uma entrevista diagnóstica de curta duração (15 a 30 minutos), que visa classificar os entrevistados de forma compatível com os critérios do DSM-V e da CID-10. Dentre os transtornos mentais avaliados pelo MINI, foram investigados: Episódio Depressivo Maior, Risco de Suicídio, (Hipo) mania, Agorafobia, Fobia Social, Transtorno de Ansiedade Generalizada e Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade.

4.2.3 Questionários aplicados ao(à) adolescente

4.2.3.1 Questionário geral do adolescente

O questionário aplicado ao(à) adolescente está apresentado no (ANEXO 7), sendo composto pelos seguintes blocos:

BLOCO A (*identificação*): composto por três questões, que incluíam a identificação do adolescente, nome da entrevistadora, data e horário do início da entrevista.

BLOCO B (*escola*): composto por oito questões, que continham informações sobre o desempenho do(a) adolescente na escola.

BLOCO C (*percepção do ambiente escolar*): composto por onze questões, que tratavam da percepção sobre o comportamento próprio e dos colegas na escola.

BLOCO D (*bullying*): composto por 23 questões, abordando agressões físicas e morais sofridas no ambiente escolar.

BLOCO E (*trabalho*): composto por 12 questões, tratando sobre trabalho e renda proveniente do trabalho.

BLOCO F (*lazer e tempo de tela*): composto por 22 questões, envolvendo atividades de lazer, como encontrar amigos, ouvir música, ir a festas, estudar outras línguas, ler livros e praticar alguma religião, além de assistir televisão, jogar em celular, *tablet* ou em *videogame*, durante a semana e finais de semana.

BLOCO G (*atividade física*): composto por 18 questões, que abrangiam uma lista de exercícios praticados fora do ambiente escolar, como o(a) adolescente se desloca para a escola e o tempo despendido para isso.

BLOCO H (*eventos estressantes*): composto por 23 questões, que abordavam a experiência dos adolescentes com possíveis eventos estressantes em sua vida, desde os 11 anos de idade; mais cinco questões sobre relação com os pais; uma questão relacionada ao bairro; sete relacionadas a sociedade e leis; e uma sobre a percepção de onde o(a) adolescente pensa estar neste momento de sua vida, em relação a outras pessoas no país.

BLOCO I (*escala de faces e percepção corporal*): a escala de faces era composta por uma questão, aplicada com o auxílio de uma figura que contém imagens de faces tristes e felizes, dentre as quais o(a) adolescente deve escolher qual mostra melhor como ele(a) se sentiu a maior parte do tempo no último ano. A percepção corporal foi avaliada por três questões aplicadas com o auxílio de uma figura, com imagens corporais, que vão do menor ao maior (mais magro ao mais obeso). O(A) adolescente respondia sobre a percepção corporal atual, além de sua satisfação com a mesma.

BLOCO J (*acidentes*): composto por duas questões sobre possíveis acidentes de trânsito sofridos após os 11 anos de idade.

BLOCO K (*saúde*): composto por 35 questões, envolvendo saúde geral, saúde bucal, utilização de serviços de saúde bucal, chiado no peito, dores de cabeça e fumo passivo.

BLOCO L (*sono*): composto por 20 questões sobre a qualidade e quantidade de sono percebida pelos(as) adolescentes (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, Escala de Sonolência de *Epworth*, Questionário de Cronotipo de Munique - MCTQ -, além de um questionário sobre insônia).

BLOCO M (*locus de controle*): composto por 12 questões sobre o locus de controle, que é o quanto o indivíduo acredita que ele mesmo, invés de forças externas, detém o controle sobre os desfechos que acontecem em sua vida.

BLOCO N (*autoestima*): composto por dez questões relacionadas a autoestima do(a) adolescente.

BLOCO O (*controle emocional*): composto por 16 questões, envolvendo controle de sentimentos e emoções.

BLOCO P (*sentimentos e comportamentos e autocontrole*): composto por 12 questões do instrumento *Inventory of Callous-Unemotional Traits*, para avaliação de traços de insensibilidade, e quatro questões sobre afetividade e autocontrole.

BLOCO Q (*namoro*): composto por quatro questões sobre relacionamentos amorosos.

BLOCO R (*menstruação*): apenas para participantes do sexo feminino, composto por seis questões sobre a menstruação, oito questões sobre dismenorreia e 14 sobre tensão pré-menstrual.

BLOCO S (*gravidez e filhos*): composto por seis questões, tratando sobre gestações e filhos.

BLOCO T (*comportamentos alimentares*): composto por 26 questões do instrumento *Eating Attitudes Test-26*, envolvendo transtornos alimentares.

BLOCO U (*café e chimarrão*): composto por sete questões sobre consumo de chimarrão e nove sobre consumo de café.

BLOCO V (*cortisol*): composto por oito questões, envolvendo informações sobre o cabelo do(a) participante, como corte e tratamentos químicos já realizados.

4.2.3.2 Questionário confidencial do(a) adolescente

O questionário confidencial era aplicado após o questionário geral. O(A) adolescente era questionado(a) sobre a capacidade de manusear o computador, assim como sobre a compreensão das questões. Caso não apresentasse dificuldade, o questionário era autoaplicado, período no qual o(a) adolescente permanecia sozinho(a) na sala de entrevista. Se apresentasse dificuldade no uso com

computador, o confidencial era aplicado na versão impressa e se o(a) adolescente não fosse alfabetizado, as questões eram lidas pela entrevistadora, que orientava o(a) participante na marcação das respostas. O questionário aplicado está apresentado nos ANEXOS 8 e 9, sendo composto pelos seguintes blocos:

BLOCO A (*cigarros*): composto por cinco questões envolvendo consumo de cigarro e cigarro eletrônico.

BLOCO B (*álcool e drogas*): composto por quatro questões sobre consumo de bebidas alcoólicas e três questões baseadas no instrumento *Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST), sobre uma variedade de uso de substâncias, incluindo álcool, fumo e drogas ilícitas, na vida e nos últimos três meses, bem como sobre a idade de experimentação da primeira substância.

BLOCO C (*justiça, brigas e violência*): composto por três questões sobre a polícia no Brasil; quatro sobre experiências de vitimização; três sobre brigas e outros comportamentos, que podem colocar jovens em problemas com a lei; 15 questões sobre situações, que poderiam já ter acontecido na vida do(a) adolescente, como roubar, arrombar casas ou carros e vender drogas; nove questões sobre brigas e violência; sete questões sobre relação do(a) adolescente com os pais e entre seus pais; e mais duas questões sobre separação dos pais.

BLOCO D (*situações na escola*): composto por 23 questões, abordando agressões físicas e morais perpetradas no ambiente escolar.

BLOCO E (*sexualidade*): composto por dez questões sobre orientação sexual, relações sexuais e desenvolvimento sexual, além de 20 questões sobre papéis de gênero.

BLOCO F (*relação intrafamiliar*): composto por sete questões, que envolviam relações no ambiente familiar, incluindo agressões, falta de alimentos e abuso sexual.

4.2.3.3 Questionário de frequência alimentar

O QFA era composto por 92 itens alimentares, contendo questões sobre frequência e quantidade de consumo semanal no último ano; onze questões sobre práticas alimentares; três sobre formas de perder ou ganhar peso; e uma sobre suplementação (ANEXO 10). O questionário semi-quantitativo continha as porções de consumo padronizadas e a frequência de consumo fechada/categorizada. Foram inseridas fotos com as porções médias de cada alimento, com o objetivo de tornar o *layout* do questionário mais atraente para os participantes, bem como para auxiliar na quantificação das porções. O QFA era preenchido pelo(a) próprio(a) adolescente diretamente no computador, salvo aqueles com dificuldade para manusear o equipamento, os quais foram auxiliados pela supervisora do QFA.

4.2.3.4 CANTAB

Originalmente desenvolvido na Universidade de Cambridge, o *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) inclui medidas altamente sensíveis, precisas e objetivas da função cognitiva, correlacionadas às redes neurais. Inclui testes de memória de trabalho, aprendizado e função executiva; memória visual, verbal e episódica; atenção, processamento de informações e tempo de reação; reconhecimento social e emocional, tomada de decisão e controle de respostas. O teste é independente do idioma, culturalmente neutro, não invasivo e não requer conhecimento técnico ou familiaridade prévia com computadores, tornando-o adequado para estudos com grandes amostras, em vários locais e diversos grupos de participantes. É autoaplicado e administrado utilizando um computador com uma tela sensível ao toque.

4.3 Equipamentos

4.3.1 Antropometria, pressão arterial e coleta de cabelo

Para realização das medidas antropométricas e aferição da pressão arterial nos(as) adolescentes, três equipamentos foram utilizados: um estadiômetro, fita métrica inextensível e esfigmomanômetro digital.

✓ **Estadiômetro**

Para aferição da altura foi utilizado o estadiômetro do modelo portátil *Harpender®*, com altura máxima de 2,06 m e precisão de 1 mm. Com ele foram mensuradas a altura em pé e sentada (altura do tronco) do(a) adolescente. Para a realização da medida do tronco, foi construído um assento com 75 cm de altura, o qual foi acoplado ao estadiômetro.

✓ **Fita métrica inextensível**

Para aferição das circunferências da cintura e abdominal, foi utilizada fita métrica inextensível da marca *CARDIOMED*, com comprimento total de 150 cm e precisão de 1 mm.

✓ **Esfigmomanômetro digital**

A pressão arterial foi aferida com aparelho automático modelo HEM 742 da marca *Omron*. Este aparelho era composto por um monitor e uma braçadeira pequena, uma média e uma grande. A braçadeira pequena foi utilizada em adolescentes com até 23 cm de circunferência braquial e a média, naqueles com a circunferência maior que este valor.

No aparelho digital HEM 742, a insuflação da braçadeira é automática e ocorre por meio de uma bomba elétrica. A deflação ocorre por meio de uma válvula ativa, de liberação de pressão automática. Este aparelho está capacitado para medir pressões entre 0 e 299 mmHg, pode ser utilizado em pessoas com arritmias cardíacas e foi validado clinicamente pela BHS (*British Hypertension Society*) e pela AAMI (*Association for the Advancement of Medical Instrumentation*).

Além disso, também foi realizada a coleta de uma mecha de cabelo dos (as) adolescentes. Para a realização desta coleta, os materiais utilizados foram:

✓ **Material de coleta, uso coletivo:**

1. Tesoura
2. Folhas papel toalha
3. Álcool 70%
4. Clipe de escritório (1)
5. Etiquetas de identificação do participante
6. Medidor de coleta, retângulo de papel furado para padronizar a quantidade de cabelo a coletar
7. Coletor de lixo contaminado
8. Secador de cabelo
9. Kit de coleta de uso individual

✓ **Kit para coleta, uso individual e descartável:**

1. Saco Ziplock
2. Cartão de papel
3. Papel toalha
4. Pente e cliques de cabelo (2)
5. Clipe de escritório (1)
6. Barbante

4.3.2 BodPod

O BodPod® *Gold Standard – Body Composition Tracking System* é um pletismógrafo que permite calcular o volume corporal através do deslocamento de ar. O valor da densidade corporal é obtido por meio da relação existente entre a massa corporal e o seu volume (estimado pelo deslocamento de ar em uma câmara fechada). A massa corporal (em Kg) é obtida através de uma balança acoplada ao sistema, enquanto o volume (em L) é mensurado pelo pletismógrafo. O peso dos participantes foi obtido a partir da balança do BodPod.

4.3.3 DXA

O Densitômetro Ósseo com Raio-X baseado em enCORE (modelo Lunar Prodigy – marca GE Healthcare®) avalia a composição corporal através do princípio de atenuação de raios X pelos diferentes tecidos corporais. Quando um feixe de raios X ultrapassa o indivíduo, a intensidade com que chega ao outro lado está relacionada com a espessura, densidade e composição química dos tecidos. A atenuação desses raios pelo osso, tecido magro e tecido adiposo ocorre de forma diferente, refletindo suas densidades e composição química.

4.3.4 Acelerômetro

Os acelerômetros utilizados neste acompanhamento eram da marca *ActiGraph*, modelos *wGT3X-BT* e *wActiSleep-BT*, ambos com posicionamento de uso no punho, à prova d'água e de mesma captação de dados. Mais adiante, a seção 6.2.6 descreverá toda a logística envolvendo a acelerometria.

5. Manuais de instrução

Os manuais de instruções do estudo serviram como guia e apoio para o pessoal de campo. Foram elaborados manuais de instruções para auxiliar as entrevistadoras (ANEXO 11), supervisoras do QFA (ANEXO 12) as antropometristas (ANEXO 13 e 14) e as operadoras do BodPod (ANEXO 15) e do DXA (ANEXO 16). Os manuais referentes aos questionários continham instruções e respostas às possíveis dúvidas específicas de cada uma das questões. Além disso, traziam orientações gerais sobre material básico, rotina de trabalho, apresentação pessoal e postura, entre outras. Os manuais referentes a antropometria e operação dos equipamentos continham o passo-a-passo para sua aplicação. Exemplares dos manuais eram mantidos em cada sala de exame e na recepção da clínica, além de estarem disponíveis em formato PDF, em todos os computadores das entrevistadoras.

6. Trabalho de campo

6.1 Início do trabalho de campo

O trabalho de campo deste acompanhamento teve início no dia 20 de novembro de 2019, no turno da manhã, nas dependências do prédio B do Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE) Dr. Amílcar Gigante da UFPel. O atendimento aos adolescentes e suas mães ou responsáveis foi realizado de segunda-feira a sábado, em dois turnos de trabalho de seis horas corridas, os quais aconteciam das 8h30 às 14h30 horas (turno da manhã) e das 14h30 às 20h30 horas (turno da tarde).

6.2 Logística do trabalho de campo

A coleta de dados deste acompanhamento ocorreu no CPE Dr. Amílcar Gigante, uma infraestrutura única no país, voltada para a operacionalização de pesquisas de base populacional na área da saúde. Todos(as) os(as) adolescentes e seus responsáveis eram convidados a comparecer na clínica, mediante agendamento telefônico. Inicialmente, foram agendados três adolescentes em cada turno de trabalho. Esse número foi sendo aumentado gradativamente, até chegar a 15 agendamentos por turno de trabalho, com o objetivo de que, a cada dia, pelo menos 22 adolescentes visitassem a clínica.

6.2.1 Recepção dos(as) adolescentes

O(A) adolescente agendado(a), ao chegar à clínica, era atendido(a) na recepção. Neste momento, eram solicitados documentos, para confirmação de dados cadastrais do(a) adolescente (carteira de identidade ou certidão de nascimento) e do(a) responsável (carteira de identidade e CPF ou carteira de trabalho). O nome do(a) adolescente era conferido na lista de agendamentos, que constava no sistema

(ANEXO 17). No caso do(a) adolescente ter comparecido à clínica sem ter sido agendado(a), os dados eram localizados no sistema e o cadastro era realizado. Ainda na recepção, adolescente e responsável recebiam crachás, previamente elaborados, para usar durante todo o tempo que estivessem na clínica. Este crachá, além de identificar o(a) participante e seu responsável, especificava todos os locais (estações), pelos quais ambos deveriam passar, garantindo desta forma que os acompanhados respondessem a todos os questionários e realizassem todos os exames previstos. Os crachás eram diferenciados pelo tamanho, sendo a versão menor da mãe ou responsável e a maior, do(a) adolescente (ANEXO 18). Além disso, ambos recebiam uma pulseira de identificação, que continha um código de barras para leitura nas salas de entrevistas e nos exames, evitando, assim, erros de digitação dos números de identificação (ID).

Após a entrega dos crachás e pulseiras, a recepcionista contatava (o)a responsável pelo fluxo das estações (também denominado de “fluxo da frente”), para solicitar disponibilização de entrevistadora e/ou psicólogo(a). O responsável pelo fluxo conduzia o(a) participante e seu responsável até a entrevistadora, que realizava a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), destinado ao responsável (ANEXO 19) e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), ao adolescente (ANEXO 20). Todos os termos continham a identificação do(a) adolescente e do responsável. Ao final do TCLE constava uma lista com os procedimentos (questionários e exames), que seriam realizados e o(a) adolescente e seu responsável deveriam marcar um “X” em todos os que estivessem de acordo em realizar. Se o(a) adolescente ou o responsável recusassem ou relatassem possuir algum impedimento para a realização dos exames, a pós-doutoranda ou o doutorando de plantão era chamado para tentar reverter a recusa ou confirmá-la.

Após assinatura dos termos, o(a) adolescente era encaminhado para a entrevista, CANTAB, QFA ou para os equipamentos (BodPod e DXA) e o responsável, para entrevista ou psicólogo(a). A clínica ficou dividida em dois espaços: a parte da frente era composta por salas de entrevistas (3), sala de psicólogos(as) (3) e sala de aplicação do QFA (1), enquanto a parte dos fundos era composta por salas de entrevistas (2), sala de psicólogos(as) (2) e sala de exames (3). Cada espaço era controlado por uma pessoa com acesso a um computador (fluxo de frente) e um *netbook* (fluxo de fundos). Portanto, quatro pessoas (duas por turno) estavam responsáveis por esse controle. Na parte das entrevistas, eram aplicados os seguintes

instrumentos: questionário geral da mãe, confidencial da mãe, questionário do(a) adolescente, questionário confidencial do(a) adolescente, QFA e CANTAB. Com os(as) psicólogos(as) eram aplicados o WASI, MINI e DAWBA. Na parte dos equipamentos eram realizados os seguintes exames: pletismografia por deslocamento de ar (BodPod), densitometria (DXA), antropometria (altura em pé, altura sentado, circunferência da cintura e quadril), coleta de cabelo e pressão arterial. A ordem com que os(as) adolescentes e seus responsáveis realizavam o acompanhamento era controlada pelos responsáveis pela distribuição (fluxo) da clínica. Entre a realização dos exames e dos questionários, era oferecido aos entrevistados (adolescente e responsável), na sala de recreação (entretenimento), supervisionada pelo responsável pelo fluxo da frente, um lanche (sanduíche e suco) e acesso a televisão e *Wi-Fi*.

6.2.2 Entrevistas

No “fluxo” das entrevistas, priorizava-se o encaminhamento dos adolescentes, tendo visto o tempo despendido entre os instrumentos. Em cada uma das cinco salas de entrevista de questionário geral e confidencial, as questões eram registradas em computadores de mesa. Em momentos de fluxo intenso, os questionários também eram aplicados pela pós-doutoranda ou pelo(a)doutorando(a) de plantão. O QFA era aplicado em uma sala contendo quatro computadores e o seu preenchimento era supervisionado. Excepcionalmente, em caso de algum problema no sistema, as entrevistas e o QFA eram realizadas em papel. No caso de dúvidas das entrevistadoras em relação as respostas do(a) entrevistado ou qualquer outra situação, a pós-doutoranda ou o(a) doutorando(a) de plantão eram consultados.

6.2.3 Psicólogos(as)

No “fluxo” dos psicólogos(as), após a chegada na clínica, a prioridade era que todas as mães ou responsáveis fossem diretamente encaminhados, tendo em vista o tempo despendido na aplicação dos instrumentos de saúde mental. Em cada uma das

cinco salas de psicólogos(as), os instrumentos eram aplicados em computadores de mesa.

6.2.4 CANTAB

No “fluxo” do CANTAB, havia uma divisão da aplicação entre entrevistadoras, psicólogos(as) e monitoras do QFA. Em momentos de fluxo intenso, também era aplicado pela pós-doutoranda ou pelo(a)doutorando(a) de plantão. A aplicação era realizada com auxílio de um *tablet* (iPad 7ª geração) e a orientação era que fosse uma das primeiras etapas a ser realizada pelo(a) adolescente na clínica.

6.2.5 Equipamentos

No “fluxo” dos exames, o(a) participante era convidado a colocar uma roupa adequada, fornecida pela equipe da Coorte 2004, em um vestiário próprio para isso. Era necessária a retirada de qualquer objeto de metal para a realização dos exames de composição corporal. Com a troca de roupa, os(as) adolescentes deixavam seus pertences em armários com cadeados e percorriam todos os exames de posse de sua chave. Durante o fluxo na parte dos equipamentos, eram encaminhados apenas dois participantes por vez, sendo atendidos alguns pré-requisitos, conforme segue:

✓ **BodPod**

Juntamente com a antropometria, era o aparelho com prioridade, ou seja, dentre os dois participantes encaminhados para os exames, um deles realizava a primeira medida neste equipamento. Nesta estação era medido o peso e a altura em pé do(a) adolescente, sendo essa última anotada no crachá, para ser utilizado no DXA. Após a realização da pletismografia, o(a) adolescente era encaminhado(a) para o DXA e, em seguida, para a antropometria. No BodPod, o(a) participante permanecia dentro do aparelho (uma câmara fechada), por alguns segundos, e era orientado(a) a não se mexer. Era obrigatório o uso de uma touca de natação. O exame não era

realizado em jovens cadeirantes nem em adolescentes grávidas ou com suspeita de gravidez.

✓ ***Antropometria, pressão arterial e coleta de cabelo***

Juntamente com o BodPod, esta era a estação com prioridade, ou seja, dentre os dois participantes encaminhados para os exames, um deles era encaminhado para a antropometria. Nesta sala, eram aferidas medidas de pressão arterial, circunferência da cintura e do quadril, altura em pé e altura sentada e, também, era coletada uma mecha de cabelo. Havia duas antropometristas e cada uma coletava todas as medidas uma vez. Quando ocorria diferença entre as medidas das antropometristas acima do erro aceitável, ambas realizavam uma segunda medida. O erro aceitável para cada medida era 0,7 cm para altura sentada e altura em pé, e 1 cm para a circunferência da cintura e quadril. A medida da pressão arterial era aferida duas vezes, a primeira ao início das medidas, após cinco minutos de descanso, e a segunda, após dois minutos da primeira medida. Normalmente, a coleta da mecha de cabelo era a última etapa a ser realizada nesta estação. Nesta etapa, adolescentes grávidas ou com suspeita de gravidez não realizavam a medida das circunferências (cintura e quadril). Após a realização da antropometria, o(a) adolescente era encaminhado(a) para o BodPod.

✓ ***DXA***

Nesta etapa o(a) adolescente deitava-se em uma cama anexa ao aparelho e era realizado um *scanner* do fêmur, coluna e de corpo inteiro. O(A) adolescente não poderia ter pinos/placas nos ossos ou estar usando qualquer objeto de metal, com exceção de aparelho ortodôntico. Este equipamento exigia que as medidas de peso e altura tivessem sido aferidas previamente. O exame não era realizado em jovens cadeirantes, jovens com deformidades osteoarticulares, aqueles com peso >120 kg nem em adolescentes grávidas ou com suspeita de gravidez. Os jovens com altura >192 cm faziam apenas coluna lombar e fêmur (não realizavam corpo inteiro). O DXA era a última etapa para ambos os adolescentes encaminhados a cada vez para os exames (Figura 7).

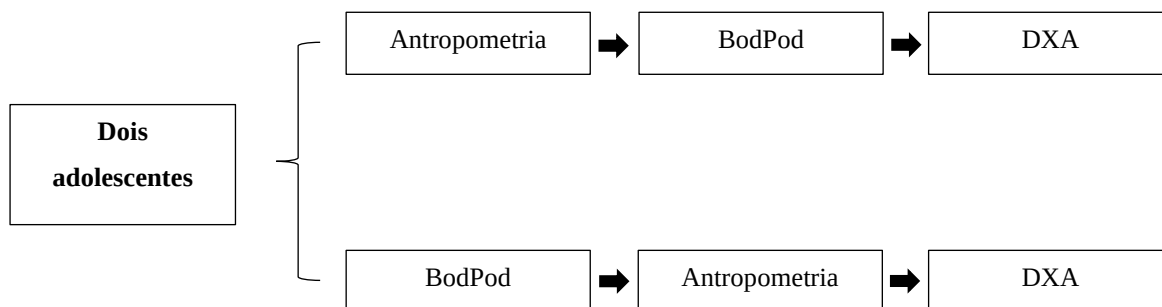


Figura 7. Fluxo ideal dos equipamentos.

6.2.6 Acelerometria

Ao término dos exames e questionários, o(a) adolescente era encaminhado(a) à recepção, onde era convidado a colocar um acelerômetro no punho de seu braço não dominante. Tal aparelho era utilizado para mensuração objetiva de atividade física, sendo responsável pela captação de movimentos corporais, para estimar os padrões de atividade física dos(as) participantes.

6.2.6.1 Acelerômetros

Durante o acompanhamento, estavam disponíveis um total de 149 acelerômetros do modelo *Actigraph wGT3X-BT* (Figura 8). Em geral, todos os acelerômetros eram utilizados semanalmente em virtude de o fluxo diário de participantes ser compatível com o total de acelerômetros. A preparação dos aparelhos era realizada através do *software Actilife 6.11.6.623 BETA*, assim como a conferência inicial dos dados (Figura 9).



(a)



(b)

Figura 8. Acelerômetro *ActiGraph* – modelo *wGT3X-BT*.



Figura 9. Acelerômetros conectados para *download* dos dados.

6.2.6.2 Logística de coleta de dados

Os aparelhos eram programados para captar dados a partir das 14 horas, para acelerômetros colocados no turno da manhã, e a partir das 20 horas, para aqueles colocados no turno da tarde. Os acelerômetros colocados nas segundas-feiras eram retirados na segunda-feira da semana subsequente, e da mesma forma para os demais dias da semana. Assim, a captação dos dados totalizava sete dias completos, restando ao menos seis dias completos para análise. Devido ao número total de acelerômetros, não era possível a utilização dos equipamentos por oito dias, fato que resultaria em sete dias completo de dados.

Os acelerômetros eram preparados para captar os dados com uma frequência de detalhamento das informações de 60Hz. Para identificação dos dados e registro dos usuários, eram usadas na preparação do acelerômetro as seguintes informações: (a) número identificador (ID); (b) primeiro nome e as iniciais do sobrenome; e (c) data de nascimento. Além destas práticas, para a preparação dos acelerômetros, a bateria dos mesmos era carregada até 100% de sua capacidade antes de serem acionados. Em caso de preparação de acelerômetro com urgência, era garantido que a carga estivesse em pelo menos 90%. As principais instruções sobre a preparação dos acelerômetros constam no manual de instruções da acelerometria (ANEXO 21).

Diariamente, a lista de agendamentos referente a cada turno era enviada para o responsável pela acelerometria. Com o ID e iniciais do nome do(a) adolescente, o aparelho era configurado em um *software* e, depois de ativado para uso, era levado para a recepção, a fim de ser colocado no punho dos jovens. Se um(uma) adolescente chegasse à clínica para ser atendido(a) sem agendamento, realizava-se a programação enquanto eram realizados os exames e as entrevistas. Na recepção, as recepcionistas faziam o registro do número específico do acelerômetro, no cadastro do(a) adolescente no REDCap.

Na recepção, o(a) adolescente era orientado(a) sobre o uso do acelerômetro e era entregue um guia de orientações sobre a utilização do equipamento (ANEXO 22). Era perguntado ao adolescente qual era a sua mão dominante, sendo o aparelho colocado no braço não dominante e com os pinos voltados para os dedos. A recepcionista orientava o(a) adolescente sobre a utilização durante as 24 horas do dia, inclusive no banho, para dormir e em qualquer outra atividade. A necessidade de que o monitor de atividade física fosse utilizado o máximo de tempo possível, dentro do período determinado, era sempre ressaltada. A primeira etapa para colocação do acelerômetro pela recepcionista, era questionar o(a) adolescente e seu responsável sobre o melhor turno para retirada do mesmo (que seria na semana seguinte a colocação) e confirmar telefones de contato e o endereço para retirada do equipamento. Estas informações eram preenchidas no REDCap. Após, era colocado o aparelho no(a) adolescente, explicado o uso e entregue as instruções, que continham data e turno para retirada e o telefone para contato, em caso de alguma dúvida ou problema no decorrer da semana. Depois deste processo, os responsáveis pela acelerometria (Tiago Silva e Calebe Borges) preparavam uma planilha de coleta, que era entregue ao coletador (*motoboy*), para o recolhimento dos aparelhos no local

e turno marcados previamente. Esta planilha era entregue ao coletador um dia antes das coletas. Era orientado que o acelerômetro fosse retirado do punho pelo coletador, sempre que possível.

Posteriormente ao recolhimento do aparelho pelo coletador e chegada do acelerômetro na clínica do CPE, eram iniciados os procedimentos de *download* dos arquivos registrados nos monitores, em um computador exclusivo para este fim. Imediatamente a chegada dos arquivos, os mesmos eram checados e, em seguida, enviados para o *Dropbox* da Acelerometria da Coorte 2004 para armazenamento e backup. Sempre após o *download*, o acelerômetro tinha sua bateria recarregada para ser disponibilizado para uso novamente.

Com os dados no computador, o *software* utilizado permitia ver quantos dias o(a) adolescente havia utilizado o acelerômetro. Para o dado ser considerado válido neste momento, o(a) participante deveria ter mantido o aparelho fixado no punho por um período equivalente a, no mínimo, três dias, do contrário este dado precisaria ser novamente coletado. Nos casos em que os acelerômetros retornavam com menos de três dias de uso, o(a) adolescente era considerado como pendente para acelerometria e a equipe responsável por contatá-lo(a) e realizar o agendamento para a colocação do aparelho novamente. Nesta situação, a colocação era feita pelo mesmo *motoboy* que realizara o recolhimento do aparelho. Caso o(a) adolescente não aceitasse recolocar, o mesmo passava a ser contabilizado como perda. Ressalta-se que essa recolocação era realizada apenas quando havia equipamentos disponíveis de forma que não fossem atrapalhar as coletas dos participantes que estavam visitando a clínica de pesquisa.

Algumas exceções ocorriam quando o participante não podia colocar o acelerômetro na semana em que visitou a clínica. Isto ocasionava, também, uma pendência. Nestes casos, o participante recebia uma ligação, para agendar um horário em que o acelerômetro pudesse ser levado em sua casa para colocação. Nesta situação, a colocação era feita pelo mesmo *motoboy* que recolhia os aparelhos. Ainda, outras situações caracterizavam o(a) adolescente como atendendo algum critério de exclusão para esta etapa específica do estudo, sendo as seguintes: (a) incapacidade de deslocar-se caminhando de um lugar ao outro; (b) distúrbios mentais nos quais o(a) adolescente não permitia a colocação do aparelho; e (c) não residir em Pelotas, exceto moradores de Capão do Leão (cidade vizinha) e quando os(as) adolescentes estavam de férias na cidade e permaneceriam o tempo necessário para a retirada.

Para fins de controle de qualidade, o banco de dados era verificado periodicamente, juntamente com a planilha de controle e o banco de dados da acelerometria. A partir dessa rotina, eram identificados e corrigidos possíveis problemas na programação dos acelerômetros ou pendências e inconsistências. Além disso, mensalmente, era realizado um monitoramento em relação ao número de elegíveis, dados coletados, acelerômetros em uso no momento, pendências de colocação, perdas e recusas.

Os dados foram analisados de forma padronizada em comparação a outras coortes com a utilização do pacote de Análise GGIR no *Software R*. As análises incluíram a combinação de atividade física, comportamento sedentário e sono (parte 5 do código de análise GGIR). A versão do GGIR utilizada nesta análise foi 2.2-0 e um relatório específico sobre as análises está disponível com o gerente dos bancos de dados da Coorte de 2004.

O total de dados analisados foi de 1.531, mas durante o processo de análise alguns arquivos apresentaram problemas durante a detecção (ex: períodos de mensuração muito curtos, etc). Neste acompanhamento, 10 arquivos apresentaram problemas de processamento. Foram excluídos do banco também um total de 14 indivíduos que apresentaram problemas em termos de padrões de atividade física não compatível com o movimento humano, que não tinham pelo menos um ciclo de 24 horas e com erro de calibração $> 0,02$.

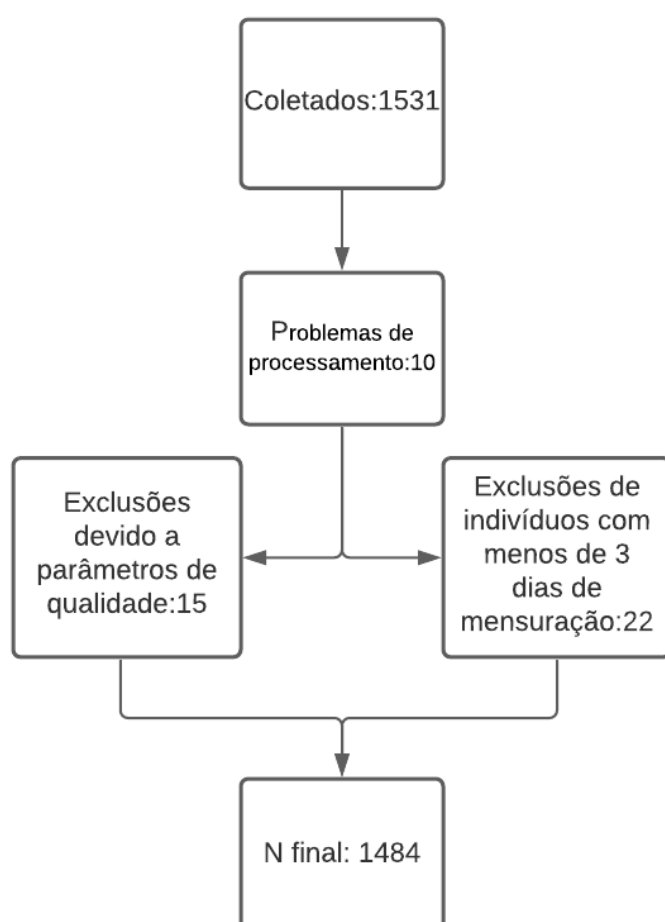
Todos os dados também tiveram seus *plots* visualizados a fim de identificar qualquer padrão anormal. Foram identificados apenas um *plot* com padrão anormal, e esse indivíduo foi excluído nesta etapa.

Para obtenção das médias semanais é importante verificar a confiabilidade dos dias ao longo da semana. Para isso realizamos o teste *Spearman-Brown Prophecy*. Procurou-se equilíbrio entre o valor de confiabilidade ideal (0.70 ou mais) e a perda de indivíduos na amostra. Variáveis de sono frequentemente tem menor confiabilidade em relação as de atividade física. Neste sentido decidiu-se excluir participantes com menos de três dias de mensuração. Assim, 22 indivíduos foram excluídos da amostra nesta etapa. Abaixo seguem os valores de *Spearman-Brown Prophecy* para dias nas variáveis testadas.

Quadro 7. Spearman-Brown Prophecy de acordo com número de dias.

Variável	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias
Tempo total de sono	0.12	0.15	0.18	0.21
Janela de tempo de sono	0.07	0.09	0.11	0.13
AFMV (sem bout)	0.73	0.78	0.82	0.84
AFMV (bout 5 min)	0.66	0.72	0.77	0.80
AFMV (bout 10 min)	0.61	0.68	0.72	0.76

Assim, o N total com informação de 24h no acompanhamento da Coorte de 2004 aos 15 anos foi 1.484. A Figura 10 apresenta o fluxograma do acompanhamento de acordo com coleta e análise.

**Figura 10.** Fluxograma de coleta e análise coorte de 2004 -15 anos. Análise 2021.

Por fim, torna-se importante fazer algumas observações importantes para futuros pesquisadores(as) que irão utilizar esses dados:

1) Nossas análises são conduzidas considerando a janela de um dia do momento que o indivíduo acorda até o próximo momento que ele acorda (*wake to wake*). Sendo assim, podemos ter ciclos com menos ou mais de 24 horas.

2) Variáveis de ENMO e ritmo (*interdaily stability* e *intradaily variability*) não são disponibilizadas na parte 5 do GGIR. Por esse motivo são obtidas nos arquivos `part2_summary` e, portanto, tem janela da meia noite à meia noite.

3) Variáveis de comportamento sedentário sempre precisam de cautela na interpretação pois nossas medidas são baseadas somente em aceleração e não incluem medida de postura que faz parte da definição de comportamento sedentário.

4) As variáveis relativas a períodos de inatividade sustentada geradas pelo GGIR utilizam critério de *bout* diferente das de atividade física. Para estas variáveis o código exige que o indivíduo esteja 90% do *bout* estabelecido em comportamento inativo. Além disso, os *bouts* para inatividade das análises padrão são de 10, 20 e 30 minutos. Por esses motivos as variáveis de inatividade geradas pelo pacote não são um simples complemento das variáveis de atividade física e sim um período de inatividade bem mais exigente e com definições diferenciadas.

5) Uma variável de inatividade complementar a atividade leve (menos que 50mg) utilizando mesmos parâmetros da atividade física sem *bout* foi construída (`inat_complement/inat`). Essa variável consiste em toda atividade com intensidade inferior a 50 mg realizada fora da janela do tempo de sono.

6) Embora variáveis de sono tenham sido geradas, é importante ressaltar que a validação do presente algoritmo foi conduzida em uma amostra de adultos. As estimativas, embora sejam compatíveis com outras marcas, modelos e algoritmos de acelerômetro para esta idade, não são oriundas de métodos com validade testada.

7) Informações completas sobre processamento, dicionário de variáveis e como citar o GGIR: <https://cran.r-project.org/web/packages/GGIR/vignettes/GGIR.html>.

6.2.7 Encerramento da visita

Antes de deixar a clínica o(a) adolescente recebia uma ajuda de custo pelo seu deslocamento (R\$ 50,00), entregue ao seu responsável após a assinatura de um recibo do valor (ANEXO 23). O(A) adolescente ou seu responsável poderiam solicitar atestados para comprovar falta na escola e/ou trabalho, o qual era prontamente

fornecido. Tais documentos (ANEXO 24) ficavam à disposição na recepção e eram assinados pela coordenadora de campo. Alguns resultados de exames também eram fornecidos ao final, como peso, altura, pressão arterial e o percentual de gordura medido pelo BodPod (ANEXO 25).

6.2.7.1 Tempo de permanência na clínica

O tempo médio que os jovens permaneciam na clínica variou do início à metade do trabalho de campo (Figura 11). Inicialmente, os jovens ficavam, em média, 3h 54 min. Na metade do campo, a média de tempo foi de 3h 53 minutos, atingindo seu menor tempo na 10^a semana, quando o tempo de permanência foi reduzido para 3h 37 min (uma diferença de 16 minutos, em relação à primeira semana). Na última semana de campo, os participantes permaneceram na clínica, em média, 3h 46 min (Figura 11). Na Tabela 2 são apresentadas as médias de tempo despendido em cada estação.

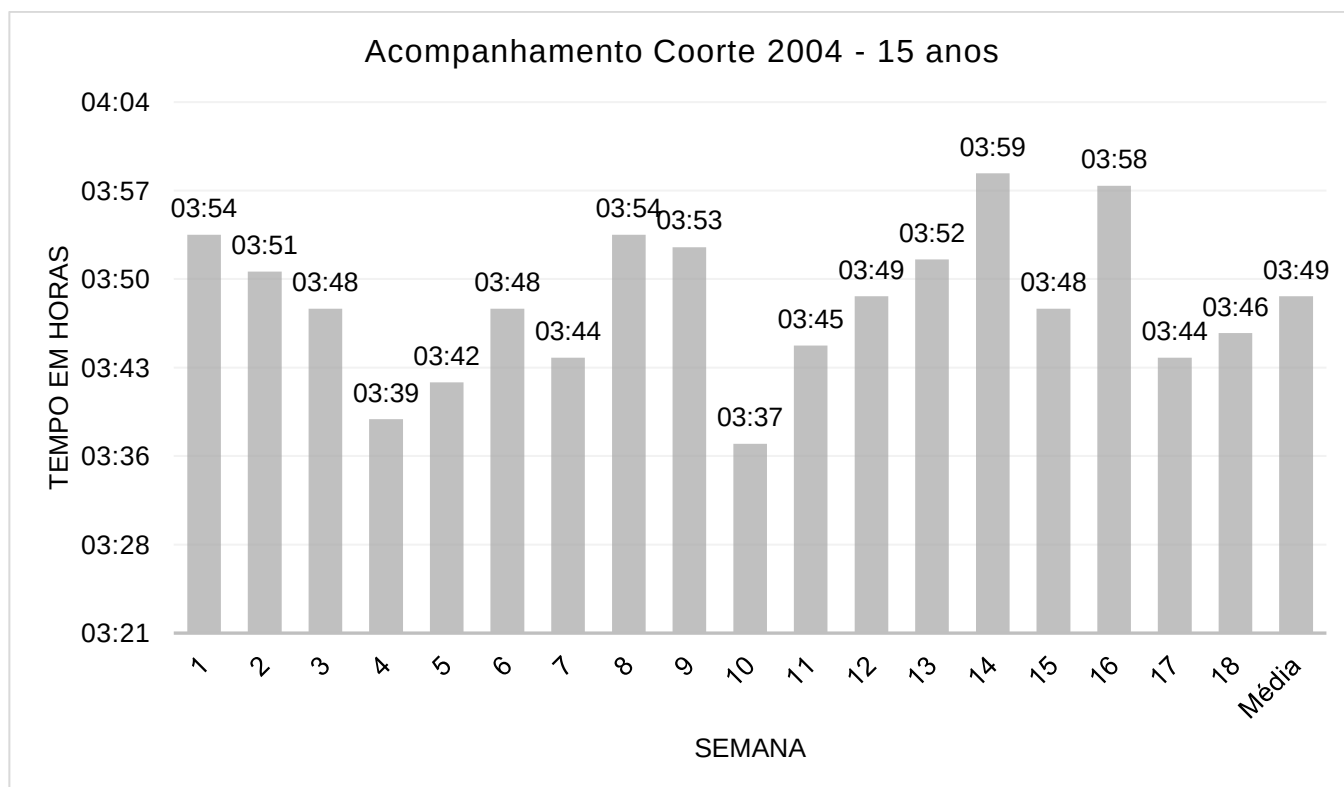


Figura 11. Tempo médio (em horas) de permanência dos participantes na clínica, por semana, no acompanhamento dos 15 anos.

Tabela 2. Tempo médio gasto por estação na Clínica do CPE.

ESTAÇÃO	MÉDIA DE TEMPO
MÃE	
Questionários – tempo total	20 min
Geral	17 min
Confidencial	3 min
Saúde mental – tempo total	1h 28 min
DAWBA	42 min
WASI	36 min
MINI	10 min
Tempo total da mãe	1h 48 min
ADOLESCENTE	
Questionários – tempo total	1h 26 min
Geral	47 min
Confidencial	17 min
QFA	22 min
Equipamentos – tempo total	34 min
Antropometria, pressão arterial e coleta de cabelo	15 min
BodPod	7 min
DXA	12 min
Teste Psicológico (CANTAB) – tempo total	39 min
Tempo total do adolescente	2h 40 min

6.2.8 Estratégias de busca dos(as) adolescentes

6.2.8.1 Rastreamento de endereços não encontrados

Durante o trabalho de campo, três rastreadores trabalharam na localização dos domicílios daqueles adolescentes que não tinham telefone/contato. Inicialmente, apenas uma rastreadora era responsável por essa tarefa, mas, em seguida, ela solicitou afastamento da função e outra pessoa foi contratada. Ao final do trabalho de campo, houve a necessidade de contratar mais um rastreador.

Com base em um levantamento dos endereços dos acompanhamentos anteriores, os rastreadores deslocavam-se até estes endereços, do mais antigo aos mais recentes, registrados em uma folha de rosto. Uma vez localizado o adolescente, os rastreadores deixavam um informativo em sua casa ou na residência de algum familiar e, em alguns casos, contatavam o CPE para que já fosse realizada a atualização dos dados cadastrais e agendamento da visita.

6.2.8.2 Divulgação na imprensa local e redes sociais

Com o objetivo de divulgar o acompanhamento dos 15 anos da Coorte de 2004 e incentivar a participação dos(as) adolescentes no estudo, foi realizada a divulgação do acompanhamento dos 15 anos no perfil da coorte no *Facebook* (<https://www.facebook.com/coorte2004/?fref=ts>).

6.2.8.3 Jovens residentes em outros municípios e entrevistas telefônicas

Alguns adolescentes estavam residindo fora da cidade de Pelotas. Para esses participantes, era feita a proposta de agendarem a visita à clínica durante as festas de

final de ano, férias escolares ou ainda, durante o feriado de carnaval. Estas foram as principais datas em que foi possível entrevistá-los.

7. Subestudo deficiência intelectual

Este estudo, coordenado pela Dra. Simone Karam, teve por objetivo reavaliar os indivíduos identificados com deficiência intelectual (DI) e avaliar indivíduos com possível transtorno do espectro autista (TEA), pertencentes à Coorte 2004. Os participantes passaram por avaliação clínica e coleta de sangue ou de saliva, assim como seus pais, caso necessário.

O indivíduo caracterizado como “especial” em etapas anteriores, era convidado a ser reavaliado. Indivíduos não caracterizados anteriormente como “especiais”, porém, cujos pais solicitaram avaliação por suspeita de DI ou TEA, passaram então por avaliação genético-clínica que incluía anamnese, exame físico e dismorfológico e avaliação do comportamento adaptativo. Em caso de ficar caracterizado como uma das duas condições já referidas, o indivíduo era incluído no estudo. Na clínica, uma sala foi reservada para avaliação pela Dra. Simone e para a coleta do material biológico. Inicialmente, 164 indivíduos foram selecionados para a avaliação genética, dos quais 107 foram avaliados entre os meses de janeiro a março de 2020.

Após análise, os participantes e suas famílias eram chamados para aconselhamento genético e orientações.

8. Situações adversas e alterações na conduta

✓ **DXA estragou:** O equipamento apresentou problemas entre 16 e 28 de janeiro de 2020, impedindo a realização dos exames. Um total de 231 adolescentes compareceram à clínica neste período e foram perdidas para o exame.

✓ **Mudança na aplicação do CANTAB:** Inicialmente, era aplicado apenas por psicólogos, após, para diminuir o tempo de permanência dos(as) adolescentes na

clínica e melhorar o aproveitamento da equipe, entrevistadoras, supervisoras do QFA e doutorandos também passaram a aplicar este instrumento.

✓ **Mudança na aplicação dos instrumentos de Saúde Mental:** Em setembro de 2019, em reunião anterior ao início do trabalho de campo, decidiu-se que todos os instrumentos de Saúde Mental seriam aplicados a todas as pessoas que estivessem acompanhando o(a) adolescente. Porém, em uma reunião realizada em fevereiro, os coordenadores decidiram que o MINI e o WASI seriam aplicados apenas às mães biológicas e sociais. Após retomada do assunto e avaliação do mesmo em uma reunião realizada em março, o grupo decidiu que o WASI deveria ser aplicado somente as mães biológicas, o MINI para mães biológicas ou sociais e o DAWBA, a todos que estivessem acompanhando o(a) adolescente.

✓ **Mudança na aplicação do confidencial do responsável:** O questionário confidencial também sofreu alterações. No início do campo, era aplicado a todas as pessoas que estivessem acompanhando o(a) adolescente. Em reunião realizada em fevereiro, os coordenadores solicitaram excluir as informações dos confidenciais respondidos por pais ou outro responsável, que não fosse à mãe biológica ou social. Em uma reunião realizada em março, os coordenadores reafirmaram que este instrumento deveria ser aplicado apenas para as mães biológicas e sociais.

✓ **Segundo treinamento de Saúde Mental:** De 06 a 10 de janeiro de 2020, devido as diversas solicitações de desligamento, foi necessário realizar um novo treinamento para aplicação dos instrumentos sobre Saúde Mental. Pelo edital contemplado pela Fundação Delfim Mendes Silveira, havia dez bolsistas na suplência, porém, sem treinamento específico para todos os instrumentos de saúde mental. Desta forma, era necessário deixá-los aptos para o trabalho de campo, em caso de futura contratação. Outro motivo para a realização deste treinamento foi a necessidade de contratação de dois novos psicólogos, por uma segunda fonte de recursos financeiros, para poder aumentar o fluxo do campo e não sobrecarregar os psicólogos, que estavam atuando naquele momento.

9. Controle do andamento do trabalho de campo

Um controle semanal da evolução do trabalho de campo era realizado por meio de um relatório elaborado pela pós-doutoranda supervisora. Esse relatório continha um resumo da produção a cada sete dias, sempre contabilizando os dados de segunda à sábado. Neste arquivo, era apresentado o número acumulado e por semana de participantes acompanhados. Esse conteúdo era enviado semanalmente, preferencialmente na segunda-feira, para informar aos pesquisadores, doutorandos e demais envolvidos, sobre o andamento do trabalho de campo (Figura 12).

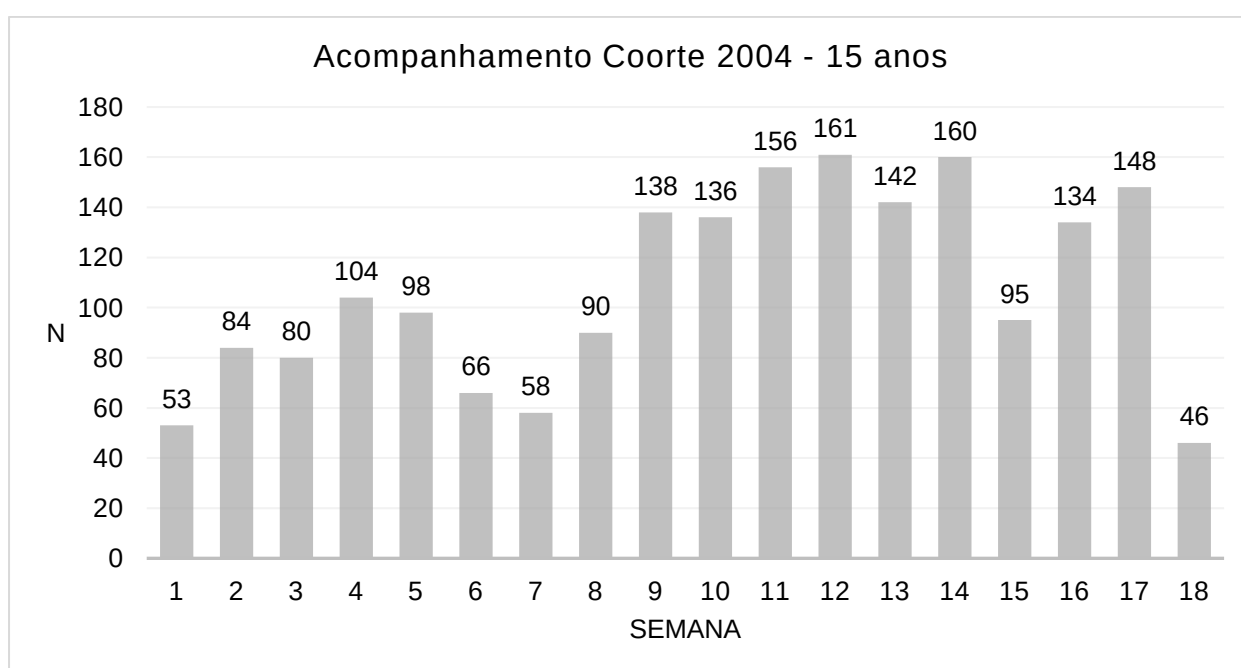


Figura 12. Panorama semanal do número de acompanhados aos 15 anos.

10. Controle de qualidade dos dados

No mês de dezembro de 2019, iniciaram-se as ligações para o controle de qualidade (CQ) das entrevistas realizadas com os membros na Coorte. Foram sorteados 10% da amostra estudada, totalizando 254 adolescentes e 252 mães ou responsáveis. O(A) adolescente sorteado era contatado por telefone e eram feitas dez perguntas, sendo nove em relação ao questionário geral e uma para avaliação do

atendimento na clínica (ANEXO 26). De maneira semelhante, a mãe ou responsável sorteado também era contatado por telefone e eram feitas outras dez perguntas, sendo nove em relação ao questionário geral e uma para avaliação do atendimento na clínica (ANEXO 27). O sorteio do CQ esteve sob responsabilidade da doutoranda Káren Sánches. As entrevistas foram realizadas por uma bolsista de apoio técnico (Ana Paula Maciel) diretamente no REDCap. O banco foi transferido para o programa estatístico Stata 16.0®, onde foram realizadas as análises de concordância.

11. Reversão de recusas

Alguns adolescentes recusaram participar do acompanhamento no primeiro contato com a responsável pelos agendamentos na clínica, ou, ainda, aceitavam o agendamento várias vezes, mas não compareciam. Portanto, ao longo do acompanhamento, os responsáveis pelos agendamentos ligavam para os jovens e tentavam reverter tal situação, por meio de propostas como trocar horários ou então negociar sobre os procedimentos que despertavam medo ou desconfiança por parte dos(as) adolescentes. No entanto, em função da paralisação do campo devido a pandemia do novo Coronavírus, em 17 de março de 2020, esta etapa do trabalho de campo não chegou a ser concluída, pois pretendia-se, ainda, tentar reverter as recusas com auxílio dos doutorandos e supervisora do trabalho de campo.

12. Histórico de Covid-19 no Brasil e no mundo

Em março de 2020, a COVID-19, causada pelo novo coronavírus Sars-CoV-2 e relatada pela primeira vez em dezembro de 2019, como um surto de pneumonia de etiologia desconhecida, ocorrido em Wuhan, província de Hubei, China (Wuhan Municipal Health Commission, 2019), foi declarada uma pandemia global pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2020), instanciando distanciamento físico e ordens de quarentena para mitigar sua rápida transmissão (Cookea et al., 2020). Neste sentido, as autoridades de saúde de muitos países ao redor do mundo

passaram a impor medidas de distanciamento social, na tentativa de 'achatar a curva', reduzir o surto e não sobrecarregar os sistemas de saúde (Wu & McGoogan, 2020).

A COVID-19 tem sido considerada uma parente da síndrome respiratória aguda grave (SARS), que tem a possibilidade de transmissão de animais para humanos (Nature, 2020). Até o momento, a fonte do SARS-CoV-2 permanece desconhecida. No entanto, a infecção por SARS-CoV-2 foi associada ao contato com um vendedor local de frutos do mar em Wuhan, que vendeu ilegalmente alguns animais selvagens, incluindo morcegos (Wang et al., 2020a). O período médio de incubação da COVID-19 é estimado em 5,2 dias, com ampla variação entre os pacientes (Li, 2020), podendo ser passível de disseminação assintomática (Rothe, 2020; Ryu & Chun, 2020). Os sintomas de infecção incluem febre, calafrios, tosse, coriza, dor de garganta, dificuldade para respirar, mialgia, náusea, vômito e diarreia (Chen, 2020). Casos graves podem levar a lesão cardíaca, insuficiência respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo e morte (Holshue, 2020).

A epidemia de COVID-19 foi considerada uma ameaça global à saúde (Wang, 2020) e é de longe o maior surto de pneumonia atípica, desde o surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2003. Poucas semanas após o surto inicial, o número total de casos e mortes já havia excedido o da SARS (Hawryluck, 2004).

A seguir, a linha do tempo com as principais informações sobre COVID-19.

08 de dezembro 2019: Os primeiros casos de coronavírus foram registrados em um hospital de Wuhan, na China. As vítimas seriam frequentadores de um mercado atacadista de animais.

05 de janeiro 2020: É publicado o primeiro comunicado da Organização Mundial da Saúde a respeito do assunto. No documento, são relatados 44 casos de “pneumonia de causa desconhecida” em Wuhan/China.

09 de janeiro 2020: Divulgado o primeiro código genético do novo coronavírus.

09 de fevereiro 2020: Trinta e quatro brasileiros que viviam na cidade chinesa de Wuhan, epicentro do novo coronavírus, foram repatriados. Duas aeronaves da Força Aérea Brasileira aterrissaram no Brasil com o grupo, que ficou de quarentena por 14 dias, na Base Aérea de Anápolis, em Goiás.

26 de fevereiro 2020: Confirmado o primeiro caso de coronavírus no Brasil. O paciente era um homem de 61 anos, que havia viajado à Itália, e deu entrada no Hospital Albert Einstein, em São Paulo, no dia anterior.

05 de março 2020: Sobe para oito o número de casos confirmados do novo coronavírus no Brasil: seis em São Paulo, um no Espírito Santo e um no Rio de Janeiro. Também foi registrada a primeira transmissão interna no país.

09 de março 2020: O Ministério da Saúde anunciou a realização de teste para o coronavírus em todos os pacientes internados em hospitais públicos ou privados, com quadro respiratório grave, independentemente do histórico de viagem ao exterior.

10 de março de 2020: A Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, por meio do Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS), confirmou o primeiro caso de infecção pelo novo coronavírus no Rio Grande do Sul. Tratava-se de um homem, de 60 anos, residente em Campo Bom, que teve histórico de viagem para Milão, na Itália, entre os dias 16 e 23 de fevereiro de 2020. O anúncio foi feito pelo governador Eduardo Leite, em coletiva à imprensa no Palácio Piratini.

11 de março 2020: A Organização Mundial da Saúde declarou a pandemia de coronavírus, estimando que o número de pessoas infectadas, mortes e países atingidos deveria aumentar nos dias e semanas seguintes.

13 de março 2020: O Ministério da Saúde regulamentou critérios de isolamento e quarentena, que deveriam ser aplicados pelas autoridades sanitárias em pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por coronavírus. O primeiro paciente brasileiro diagnosticado com coronavírus foi curado. A Universidade Federal de Pelotas (UFPel), considerando as ponderações do Comitê Interno para Acompanhamento da Evolução da Pandemia por Coronavírus, formado por representantes do Hospital-Escola, das Faculdades de Medicina e Enfermagem, das pró-reitorias de Ensino, de Assuntos Estudantis e de Gestão de Pessoas e da Coordenação de Comunicação Social, em reunião realizada na manhã do dia 13 de março de 2020, decidiu suspender as atividades acadêmicas pelo período mínimo de três semanas, a partir do dia 16 de março de 2020. A medida adotada fazia parte de uma estratégia elaborada pela UFPel, com o intuito de minimizar a disseminação do Coronavírus e propiciar condições para que a Universidade pudesse se estruturar para o atendimento em saúde à comunidade.

16 de março 2020: Capitais do Rio de Janeiro e São Paulo já registravam transmissão comunitária (quando não é identificada origem da contaminação). Isso fez com que o país entrasse em nova fase da estratégia de contenção da COVID-19, que era criar condições de prevenção.

17 de março 2020: O Ministério da Saúde é notificado da primeira morte por coronavírus no Brasil. A vítima foi um homem de 62 anos, que tinha histórico de diabetes e hipertensão arterial, que estava internado na rede de hospitais Prevent Senior, em São Paulo e ainda não estava na estatística do governo. Considerando a orientação dada pela UFPel, de suspensão das atividades acadêmicas, e levando em consideração a segurança e a saúde da equipe e dos participantes da Coorte e seus familiares, a coordenação da Coorte 2004 entendeu que seria necessário suspender o acompanhamento dos 15 anos.

20 de março 2020: O Ministério da Saúde declara reconhecimento de transmissão comunitária do novo coronavírus em todo o território nacional, apesar de nem todas as regiões apresentarem esse tipo de transmissão. A declaração dá ao Ministério da Saúde autoridade diante de todos os gestores nacionais, que devem adotar medidas que promovam distanciamento social e evitem aglomerações.

24 de março 2020: Foram registrados casos de Covid-19 nos 26 estados e no Distrito Federal.

25 de março de 2020: O primeiro caso do novo coronavírus foi registrado em Pelotas. A confirmação do Laboratório Central do Estado (Lacen/RS) foi anunciada pela prefeita Paula Mascarenhas, em coletiva de imprensa online. Tratava-se de uma mulher de 71 anos, que se encontrava em isolamento domiciliar, com bom estado de saúde, sem apresentar sintomas graves da doença. A senhora teve contato com um familiar que havia estado em Porto Alegre recentemente.

28 de março 2020: O avanço da Covid-19 no Brasil é considerado acelerado. Passaram-se 25 dias desde a confirmação do primeiro caso até que se chegasse à marca de mil casos; mas em apenas seis dias, foi alcançada a marca de 2 mil casos.

16 de abril 2020: Completado um mês desde a primeira morte pelo novo coronavírus no Brasil, o número de óbitos chegou a 1.952. O total de casos confirmados de Covid-19 em todo o Brasil era de 30.891.

21 de abril 2020: A taxa de mortalidade entre os casos diagnosticados de coronavírus no Brasil era de 6,3%. Todos os estados brasileiros registravam casos e mortes decorrentes da doença. São Paulo concentrava a maior parte das notificações: 15.383 casos e 1.093 óbitos.

29 de abril 2020: Em 24 horas, foram registradas 6.276 contaminações. No mesmo período, foram contabilizadas 449 mortes.

30 de abril 2020: Os dados colocavam o Brasil com mais casos confirmados do que a China, onde a epidemia começou. Outra marca: estudo do *Imperial College London* aponta que o país tem a maior taxa de contágio da Covid-19 em todo o mundo.

03 de maio 2020: Já passava de 100 mil o número de casos do novo coronavírus no Brasil, e de 7 mil o número de óbitos.

10 de junho 2020: Balanço do Ministério da Saúde registrava, pelo segundo dia consecutivo, alta superior a 32 mil novos casos do coronavírus. Foram 32.913 diagnósticos em 24 horas, levando a 772.416 o total de casos da Covid-19. O número de óbitos registrados em um dia chegou a 1.274. Com a atualização, o total de mortes passou para 39.680. Os dados colocam o Brasil como líder na média diária de mortes, superando Estados Unidos e Reino Unido em total de óbitos.

27 de junho 2020: O Ministério da Saúde atualiza cronologia da COVID-19 no Brasil, ao afirmar que primeira morte pela doença aconteceu em 12 de março. Segundo a pasta, a primeira vítima no país foi uma mulher de 57 anos, que deu entrada no Hospital Municipal Dr. Carmino Caricchio, São Paulo, no dia 11 de março.

15 de dezembro 2020: A primeira quinzena de dezembro mostrou um aumento mais sustentado no número de mortes por COVID-19, tendo nas últimas 24 horas sido registrados 964 mortes. Logo no início do mês, finalmente o Governo Brasileiro apresentou o rascunho de um plano de vacinação. Este seria realizado em quatro etapas, que iriam variar de acordo com grupos prioritários. Na primeira fase, seriam prioridade para receber a vacina os profissionais da saúde, idosos com mais de 75 anos, ou com mais de 60 anos que vivessem em instituições de longa permanência, e a população indígena, Na segunda fase, idosos com idade entre 60 e 74 anos; na terceira fase, indivíduos com risco de doença grave, como portadores de doenças cardiovasculares ou renais; e, por fim, na quarta fase, os professores, profissionais da área de salvamento e força de segurança, funcionários do sistema prisional e população privada de liberdade.

30 de janeiro 2021: O início da segunda quinzena de janeiro foi marcado por uma decisão importantíssima para o país. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu aprovação para uso emergencial de duas vacinas, a CoronaVac e a Vacina de Oxford. Um dia seguinte após a aprovação, que aconteceu no dia 17 de janeiro, aviões da força aérea brasileira decolavam para distribuir as vacinas pelo país e, na mesma semana, cada estado já iniciava a campanha de vacinação.

Inicialmente, 6 milhões de doses da CoronaVac encontravam-se em solo brasileiro e mais 2 milhões de doses da Vacina de Oxford seriam trazidas da Índia. Estas eram doses importadas, mas tanto o Instituto Butantan, em São Paulo, como a Fiocruz, no Rio de Janeiro, produziram doses das vacinas que seriam entregues ao Ministério da Saúde.

A previsão era de que a Fiocruz produziria 100 milhões de doses da Vacina de Oxford até o final do primeiro semestre de 2021 e mais 100 milhões até o fim do ano. Já o Instituto Butantan pretendia produzir 86 milhões de doses da CoronaVac até o fim do ano. Havia ainda a possibilidade de o Brasil receber 42,5 milhões de doses de vacinas por fazer parte do Covax Facility, um consórcio liderado pela Organização Mundial de Saúde.

Nas últimas 24 horas foram registrados 58.462 novos casos e 1.194 óbitos de COVID-19. Uma nova variante do vírus SARS-CoV-2, identificada como P.1, inicialmente na cidade de Manaus, foi detectada pela primeira vez em outro estado brasileiro, em São Paulo.

19 de fevereiro 2021: O Brasil seguia em campanha de vacinação, sendo que 49,34% das doses recebidas pelos estados já haviam sido aplicadas, significando que 5.756.502 brasileiros já haviam recebido ao menos uma dose da vacina. A segunda dose da vacina havia sido aplicada a 1.051.406 brasileiros. O Ministério da Saúde negociou com produtores de vacina da Rússia e Índia, responsáveis pelas vacinas Sputnik V e Covaxin, respectivamente, para que as vacinas fossem disponibilizadas no Brasil.

09 de março 2021: Com o registro de 1.972 mortes, a data é a pior da pandemia, segundo dados divulgados pelo Conselho Nacional de Secretários da Saúde (Conass). Foram identificados também 70.764 novos casos da doença. O dia marca a pior semana do Brasil durante a pandemia do novo coronavírus.

23 de março 2021: O Brasil registrou novo recorde do número diário de mortes por COVID-19. Em 24 horas, foram registradas 3.251 mortes, segundo dados enviados pelos estados ao Ministério da Saúde e ao Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass). Era a primeira vez que o país ultrapassava 3 mil óbitos causados pela doença, em apenas um dia desde o início da pandemia.

24 de março 2021: O Brasil atingiu o índice de mais de 300.000 mortes desde o começo da pandemia. Os casos confirmados de COVID-19 somavam 12.183.338. O Brasil é o país com o maior número diário de mortes por Covid-19 desde 5 de março.

O país responde por 11% das mortes por Covid-19 de todos os países até agora, segundo dados da Universidade *Johns Hopkins*, EUA. Até então, o acompanhamento dos 15 anos da Coorte 2004 não teve suas atividades retomadas e o campo foi dado como concluído.

13. Coorte 2004 e a pandemia do novo Coronavírus

Após 18 semanas do início do trabalho de campo, tivemos que interromper o acompanhamento, frente à nova condição vivenciada e indicação de isolamento social, decorrente da pandemia do novo Coronavírus. Desta forma, dia 17 de março de 2020 foi o último dia de trabalho presencial da Coorte 2004. Nesta data, havíamos atingido o número de 1.949 díades mãe-adolescente entrevistados na clínica do CPE.

A partir de então, pensou-se em alternativas para continuar entrevistando os(as) participantes e suas mães ou responsáveis. Desta maneira, a secretária da Coorte 2004, de forma remota, em *home-office*, seguiu fazendo atualização de cadastros e entrevistas via telefone. Nestas ligações, mãe e adolescente respondiam apenas seus respectivos questionários gerais. Ao total, no período de março a outubro de 2020, foram entrevistados 80 mães ou responsáveis e 64 adolescentes, conforme descreve a Tabela 3.

Tabela 3. Descrição do número de entrevistas via telefone, realizadas com a mãe ou responsável, a cada mês de 2020, durante a pandemia por COVID-19.

Mês	Número de entrevistas
Março	1
Abril	6
Maio	19
Junho	18
Julho	10
Agosto	5
Setembro	12
Outubro	9
Total	80

14. Outras cidades

Alguns(mas) adolescentes, aos 15-16 anos, estavam residindo fora da cidade de Pelotas. Para esses(as) adolescentes, era feita a proposta de agendarem a visita à clínica durante alguma vinda à Pelotas, como no período de férias escolares ou em feriados, tendo em vista que, para este acompanhamento, não se teve verba para ressarcir possíveis gastos com passagens. Desta forma, tentava-se conciliar a visita à clínica com a vinda à Pelotas.

Dentre os participantes avaliados neste acompanhamento, 268 moravam fora do município de Pelotas. Dessa forma, foi realizado contato telefônico com estes jovens e seus responsáveis, sendo que 1.937 compareceram à clínica para acompanhamento e 79 responderam ao questionário por telefone (no período após o início da pandemia do novo Coronavírus). A Tabela 4 especifica o número de adolescentes residentes em Pelotas, em outra cidade do RS, Santa Catarina e em outro estado, e as entrevistas realizadas na clínica ou por telefone.

Tabela 4. Entrevistas realizadas na clínica e por telefone com adolescentes residentes em Pelotas, outra cidade do RS, Santa Catarina e em outro estado (N=2.016).

Local	Adolescentes	Entrevista	
		Clínica	Telefone
Pelotas	1.748	1.748	0
Rio Grande do Sul	218	175	43
Santa Catarina	35	11	24
Outro estado	15	3	12
Total	2.016*	1.937	79

*Sem dados de cidade/estado de residência: 13.

15. Gerenciamento dos dados

15.1 REDCap

Todos os computadores utilizados para a coleta de dados estavam vinculados ao servidor do REDCap no CPE, onde os instrumentos para coleta de dados foram

desenvolvidos. Um ícone para acesso rápido ao ambiente de coleta foi configurado na área de trabalho de cada computador. O acesso ao ambiente de coleta era exclusivamente feito a partir da rede local (dentro das dependências da clínica), visto que o servidor central foi configurado somente para este fim. Cada membro da equipe necessitava de um identificador e uma senha para ingressar no ambiente virtual. Além disso, cada membro da equipe tinha acesso somente ao seu setor, não sendo possível adentrar outra estação equivocadamente.

Os dados coletados na clínica eram registrados em tempo real no servidor central do REDCap, para evitar que possíveis falhas do sistema acarretassem perda de dados. O processo de extração de dados do servidor e a tradução destes dados para bancos Stata® eram feitos semanalmente.

15.2 Equipamentos

✓ **BodPod**

Os dados eram armazenados no banco de dados do aparelho e extraídos semanalmente, em formato de texto, com os dados das variáveis separados por tabulações. Era gerado um banco em Stata®, através do comando “infix”, e rodado um *script* para renomear, organizar e criar rótulos para as variáveis, separando as observações por indivíduo.

✓ **DXA**

Os dados coletados durante o exame foram armazenados em tabelas do Microsoft Access®, através de uma consulta, que gerou uma nova tabela, contendo os dados do(a) adolescente (nquest, nome, idade, etc.) e os resultados de sua composição corporal (densidade óssea, massa magra e massa gorda). Foram gerados dois bancos de dados, utilizando-se o StatTransfer®: composição corporal e densidade óssea. Após, foi rodado um *script* em cada banco para renomear, criar rótulos para as variáveis e organizar as observações por adolescente.

15.3 Análise de inconsistências

A cada semana, era realizada uma análise das inconsistências do banco de dados pelo doutorando Pedro Augusto Crespo da Silva, por meio de um *dofile*, quando era conferida a coerência das respostas. Semanalmente, a doutoranda Riceli Rodeghiero analisava as inconsistências diretamente via ferramenta do REDCap, com foco principal em valores aberrantes da antropometria, pressão arterial e BodPod. Uma planilha com as inconsistências detectadas era repassada as entrevistadoras, para que cada situação fosse corrigida.

16. Equipe

A coordenação do Estudo de Coorte de Nascimentos de 2004 em Pelotas é dos professores Iná Santos, Alícia Matijasevich e Aluísio Barros. A área de Saúde Mental foi coordenada pelos Professores Alicia Matijasevich e Tiago Neuenfeld Munhoz. A coordenação geral do acompanhamento foi realizada pela Professora Luciana Tovo Rodrigues e a supervisão da clínica, pela pós-doutoranda Isabel Oliveira Bierhals. As pós-doutorandas Bianca Del Ponte da Silva, Bruna Schneider e Gabriela Callo, bem como os Professores Renata Moraes Bielemann e Inácio Crochemore Mohnsam da Silva também apoiaram todo o trabalho de campo. Este acompanhamento também contou com a colaboração integral dos doutorandos Káren Sanches, Pedro Augusto Crespo da Silva e Riceli Rodeghiero, que, por meio de uma escala de revezamento, realizavam plantões diários. Ainda, o trabalho de campo teve a participação da aluna de doutorado Francine Santos e de duas alunas da Universidade de São Paulo, sendo elas Jessica Mayumi Maruyama e Ana Beatriz Bozzini. A equipe de trabalho da clínica foi composta por 49 pessoas, distribuídas em diferentes cargos e em dois turnos, conforme demonstra a Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição da equipe conforme a função.

Função	Número de pessoas
Recepção	4
Fluxo frente	2
Fluxo fundo	2
Entrevistadoras	10
Psicólogo(a)	10*
Monitora do QFA	2
Antropometria	4
BodPod	2
DXA	2
Acelerometria	2
Atualização de cadastro e agendamento	4 [‡]
Secretária	1
Total	49

*De janeiro a março de 2020 foram contratados mais dois psicólogos, para auxiliar a atender a demanda da clínica.

‡Foram contratadas mais duas pessoas para auxiliar na atualização de cadastro e agendamento dos participantes, uma inicialmente contratada em novembro de 2019 e a outra, em fevereiro de 2020.

16.1 Reuniões de trabalho

16.1.1 Pesquisadores, supervisão e colaboradores

A equipe de professores pesquisadores, coordenadora, supervisora, colaboradores e doutorandos tinham reuniões mensais para a discussão de estratégias de logística e busca dos(as) adolescentes, distribuição de tarefas e responsabilidades e atualização do trabalho de campo.

16.1.2 Equipe

Ao longo do trabalho de campo, foram realizadas reuniões com a equipe de campo, com o objetivo de informar eventuais mudanças na logística, questionários, postura e etc. As reuniões eram organizadas pela supervisora do trabalho de campo (Isabel Oliveira Bierhals), em conjunto com a secretária da Coorte (Deise Modesto).

16.2 Alterações na equipe no decorrer do trabalho de campo

No decorrer do trabalho de campo, alguns bolsistas solicitaram o desligamento, sendo necessárias novas contratações para substituí-los. Foram três desligamentos de psicólogos no primeiro mês do trabalho de campo. Por este motivo, no início de janeiro de 2020, realizamos outro treinamento de Saúde Mental, com todos os suplentes que não haviam sido selecionados pelo edital da Fundação Delfim Mendes Silveira, sendo os primeiros três melhores classificados contratados para substituir os desligamentos de dezembro. Neste mesmo treinamento, selecionamos mais dois psicólogos com verba de outro projeto de pesquisa, para agilizar o fluxo na clínica. Em janeiro, houve mais dois desligamentos e substituições, uma bolsista psicóloga e outra bolsista que atuava no QFA. Em fevereiro, cinco bolsistas solicitaram desligamentos (duas psicólogas, duas entrevistadoras e um bolsista responsável pelo fluxo na clínica). Foi necessário realizar contratações para substituí-los, pois a demanda do campo ainda era alta.

17. Aspectos financeiros

O controle financeiro da pesquisa ficou a cargo da coordenadora Luciana Tovo Rodrigues, com colaboração da secretária Deise Modesto. O presente trabalho de campo contou com fonte de verba de três projetos de pesquisa. Os recursos provenientes do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) era administrado pela Fundação Delfim Mendes Silveira, enquanto as verbas provenientes de projetos dos Professores Cesar Vitoria e Alicia Matijasevich eram administradas pelo financeiro do CPE. Um detalhamento maior deste item poderá ser encontrado no Relatório Financeiro de Trabalho de Campo.

18. Questões éticas

O acompanhamento dos 15-16 anos da Coorte de 2004 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Pelotas por meio do número e parecer 3.554.667 (CAAE: 20183419.1.0000.5317) (ANEXO 28). Todos os participantes assinaram o TCLE e tiveram a garantia de sigilo das informações fornecidas. Mães ou responsáveis em risco de suicídio recebiam orientações gerais dos psicólogos e eram orientados a procurar serviço de atendimento médico, assim como quando a mãe relatava risco de suicídio do(a) adolescente. Uma lista dos serviços de saúde disponíveis na cidade era entregue aos responsáveis (ANEXO 29).

19. Resultados preliminares do trabalho de campo

A seguir são apresentados alguns dos principais resultados do trabalho de campo.

Como panorama geral do acompanhamento, observa-se, conforme Figura 12, nas semanas 1 a 3, um número menor de jovens sendo acompanhados, devido ao agendamento ter sido programado para tal. Eram as semanas de adaptação dos entrevistadores e psicólogos e a logística ainda estava sendo testada. A partir da semana 4, houve um aumento importante no número de atendimentos. Observa-se um declínio nas semanas seguintes, devido às festas do final do ano de 2019. Após, houve um aumento substancial no número de acompanhados, atingindo seu ápice na semana 12, com um total de 161 entrevistadas. O trabalho de campo teve duração de 18 semanas, tendo sido interrompido no dia 17 de março de 2020, devido a pandemia do novo Coronavírus. Nesta semana, composta por apenas dois dias, foram acompanhados 46 adolescentes.

Das 4.231 crianças nascidas vivas em 2004, 102 foram detectadas como óbitos (até o ano de 2020). Dentre os 4.129 restantes, 1.949 realizaram as entrevistas na clínica (entre 2019 e 2020) e 80 via telefone (em 2020, no período de pandemia).

Dessa forma, os indivíduos que completaram as entrevistas, somados aos óbitos, resultaram em uma taxa de acompanhamento de 50,4%.

II. RELATÓRIO FINANCEIRO DE TRABALHO DE CAMPO

O estudo da Coorte de Nascimentos de 2004 de Pelotas teve início no dia 20 de novembro de 2019. No entanto, as estimativas com os gastos relacionados ao trabalho de campo já estavam sendo previstas e organizadas nos três meses anteriores. Os recursos destinados para os nove meses de campo foram de financiamentos de projetos, por meio de órgãos de pesquisas: Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO).

O financiamento pela verba do DECIT foi administrado pela Fundação Delfim Mendes da Silveira, de acordo com as demandas de gastos, que seriam necessárias para os nove meses de campo. Foi elaborada uma planilha com as estimativas do que seria necessário para dar início e continuidade às atividades.

Estabelecemos os gastos com a equipe de auxiliares de pesquisa, que seria responsável pela atualização de cadastro e posterior agendamento dos participantes e seus responsáveis e pelo processo de secretariado da coorte, totalizando quatro bolsistas. Também foram contabilizados os gastos com o pessoal que atuaria na coleta direta de dados com os participantes (totalizando 39 bolsistas, que atuariam em diferentes funções). Além da equipe de trabalho, o estudo também contou com duas bolsistas de pós-doutorado, que ficaram responsáveis pela escrita de artigos, administração do banco de dados da coorte e supervisão do trabalho de campo.

Foram ainda previstos gastos com uma pessoa, que faria os rastreamentos, ou seja, a procura direta dos endereços dos participantes não encontrados via telefone ou rede social; e outra pessoa, que seria responsável pelo recolhimento dos acelerômetros nas residências dos participantes.

Por esta mesma verba, foram estimados ainda gastos com gêneros de alimentação e lanches aos participantes, materiais de expediente, materiais de higiene e limpeza, serviço de lavanderia, impressões de materiais para divulgação, reprodução de documentos, brinde aos participantes, taxas de importação e materiais que seriam utilizados no campo pelos participantes, como pulseiras e crachás. Somase ainda a este recurso a ajuda de custo fornecida a cada participante, como auxílio de deslocamento, custos com treinamentos da equipe e testes específicos de saúde mental, que foram adquiridos diretamente de sites e plataformas.

Conforme citado anteriormente, a Coorte 2004 recebeu apoio financeiro da ABRASCO. Por esta verba, foram planejados alguns gastos que não haviam sido previstos no orçamento do DECIT. Dentre eles temos a contratação de uma pessoa

para limpeza da clínica depois das 16h e aos sábados; manutenção do aparelho BodPod e do DXA; compra de um dos testes de Saúde Mental; pagamento das mães de participantes com deficiência intelectual, que precisaram retornar à clínica; e produtos e materiais, que foram necessários no decorrer do campo.

Foi possível também o apoio financeiro por um projeto do CNPq da Professora e coordenadora da Coorte 2004, Alicia Matijasevich Manitto. Este projeto deu suporte para que fossem contratados bolsistas, que não estavam previstos no projeto inicial. Incluem-se neste grupo dois psicólogos extras, duas pessoas para auxiliar no agendamento e dois supervisores para os testes de Saúde Mental.

Referências

- Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. **Lancet**, 395, 507–513, 2020.
- Cookea, JE; Eiricha, R; Racinea, N; Madigana, S. Prevalence of posttraumatic and general psychological stress during COVID-19: A rapid review and meta-analysis. **Psychiatry Research**, 292,113347, 2020.
- Harris, PA; Taylor, R; Thielke, R; Payne, J; Gonzalez, N; Conde, JG. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform.**, v. 42, n. 2, p. 377–381, 2009.
- Hawryluck, L. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. **Emerg. Infect. Dis.**, 10, 1206–1212, 2004.
- Holshue, ML; DeBolt, C; Lindquist, S; Lofy, KH; Wiesman, J; Bruce, H; Spitters, C; Ericson, K; Wilkerson, S; Tural, A; Diaz, G; Cohn, A. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. **N. Engl. J. Med.**, 382:929-936, 2020.
- Li, Q. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **N. Engl. J. Med.**, 382:1199-1207, 2020.
- Nature. Stop the Wuhan virus. *Nature* 2020, 577, 450.
- Rothe, C. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. **N. Engl. J. Med.**, 382:970-971, 2020.
- Ryu, S; Chun, BC; Korean Society of Epidemiology 2019-nCoV Task Force Team. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. **Epidemiol. Health**, 42, e2020006, 2020.
- Sakib, N; Bhuiyan, AKMI; Hossain, S; Al Mamun, F; Hosen, I; Mamun, MA. Psychometric validation of the Bangla Fear of COVID-19 Scale: confirmatory factor analysis and rasch analysis. **Int. J. Ment. Health Addiction**, 11, 1-12, 2020.
- Santos, IS; Barros, AJD; Matijasevich, A; Domingues, MR; Barros, FC; Victora, CG. Cohort Profile: The 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 40, p. 1461–1468, 2011.
- Santos, IS; Barros, AJD; Matijasevich, A; Zanini, R; Cesar, MAC; Camargo-Figuera,

FA; Oliveira, IO; Barros, FC; Victora, CG. 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.

Wang, C. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **Lancet**, 395, 470–473, 2020.

Wang, W; Tang, J; Wei, F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-ncov) in Wuhan, China. **J. Med. Virol.**, 92:441–447, 2020a.

Wang, Y; Di, Y; Ye, J; Wei, W. Study on the public psychological states and its related factors during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in some regions of China. **Psychol. Health Med.**, 26(1):13-22, 2021.

Wilder-Smith, A; Chiew, CJ; Lee, VJ. Can we contain the covid-19 outbreak with the same measures as for SARS? **Lancet Infect. Dis.**, 20(5), E102-E107, 2020.

WHO, World Health Organization, 2020a. Coronavirus Disease (COVID-19): **Situation Report** – 124. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200523-covid-19-sitrep-124.pdf?sfvrsn=49626d639_2.

Wu, Z; McGoogan, JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Journal of the American Medical Association**, 323(13), 1239-1242, 2020.

Wuhan Municipal Health Commission. Wuhan Municipal Health Commission's Briefing on the Pneumonia Epidemic Situation. 2019. Disponível em: <http://wjw.wuhan.gov.cn/>

V. Artigos

i. *Artigo original 1*

Multimorbidity and simultaneity of health risk factors, from adolescence to early adulthood: 1993 Pelotas Birth Cohort.

Pedro Augusto Crespo^{a,*}, Bruno Pereira Nunes^b, Fernando C. Barros^c, Helen Gonçalves^a, Ana M. B. Menezes^a, Fernando C. Wehrmeister^a

^aFederal University of Pelotas, Postgraduate Program in Epidemiology, Pelotas, Brazil. Address: Marechal Deodoro St., 1160 3rd. floor, Pelotas, RS, Brazil - ZIP-CODE 96020-220.

^bFederal University of Pelotas, Postgraduate Program in Nursing, Pelotas, Brazil. Address: Gomes Carneiro St., 01 2nd. Floor, room 208, Pelotas, RS, Brazil - ZIP-CODE 96010-610.

^cCatholic University of Pelotas, Postgraduate Program in Health and Behaviour, Pelotas, Brazil. Address: Gonçalves Chaves St., 373, room 411C. floor, Pelotas, RS, Brazil - ZIP-CODE 96015-560.

**Corresponding author:*

pedroacrespo@hotmail.com, Marechal Deodoro St., 1160 3rd. floor, Pelotas, RS, Brazil - ZIP-CODE 96020-220

Published in: CRESPO, Pedro Augusto et al. Multimorbidity and simultaneity of health risk factors, from adolescence to early adulthood: 1993 Pelotas Birth Cohort. **Prev. Med.**, v. 155, p. 106932, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106932>.

Abstract

The co-occurrence of two or more diseases is called multimorbidity, and the occurrence of two or more risk factors is called simultaneity of risk factors. Multimorbidity and simultaneity of risk factors are not widely understood in adolescence and early adulthood. This paper aims to describe how multimorbidity and simultaneity of risk factors are distributed throughout adolescence and early adulthood, considering demographic and socioeconomic characteristics, among the 1993 Pelotas Birth Cohort members. This study was carried out using data from the 11, 15, 18, and 22y of the 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil (n=5249). A self-reported questionnaire assessed allergies, asthma/bronchitis/wheezing, diabetes, vision problems, hypertension, common mental disorders, other mental disorders, physical inactivity, sedentary behaviour, insufficient sleep time, smoking, alcohol abuse behaviour, and illicit drugs. Glucose, cholesterol, blood pressure, weight, and height were objectively collected. The prevalence of multimorbidity was 26.3%, 31.3%, 37.9%, and 44.4% at 11, 15, 18, and 22y, respectively. Around 70% of all ages presented simultaneity of risk factors. Women presented a higher prevalence of simultaneity of risk factors, and the multimorbidity gradually increased from 11 to 22y. The presence of both multimorbidity and simultaneity of risk factors was 19.7% at 11 and 35.4% at 22y. Less than 2% have no morbidity and no risk factors at each age assessed. This study highlighted the early emergence and accelerated growth of diseases and risk factors in a young population, especially their co-occurrence.

Keywords: Multimorbidity; Comorbidity; Risk Factors; Health Risk Behaviours; Cohort Studies.

Introduction

Brazil has been experiencing an epidemiological transition for the last few decades, from an infectious diseases to a predominantly chronic non-communicable diseases model in all regions (MARINHO *et al.*, 2018). As this new disease pattern emerged, the number of individuals presenting two or more diseases simultaneously has increased. This co-occurrence of diseases is called multimorbidity (JOHNSTON, Marjorie C. *et al.*, 2019; NGUYEN *et al.*, 2019), and it is related to worse quality of life (GIJSEN *et al.*, 2001; MARENGONI *et al.*, 2011), greater use of health services as well as a higher risk of mortality (GIJSEN *et al.*, 2001; NUNES *et al.*, 2016).

Multimorbidity affects around 40% of the general population in high-income countries and 30% in low and middle-income countries and it is estimated that only in Brazil, almost 50 million people present this outcome (NGUYEN *et al.*, 2019). It tends to be more prevalent among women (CARVALHO *et al.*, 2017; NGUYEN *et al.*, 2019), and those in the lowest socioeconomic position (KATIKIREDDI *et al.*, 2017; PATHIRANA; JACKSON, 2018). However, few longitudinal studies about multimorbidity have been carried out (CABRAL *et al.*, 2019; MAKOVSKI *et al.*, 2019), and adolescents as well as young adults still present scarcity of scientific evidence (FERRO *et al.*, 2019). Some studies in this age group use risk factors concomitantly to diseases to evaluate multimorbidity (CHAU; BAUMANN; CHAU, 2013; CRISTOFOLETTI *et al.*, 2020).

Risk factors such as smoking, physical inactivity, and alcohol abuse, in addition to being associated with several diseases, increase the risk of death and are responsible for more than 41 million deaths annually worldwide (FOROUZANFAR *et al.*, 2016; WHO, 2018). It is important to highlight that the likelihood of dying increases when risk factors occur simultaneously (LOEF; WALACH, 2012). The prevalence of simultaneous risk factors varies according to the evaluated factors and the population under analysis (LOEF; WALACH, 2012; MCALONEY *et al.*, 2013). Among young people aged 11 to 17 years from 89 countries worldwide, about 80% presented two or more risk factors from a total of six; this co-occurrence of risk factors was greater than expected for both sexes (UDDIN *et al.*, 2020).

Studies on multimorbidity and simultaneity of risk factors are still recent. To the best of our knowledge, there is no longitudinal study conducted in Brazil, neither with a sample of children nor adolescents, and the few studies we found assessed young adults only. We have identified a gap in the literature regarding both topics, so this paper aims to describe how multimorbidity and simultaneity of risk factors are distributed throughout adolescence and early adulthood, considering demographic and socioeconomic characteristics, among the 1993 Pelotas Birth Cohort members.

Methods

The mothers of hospital-borne children in the 1993 calendar year and living in the urban area of Pelotas were invited to participate in this Cohort. We used information from the follow-ups at 11, 15, 18, and 22 years of age. These last two follow-ups took place in person at the Epidemiological Research Center at the Federal University of Pelotas in Pelotas, Brazil. Further details about this Cohort can be found elsewhere (GONÇALVES *et al.*, 2018).

We evaluated the co-occurrence of diseases in all follow-ups, investigating morbidities assessed in at least two follow-ups. Different diseases were evaluated at each follow-up using a self-reported questionnaire applied to the mother (11 and 15y) and the cohort member (18 and 22y) by trained interviewers or objectively measured. Some diseases present a long latency time and usually do not appear in adolescents and young adults, then we evaluated the most common diseases in these age groups. When the participants were 11 and 15y, we used allergies, asthma/bronchitis/wheezing, hypertension, vision problems, diabetes (not at 15y), and mental health problems. At ages 18 and 22y, the collected information was the same as the one investigated at 11y in addition to dyslipidaemia. We then classified the number of diseases as zero, one, or multimorbidity (two or more) (JOHNSTON, Marjorie C. *et al.*, 2019; NGUYEN *et al.*, 2019).

Trained anthropometrists measured blood pressure at all follow-ups. At 11 and 15y, we used a pressure gauge model HEM 629, class II, OMRON, and at 18 and 22y, model HEM-705CPINT, OMRON. At 15y, we applied a correction to the obtained measurements, validated for this sample (MENEZES *et al.*, 2010). At 18 and 22y, blood samples were drawn by venepuncture using vacutainer tubes at random. We defined diabetes and dyslipidaemia using these blood samples (MALACHIAS *et al.*, 2016-). For mental health, we used the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), applied to the mother or legal guardian at 11 and 15y, to define attention deficit/hyperactivity. We used the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) carried out by trained psychologists at 18 and 22y, and we followed the DSM-5 criteria (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Supplementary Table 1 contains all the definitions used for each disease in each follow-up.

We assessed risk factors using a self-reported questionnaire on alcohol consumption, illicit drug use, physical inactivity, sedentary behaviour, and smoking in all follow-ups. Insufficient sleep time was measured at ages 11, 18, and 22y. We only have objective measures for overweight. Trained anthropometrists collected weight and height. For weight, we used a Tanita scale at 11 and 15y and a precision scale connected to Bod Pod at ages 18 and 22y. Height was measured in all ages using a stadiometer (wood or aluminium) with a precision of 0.1 cm. We summed all risk factors and categorized them into zero, one, and two or more risk factors (simultaneity) to analyse the co-occurrence. A summary of risk factors and definitions by year of follow-up can be found in Supplementary Table 1.

The covariates were sex (male and female), skin colour (white, black, brown, yellow/indigenous), mother schooling (0-4 years, 5-8 years, 9-11 years $\geq$ 12 years of study), and socioeconomic position (an index based on a principal component analysis using a list of assets, later divided into quintiles). For 22y, we used information on maternal schooling collected at 18y.

All analyses were performed separately for each follow-up. A brief description of the sample's socioeconomic and demographic characteristics was performed. Prevalence of each morbidity and risk factor, as well as the distribution of the co-occurrence of both was calculated. Multimorbidity and simultaneity of risk factors were described according to the covariates. We performed the descriptive analyses using absolute and relative frequencies according to socioeconomic characteristics. We used the chi-square for the association, with a threshold of 5%, to reject the null hypothesis. Finally, we described the sample according to the accumulation of morbidities, health risk factors, and both together. We used Stata software version 15.1 (StataCorp, College Station, Texas, TX) for the analysis.

The Ethics Committee of the Medical School of the Federal University of Pelotas approved all visits of the 1993 Pelotas Birth Cohort Study (at 22y, registration number 1.250.366). At each visit, a consent form was signed by the participant or legal guardian (when participant aged less than 18y).

Results

The 1993 Pelotas Birth Cohort originally interviewed 5249 members, from the total of 5265 eligible live birth (99.7%). Follow-up rates (including those who died) was 87.5%, 85.7%, 81.4% and 76.3% for the visits at, 11, 15, 18 and 22y, respectively. The original sample was composed of 50.4% of female, and this pattern is observed in all assessed ages. A comparison between the original cohort and a subsample at 22y can be found in Supplementary Table 2. Regarding skin colour, two-thirds self-declared white. Approximately 1/4 of the mothers of the cohort members have none or less than four years of study (Supplementary Table 3).

Figure 1 shows the prevalence of morbidities and health risk factors. Allergies showed the highest prevalence at 11 (41.6%), 15 (39.2%), and 22y (33.7%). Prevalence of diabetes rose considerably at 18 (3.8%) and 22y (4.3%), as well as vision problems and hypertension (Figure 1A). Sedentary behaviour was the most prevalent risk factor, 77% at 15y. Physical inactivity remained stable, close to 60% at 11, 15, and 22y, ages at which the same instrument was used. Overweight noticeably increased at 22y: 44.2% of the sample was categorized at risk. The prevalence of tobacco and illicit drugs increased gradually with age (Figure 1B).

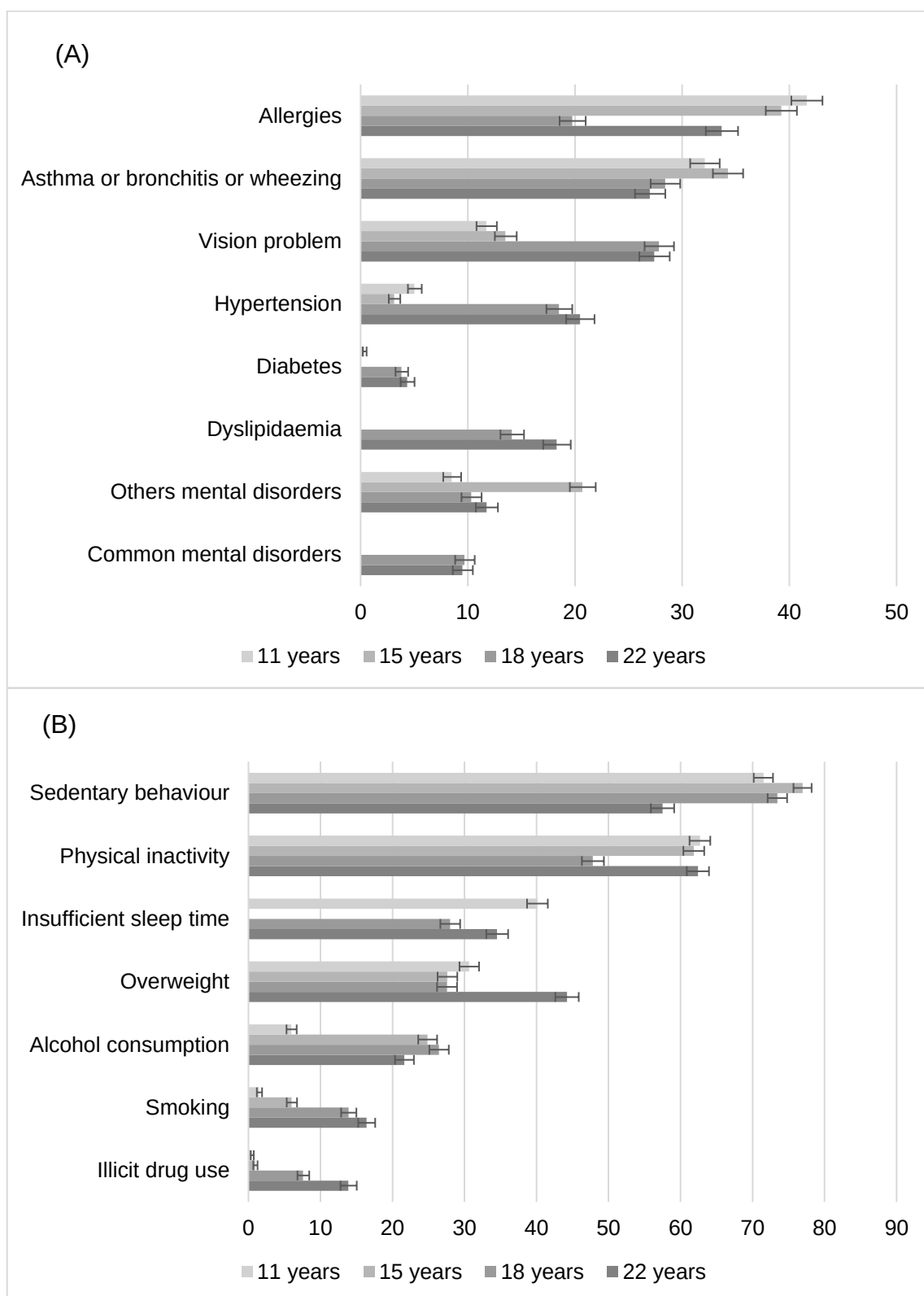


Figure 1. Prevalence of morbidities and risk factors at 11, 15, 18, and 22 year follow-ups. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

The presence of multimorbidity increased from 26.3% at 11 to 44.4% at 22y (Figure 2a). Around 70% of all ages presented simultaneity of risk factors (Figure 2b).

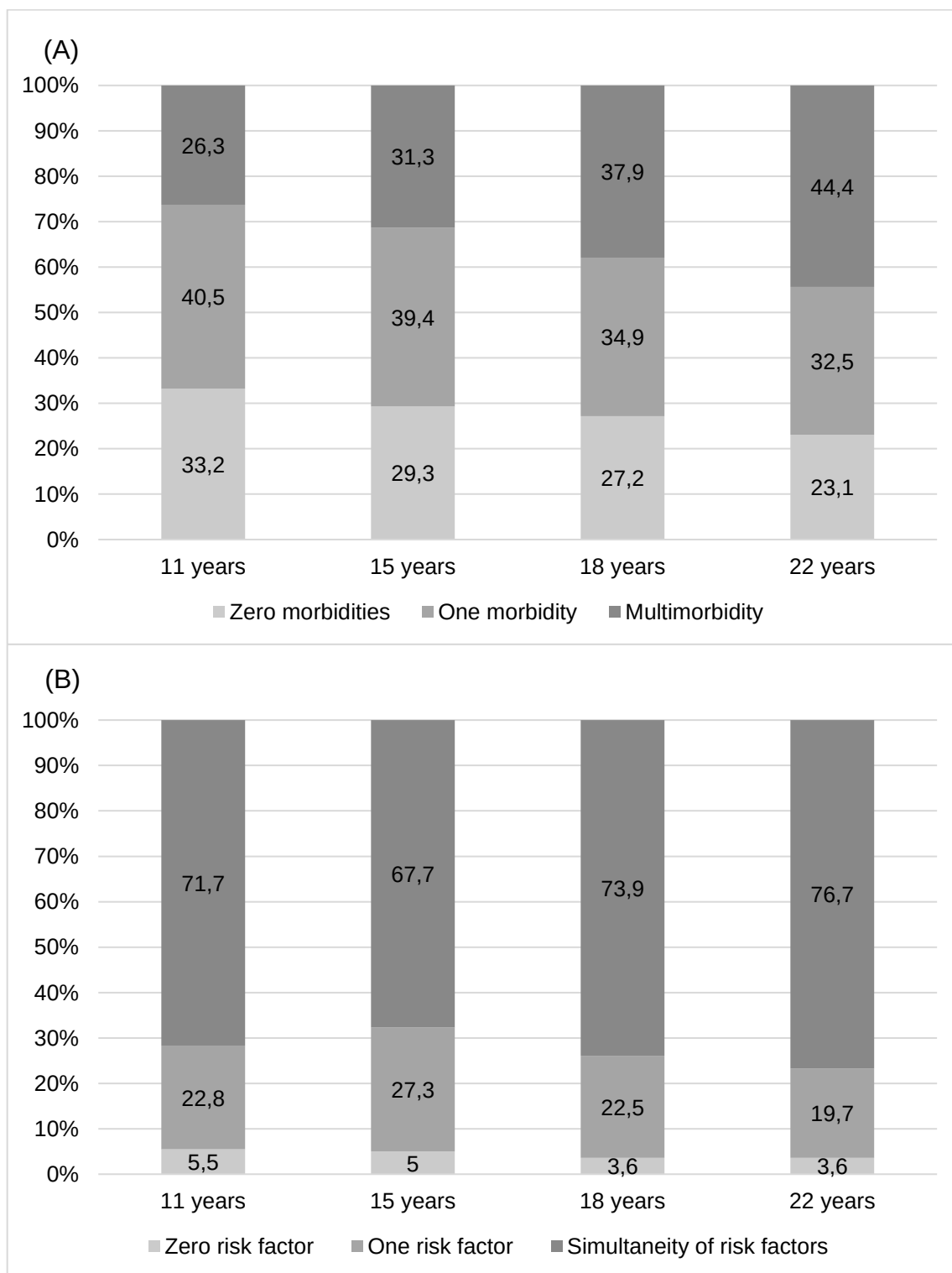


Figure 2. Accumulated prevalence of morbidities and risk factors at 11, 15, 18, and 22 year follow-ups. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

Table 1 shows the results of the occurrence of multimorbidity at all evaluated ages. Multimorbidity gradually increased from 11 to 22y in both sexes. Among women, this occurrence doubled, from 25% to 49%. We observed differences in skin colour only at 22y, in which white individuals presented a higher prevalence. Multimorbidity was directly related to maternal schooling and socioeconomic status at 18 and 22y (Table 1).

Table 1. Frequency of morbidities according to socioeconomic and demographic characteristics at 11, 15, 18, and 22 year follow-ups. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

	11-years (%)			15-years (%)			18-years (%)			22-years (%)		
	0	1	MM ^a	0	1	MM	0	1	MM	0	1	MM
Gender	<i>P</i> =0.065			<i>P</i> <0.815			<i>P</i> <0.001			<i>P</i> <0.001		
Male	32.1	40.1	27.8	29.0	39.3	31.7	31.0	36.3	32.7	25.2	35.6	39.2
Female	34.2	40.9	24.9	29.7	39.4	30.9	23.5	33.7	42.8	21.3	29.8	48.9
Skin colour / Ethnicity	<i>P</i> =0.080			<i>P</i> =0.525			<i>P</i> =0.442			<i>P</i> =0.005		
White	34.0	40.5	25.5	29.2	40.3	30.5	25.8	35.6	38.6	24.6	32.2	46.2
Black	32.1	39.1	28.8	30.4	36.2	33.4	29.6	35.0	35.4	27.1	33.1	39.8
Brown	29.0	42.1	28.9	29.2	38.7	32.1	28.4	33.9	37.7	27.5	30.6	41.9
Yellow / indigenous	38.0	39.2	22.8	25.8	42.1	32.1	30.1	32.9	37.0	20.4	37.2	42.4
Maternal schooling	<i>P</i> =0.021			<i>P</i> =0.234			<i>P</i> =0.011			<i>P</i> <0.001		
Illiterate to 4 years	36.2	40.1	23.7	32.7	38.2	29.1	30.7	35.8	33.5	26.3	33.4	40.3
From 5 to 8 years	33.1	40.2	26.7	28.0	39.9	32.1	27.8	35.5	36.7	25.2	34.7	40.1
From 9 to 11 years	30.0	42.1	27.9	28.5	39.1	32.4	25.9	33.6	40.5	22.2	30.1	47.7
Up to 12 years	29.2	40.9	29.9	27.4	40.7	31.9	21.2	37.7	41.1	13.0	31.4	55.6
Wealth index (quintiles)	<i>P</i> =0.668			<i>P</i> =0.117			<i>P</i> =0.001			<i>P</i> <0.001		
1 st quintile	34.1	41.0	24.9	30.6	39.4	30.0	29.9	35.8	34.3	27.6	34.3	38.1
2 nd quintile	32.2	39.9	27.9	31.0	38.7	30.3	30.0	35.9	34.1	24.6	33.8	41.6
3 rd quintile	34.4	40.2	25.4	25.9	39.9	34.2	27.8	33.0	39.2	20.9	34.0	45.1
4 th quintile	33.7	40.7	25.6	29.8	41.4	28.8	25.9	35.7	38.4	22.9	31.0	46.1
5 th quintile	30.5	41.6	27.9	29.1	37.5	33.4	22.3	34.5	43.2	19.3	29.6	51.1

^aMM, Multimorbidity

When assessing the frequency of risk factors according to the covariates, women presented a higher prevalence of simultaneity of risk factors, regardless of the statistical significance at 22y ($P=0.057$) (Table 2). White individuals presented more simultaneity of two risk factors up to 15y. No differences were found at ages 18 and 22y. Regarding maternal schooling and socioeconomic status, it seems there is a direct relationship in younger ages, but not in the older evaluated ages (Table 2).

Table 2. Frequency of risk factors according to socioeconomic and demographic characteristics at 11, 15, 18, and 22 year follow-ups. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

	11-years (%)			15-years (%)			18-years (%)			22-years (%)		
	0	1	SRF ^a	0	1	SRF	0	1	SRF	0	1	SRF
Gender	<i>P</i> <0.001			<i>P</i> <0.001			<i>P</i> =0.548			<i>P</i> =0.057		
Male	6.3	24.7	69.0	6.5	33.6	59.9	3.7	23.2	73.1	3.7	18.1	78.2
Female	4.7	21.0	74.3	3.5	21.3	75.2	3.5	21.9	74.6	3.6	21.2	75.2
Skin colour / Ethnicity	<i>P</i> =0.006			<i>P</i> <0.001			<i>P</i> =0.681			<i>P</i> =0.235		
White	4.6	21.6	73.8	4.2	26.0	69.8	3.8	21.9	74.3	3.8	20.6	75.6
Black	6.1	23.8	70.1	5.9	32.4	61.7	4.2	21.1	74.7	2.8	17.9	79.3
Brown	7.4	25.3	67.3	5.5	29.0	65.5	2.7	22.4	74.9	3.0	17.7	79.3
Yellow / indigenous	6.3	24.7	69.0	11.3	23.3	65.4	2.8	25.9	71.3	2.2	23.4	74.4
Maternal schooling	<i>P</i> <0.001			<i>P</i> <0.001			<i>P</i> =0.872			<i>P</i> =0.904		
Illiterate to 4 years	7.3	26.4	66.3	7.4	29.0	63.6	3.5	22.9	79.6	3.3	19.3	77.4
From 5 to 8 years	5.8	22.4	71.8	5.3	28.7	66.0	4.0	22.2	73.8	2.8	2.1	77.1
From 9 to 11 years	3.7	21.4	74.9	3.3	26.2	70.5	3.2	23.7	73.1	3.7	19.5	76.8
Up to 12 years	2.9	18.5	78.6	2.5	20.0	77.5	4.3	20.8	74.9	3.2	17.8	79.0
Wealth index (quintiles)	<i>P</i> <0.001			<i>P</i> <0.001			<i>P</i> =0.430			<i>P</i> =0.101		
1 st quintile	8.5	27.6	63.9	7.2	32.6	60.2	3.9	23.1	73.0	2.5	17.8	79.7
2 nd quintile	6.1	26.2	67.7	6.8	28.7	64.5	4.7	23.4	71.9	2.6	20.1	77.3
3 rd quintile	5.7	22.2	72.1	5.5	29.5	65.0	3.4	22.1	74.5	3.8	19.2	77.0
4 th quintile	2.9	20.7	76.4	3.1	25.6	71.3	3.2	22.9	73.9	4.3	20.8	74.9
5 th quintile	3.0	17.6	79.4	2.4	20.3	77.3	2.7	21.1	76.2	4.9	20.8	74.3

^aSRF, Simultaneity of risk factors

The intersectionality between morbidities and risk factors is presented in Table 3. Less than 2% of the sample does not present neither morbidity nor risk factor at each follow-up. However, the presence of both multimorbidity and simultaneity of risk factors was 19.7% at age 11y and was 35.4% at age 22y. Supplementary Table 4 compares the distribution of the sample characteristics between individuals without morbidities and risk factors and individuals with two or more of each. It is interesting to note that regarding sex, males were the majority among individuals without morbidities and risk factors, and at age 22, the proportion of males and females was identical. The opposite occurs with having risk factors and morbidities. At 22y, among this group, 57% were females. For the other characteristics, the proportions were similar over the years.

Table 3. Absolute (*n*) and relative (%) frequency of the intersectionality of morbidities and risk factors at 11, 15, 18, and 22 year follow-ups. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

		Risk factors					
		0	1	SRF ^b	0	1	SRF
Morbidities		11-years <i>n</i> (%)			15-years <i>n</i> (%)		
	0	81 (1.8)	344 (7.7)	1051 (23.6)	70 (1.6)	369 (8.5)	827 (19.1)
	1	104 (2.3)	437 (9.8)	1260 (28.5)	87 (2.0)	457 (10.6)	1164 (26.8)
	MM^a	59 (1.3)	235 (5.3)	878 (19.7)	59 (1.4)	357 (8.3)	938 (21.7)
		18-years <i>n</i> (%)			22-years <i>n</i> (%)		
	0	67 (1.6)	277 (6.8)	772 (18.8)	43 (1.1)	214 (5.6)	623 (16.4)
	1	38 (0.9)	339 (8.3)	1059 (25.8)	45 (1.2)	247 (6.5)	947 (24.9)
	MM	42 (1.0)	308 (7.5)	1204 (29.3)	50 (1.3)	290 (7.6)	1348 (35.4)

^aMM, Multimorbidity

^bSRF, Simultaneity of risk factors

Among those with multimorbidity and simultaneity of risk factors, at 11 and 15y, either allergies and asthma or bronchitis or wheezing were observed in more than 60% of the sample (Supplementary Figure 1a). At 18 and 22y, vision problem was reported in approximately 50% among individuals in this restricted sample. Sedentary behaviour was the most prevalent risk factor in the three first follow-ups. Specifically, at 15y, 90% presented this behaviour (Supplementary Figure 1b). At 22y, smoking and illicit drug use were prevalent in almost one-fifth of the sample.

Discussion

The presence of multimorbidity and simultaneity of risk factors increased relatively by 69% and 7%, respectively, from 11 to 22y. Half of the women at 22y reported multimorbidity. Three out of four women in all follow-ups and four out of five men at 22y presented simultaneity of risk factors. The most prevalent morbidity was a set of allergies, while the most prevalent risk factor was sedentary behaviour, at 15y. At 22y, one-third of the sample presented multimorbidity and simultaneity of risk factors. In contrast, only 2% of the sample did not have any disease or risk factor.

Studies on multimorbidity and simultaneity of risk factors present several challenges, especially concerning thresholds, operational definitions, outcomes, and analysis methods (JOHNSTON, Marjorie C. *et al.*, 2019; LOEF; WALACH, 2012; MCALONEY *et al.*, 2013; NGUYEN *et al.*, 2019). Counting conditions and morbidities is one way to define the occurrence of multimorbidity and simultaneity of risk factors. This approach is appropriate when multiple outcomes are investigated, despite the link with the operationalization of each variable (JOHNSTON, Marjorie C. *et al.*, 2019; MCALONEY *et al.*, 2013). Because there was no standardization regarding evaluated diseases in each follow-up, we only investigated those assessed in at least two follow-ups. In addition, we chose to investigate traditional (e.g., physical inactivity and smoking) and emerging (e.g., insufficient sleep and sedentary behaviour) risk factors (MCALONEY *et al.*, 2013). Following the standardization recommendations, we define each disease or risk factor according to a self-reported medical diagnosis or based on thresholds from the literature (Supplementary Table 1) (JOHNSTON, Marjorie C. *et al.*, 2019). Our results show a real public health problem due to aforementioned and the earlier development of multiple outcomes in modern society (CANIZARES *et al.*, 2018), representing higher costs to health service, and spending more time away from work (CADILHAC *et al.*, 2011; NAVICKAS *et al.*, 2016; SUM *et al.*, 2020). It is important to highlight that we are within an epidemiological context (population inferences) and not a clinical one (individual inferences). For example, a person with blood pressure higher than 140/90mmhg may not necessarily be hypertensive. The same situation applies to risk factors, as the results may change since they are modifiable.

The observed prevalence of multimorbidity at 11 and 15y was close to the global estimate for adults from low- and middle-income countries obtained in a systematic review and meta-analysis (NGUYEN *et al.*, 2019). Although Brazil is a middle-income country, the prevalence of multimorbidity from 18y onwards corresponds to what is observed in developed countries. For example, at 22y, the prevalence of multimorbidity is close to that observed after 55 years (NGUYEN *et al.*, 2019). We also observed a similar prevalence of multimorbidity to the one found in the general population from the Rio Grande do Sul (RS) state (where Pelotas is located) (CARVALHO *et al.*, 2017). These data come from the National Health Survey (NHS), a representative cross-sectional survey of the Brazilian adult population, in which only 5.6% of the youngest age group (18-29 years) presented multimorbidity, much lower than the percentage we found among young adults. This difference may be explained partly due to only self-reported medical diagnoses in the study using NHS data. However, there are no age-stratified estimates among states, so multimorbidity for the youngest category may not reflect the reality of RS (CARVALHO *et al.*, 2017).

Multimorbidity is still scarcely studied among children, adolescents, and young adults. A pioneer cohort study with 263 children and youth between 2 and 16 years old has been conducted in Canada (Multimorbidity in Children and Youth across the Life-course, MY LIFE) (FERRO *et al.*, 2021). This study has shown that multimorbidity prevalence is approximately 25% (self-reported) or 38% (parent-reported) among children older than ten years. In our study, as age increases, women tend to present a higher prevalence of multimorbidity than their peers. This difference between genders is also observed in studies in Brazil and worldwide (CARVALHO *et al.*, 2017; NGUYEN *et al.*, 2019). We can also observe consistent results concerning socioeconomic characteristics. As maternal schooling and wealth index increase, the prevalence of multimorbidity also increases. According to mother schooling, the same pattern is also observed among children aged 10-18 in the UK (CORNISH *et al.*, 2013). Regarding wealth index, a Cohort study conducted in Scotland found the opposite of what we observed, that is, a higher prevalence of multimorbidity among those in the worst income category (JOHNSTON, Marjorie C *et al.*, 2019).

We observed a slight increase in the prevalence of simultaneity of risk factors. However, regardless of the follow-up year, seven out of ten individuals were at risk of having two or more risk factors, slightly lower than the number found in a study

conducted with students between 11 and 17 years from 89 countries worldwide (UDDIN *et al.*, 2020). Differences in the number of assessed risk factors may explain this finding. Additionally, while we assessed insufficient sleep time and illicit drug use, the worldwide study evaluated insufficient consumption of fruit and vegetables, which reached around 90% of the sample. In a Brazilian context, two studies with data from the Brazilian National Survey of School Health (PeNSE) 2015 identified that the prevalence of zero risk factors ranged from 2% to 9%, similar to what we found (between 3.6% and 5.5%) (RICARDO *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2021). This low prevalence of individuals without any risk factor means that young people are highly exposed to unhealthy behaviours, which may lead to the emergence of several diseases, as well as multimorbidity (KATIKIREDDI *et al.*, 2017). Adolescence and early adulthood are important phases of life to acquire healthy behaviours which will be maintained over the life course. Policies and actions should be targeted to these age groups to decrease the occurrence of risk factors (HALE; FITZGERALD-YAU; VINER, 2014).

We found a higher prevalence of simultaneity of risk factors between girls in the first two follow-ups, corroborating what was found among students (RICARDO *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2021). Nonetheless, we did not observe this association among young adults (18 and 22y), different from what was found among adults in the capitals of Brazil (CHRISTOFOLETTI *et al.*, 2020). We need to be careful when interpreting these findings because men are more exposed to risk factors in adulthood while women at older ages (CHRISTOFOLETTI *et al.*, 2020). The association between simultaneity of risk factors and maternal schooling shows conflicting results in the Brazilian context. Among students from the rural area of Pelotas, the prevalence does not change according to mother schooling (DOS SANTOS *et al.*, 2021). However, among students from PeNSE, we observed a downward trend in the prevalence of ≥ 4 risk factors simultaneously, as maternal schooling increases (RICARDO *et al.*, 2019). Our study found a direct relationship between the prevalence of simultaneity of risk factors and maternal schooling at 11 and 15y. This difference may be due to economic and behavioural differences between urban and rural residents, and between thresholds used to define the outcome. There are indications that as income decreases, in our case maternal schooling, the number of concomitant risk factors is higher, opposite to what is observed among the richest (CUREAU *et al.*, 2014). We

were not able to observe statistically significant differences at 18 and 22y. From this age, maternal characteristics should not influence the behaviour of the children as much.

We are aware of some limitations. We assessed fewer diseases than recommended for multimorbidity studies (FORTIN *et al.*, 2012). However, this recommendation was made based on samples of adults and older people, predominantly. Morbidities and risk factors in every follow-up were not the same. It may have led to an underestimation of the co-occurrence of multimorbidity and simultaneity of risk factors when fewer of them were evaluated. Data collection was carried out slightly different in the follow-ups. For example, physical inactivity was collected using a list of activities at 11, 15, and 22y, while we used the IPAQ at 18y (which underestimates the prevalence of physical inactivity). The cohort members answered the questionnaire regarding morbidities at 18 and 22y, but it was maternal reporting at 11 and 15y, which may have overestimated the prevalence of multimorbidity at younger ages. We observed a slightly decline in participation among men, especially in the last follow-up. Despite this fact, we believe that the observed difference reflects the population dynamic at this age (MARINHO *et al.*, 2018).

One of the strengths of our study lies in assessing a considerable number of diseases and risk factors at four-time points in adolescence and early adulthood. Few studies have assessed multimorbidity and simultaneity of risk factors at the same time (CHAU; BAUMANN; CHAU, 2013; CHRISTOFOLETTI *et al.*, 2020). Furthermore, our study has a large sample size, especially at ages where multimorbidity and simultaneity of risk factors have been poorly studied, especially among middle-income country.

Conclusion

Our results highlight the early development and growth of risk factors and diseases in a young population. The observed prevalence of multimorbidity among young people corresponds to those found in older populations. Research with children, youth, and young adults still represents a gap to be filled in terms of multimorbidity. As this age group experiences significant biological, social, and behavioural changes, further studies assessing this stage of the life cycle may help in the emergence of public health policies and in the improvement of clinical practice.

Credit author statement

Pedro A. Crespo: Conceptualization, Methodology, Formal Analysis, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing. **Bruno P. Nunes:** Conceptualization, Methodology, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing. **Fernando C. Barros:** Funding acquisition, Supervision, Writing - Review & Editing. **Helen Gonçalves:** Funding acquisition, Supervision, Writing - Review & Editing. **Ana M. B. Menezes:** Funding acquisition, Writing - Review & Editing. **Fernando C. Wehrmeister:** Funding Acquisition, Conceptualization, Methodology, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing, Supervision.

Acknowledgements

The authors are grateful for all fellow researchers, field workers, to the cohort members and to their families that help us to pursue this study.

Competing interests

None declared.

Funding

This study was supported by the Department of Science and Technology of the Ministry of Health with resources transferred through National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) [grant number 400943/2013–1]. The 1993 Pelotas Birth Cohort was conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas, with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). Wellcome Trust supported the cohort between 2004 and

2013 [grant number 086974/Z/08/Z]. The initial phases of the 1993 Pelotas cohort were funded by the European Union and the Brazilian National Program for Centers of Excellence (PRONEX), the National Research Council (CNPq), and the Ministry of Health.

References

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. Washington: [s. n.], 2014. v. 11
- CABRAL, Giorgione G. *et al.* Multimorbidity and Its Impact on Workers: A Review of Longitudinal Studies. **Safety and Health at Work**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 393–399, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2019.08.004>.
- CADILHAC, Dominique A. *et al.* The societal benefits of reducing six behavioural risk factors: An economic modelling study from Australia. **BMC Public Health**, [s. l.], v. 11, p. 483, 2011.
- CANIZARES, Mayilee *et al.* Increasing Trajectories of Multimorbidity Over Time: Birth Cohort Differences and the Role of Changes in Obesity and Income. **The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences**, United States, v. 73, n. 7, p. 1303–1314, 2018.
- CARVALHO, Januse Nogueira de *et al.* Prevalence of multimorbidity in the Brazilian adult population according to socioeconomic and demographic characteristics. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. e0174322, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174322>.
- CHAU, Kenora; BAUMANN, Michele; CHAU, Neerkasen. Socioeconomic inequities patterns of multi-morbidity in early adolescence. **International journal for equity in health**, England, v. 12, n. 65, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765191/>.
- CHRISTOFOLETTI, Marina *et al.* Simultaneity of chronic noncommunicable diseases in 2013 in Brazilian state capital cities: prevalence and demographic profile. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, Brazil, v. 29, n. 1, p. e2018487, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000100006>.
- CORNISH, Rosie P. *et al.* Socio-economic position and childhood multimorbidity: a study using linkage between the Avon Longitudinal Study of Parents and Children and the General Practice Research Database. **International journal for equity in health**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 66, 2013. Disponível em: International Journal for Equity in Health.
- CUREAU, Felipe Vogt *et al.* Clustering of risk factors for noncommunicable diseases

in Brazilian adolescents: Prevalence and correlates. **Journal of Physical Activity and Health**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 942–949, 2014.

DOS SANTOS, Fernanda Borba *et al.* Behavioral risk factors for cardiovascular diseases in adolescents from the rural area of a municipality in Southern Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 37, n. 2, p. e00241119, 2021.

FERRO, Mark A *et al.* Cohort Profile: Multimorbidity in Children and Youth Across the Life-course (MY LIFE) Study. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 104–115, 2021.

FERRO, Mark A. *et al.* Multimorbidity in Children and Youth across the Life-course (MY LIFE): protocol of a Canadian prospective study. **BMJ Open**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. e034544, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034544>.

FOROUZANFAR, M. H. *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, England, v. 388, n. 10053, p. 1659–1724, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).

FORTIN, Martin *et al.* A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology. **Annals of family medicine**, United States, v. 10, n. 2, p. 142–151, 2012.

GIJSEN, Ronald *et al.* Causes and consequences of comorbidity: A review. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 54, n. 7, p. 661–674, 2001.

GONÇALVES, Helen *et al.* Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. **International journal of epidemiology** **Epidemiology**, [s. l.], v. 47, n. 5, p. 1389-1390e, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyx249>.

HALE, Daniel R.; FITZGERALD-YAU, Natasha; VINER, Russell Mark. A systematic review of effective interventions for reducing multiple health risk behaviors in adolescence. **American Journal of Public Health**, [s. l.], v. 104, n. 5, p. 19–41, 2014.

JOHNSTON, Marjorie C. *et al.* Defining and measuring multimorbidity: A systematic review of systematic reviews. **European Journal of Public Health**, England, v. 29, n. 1, p. 182–189, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurpub/article/29/1/182/5033670>.

JOHNSTON, Marjorie C *et al.* Impact of educational attainment on the association between social class at birth and multimorbidity in middle age in the Aberdeen Children of the 1950s cohort study. **BMJ open**, England, v. 9, n. 1, p. e024048, 2019.

KATIKIREDDI, Srinivasa Vittal *et al.* The contribution of risk factors to socioeconomic inequalities in multimorbidity across the lifecourse: a longitudinal analysis of the Twenty-07 cohort. **BMC medicine**, England, v. 15, n. 1, p. 152, 2017.

LOEF, Martin; WALACH, Harald. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: A systematic review and meta-analysis. **Preventive Medicine**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 163–170, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.06.017>.

MAKOVSKI, Tatjana T *et al.* Multimorbidity and quality of life: Systematic literature review and meta-analysis. **Ageing research reviews**, England, v. 53, p. 100903, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.04.005>.

MALACHIAS, M V B *et al.* **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial**. [S. l.: s. n.], 2016-. ISSN 15363678.v. 107

MARENGONI, Alessandra *et al.* Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. **Ageing research reviews**, England, v. 10, n. 4, p. 430–439, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21402176/>.

MARINHO, Fatima *et al.* Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, [s. l.], v. 392, n. 10149, p. 760–775, 2018.

MCALONEY, Kareena *et al.* A scoping review of statistical approaches to the analysis of multiple health-related behaviours. **Preventive Medicine**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 365–371, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.03.002>.

MENEZES, Ana M B *et al.* Validity of a wrist digital monitor for blood pressure measurement in comparison to a mercury sphygmomanometer. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, [s. l.], v. 94, n. 3, p. 345–349, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000300014>.

NAVICKAS, Rokas *et al.* Multimorbidity: What do we know? What should we do?. **Journal of comorbidity**, England, v. 6, n. 1, p. 4–11, 2016.

NGUYEN, Hai *et al.* Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of Comorbidity**, England,

v. 9, p. 1–15, 2019.

NUNES, Bruno Pereira *et al.* Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Netherlands, v. 67, p. 130–138, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2016.07.008>.

PATHIRANA, Thanya I.; JACKSON, Caroline A. Socioeconomic status and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, Australia, v. 42, n. 2, p. 186–194, 2018. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/1753-6405.12762>.

RICARDO, Camila Zancheta *et al.* Co-occurrence and clustering of the four major non-communicable disease risk factors in Brazilian adolescents: Analysis of a national school-based survey. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. e0219370, 2019.

SILVA, Roberta Mendes Abreu *et al.* Coexistência de comportamentos de risco à saúde e o contexto familiar entre adolescentes brasileiros, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (2015). [s. l.], v. 24, p. 1–13, 2021.

SUM, Grace *et al.* Implications of multimorbidity on healthcare utilisation and work productivity by socioeconomic groups: Cross-sectional analyses of Australia and Japan. **PloS one**, United States, v. 15, n. 4, p. e0232281, 2020.

UDDIN, Riaz *et al.* Clustering of lifestyle risk factors for non-communicable diseases in 304,779 adolescents from 89 countries: A global perspective. **Preventive Medicine**, [s. l.], v. 131, p. 105955, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105955>.

WHO, World Health Organization. **Noncommunicable diseases**. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Acesso em: 22 out. 2020.

Supplementary files

Supplementary Table 1. Summary of the morbidities and risk factors evaluated, by follow-up age. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

Variable \ Follow-up	Year	Definition	%
MORBIDITIES			
Allergies	11 years	Allergic rhinitis self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	17.5
		Skin allergy or eczema self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>)	30.9
	15 years	Allergic rhinitis self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	20.9
		Skin allergy or eczema self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>)	25.2
	18 years	Allergic rhinitis self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	19.8
		Skin allergy or eczema self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>)	NA
	22 years	Allergic rhinitis self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	24.6
		Skin allergy or eczema self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>)	14.2
Asthma or bronchitis or wheezing	11 years	Asthma or bronchitis self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	28.5
		Wheezing Self-report (<i>questionnaire</i>)	43.8
	15 years	Asthma or bronchitis self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	29.4
		Wheezing Self-report (<i>questionnaire</i>)	12.1
	18 years	Asthma or bronchitis self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	21.6
		Wheezing Self-report (<i>questionnaire</i>)	12.8
	22 years	Asthma or bronchitis self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	22.6
		Wheezing Self-report (<i>questionnaire</i>)	10.6
Hypertension	11 years	Systolic pressure $\geq$ 120 mmHg (RINALDI <i>et al.</i> , 2012) (<i>objectively measured</i>) and	11.9
		Diastolic pressure $\geq$ 80 mmHg (RINALDI <i>et al.</i> , 2012) (<i>objectively measured</i>)	8.0
	15 years	Systolic pressure $\geq$ 120 mmHg (RINALDI <i>et al.</i> , 2012) (<i>objectively measured</i>) and	43.3
		Diastolic pressure $\geq$ 80 mmHg (RINALDI <i>et al.</i> , 2012) (<i>objectively measured</i>)	3.7

	18 years	Self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	9.1
		Systolic pressure $\geq$ 140 mmHg (MALACHIAS <i>et al.</i> , 2016-) (<i>objectively measured</i>) or	11.0
		Diastolic pressure $\geq$ 90 mmHg (MALACHIAS <i>et al.</i> , 2016-) (<i>objectively measured</i>)	1.6
	22 years	Self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	9.3
		Systolic pressure $\geq$ 140 mmHg (MALACHIAS <i>et al.</i> , 2016-) (<i>objectively measured</i>) or	12.8
		Diastolic pressure $\geq$ 90 mmHg (MALACHIAS <i>et al.</i> , 2016-) (<i>objectively measured</i>)	3.6
Vision problem	11 years	Self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>)	11.7
	15 years	Self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>)	13.5
	18 years	Self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>)	27.8
	22 years	Self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>)	27.4
Diabetes	11 years	Self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>)	0.3
	15 years	NA	
	18 years	Self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	3.8
		Casual glucose > 200 mg/dL(SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017) (<i>objectively measured</i>)	0.2
	22 years	Self-report medical diagnosis (<i>questionnaire</i>) or	4.2
		Casual glucose > 200 mg/dL(SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017) (<i>objectively measured</i>)	0.4
Dyslipidaemia	11 years	NA	
	15 years	NA	
	18 years	Total cholesterol > 190 mg/dL (MALACHIAS <i>et al.</i> , 2016-) (<i>objectively measured</i>) or	13.4
		low-density lipoprotein (LDL) >115 mg/dL (MALACHIAS <i>et al.</i> , 2016-) (<i>objectively measured</i>) or	0.7
		high-density lipoprotein < 40 mg/dL (for men) OR HDL < 46 mg/dL (for women) (MALACHIAS <i>et al.</i> , 2016-) (<i>objectively measured</i>)	0.0
	22 years	Total cholesterol > 190 mg/dL (MALACHIAS <i>et al.</i> , 2016-) (<i>objectively measured</i>) or	17.9
		low-density lipoprotein (LDL) >115 mg/dL (MALACHIAS <i>et al.</i> , 2016-) (<i>objectively measured</i>) or	0.4
		high-density lipoprotein < 40 mg/dL (for men) OR HDL < 46 mg/dL (for women) (MALACHIAS <i>et al.</i> , 2016-) (<i>objectively measured</i>)	0.1
Common mental disorders	11 years	NA	
	15 years	NA	
	18 years	Depression (<i>major depressive episode</i>) - Mini International Neuropsychiatric Interview (<i>MINI</i>) or	4.0
		Generalized anxiety disorder -Mini International Neuropsychiatric Interview (<i>MINI</i>)	7.5
	22 years	Depression (<i>major depressive episode</i>) - Mini International Neuropsychiatric Interview (<i>MINI</i>) or	2.9
		Generalized anxiety disorder -Mini International Neuropsychiatric Interview (<i>MINI</i>)	10.5

Other mental disorders	11 years	Attention deficit/hyperactivity - Strengths and Difficulties Questionnaire (<i>SDQ</i>)	8.5
	15 years	Attention deficit/hyperactivity - Strengths and Difficulties Questionnaire (<i>SDQ</i>)	20.7
	18 years	Attention deficit/hyperactivity - Mini International Neuropsychiatric Interview (<i>MINI</i>) or	2.9
		Bipolar disorder - Mini International Neuropsychiatric Interview (<i>MINI</i>) or	1.8
		Social phobia - Mini International Neuropsychiatric Interview (<i>MINI</i>)	6.9
	22 years	Attention deficit/hyperactivity - Mini International Neuropsychiatric Interview (<i>MINI</i>) or	4.5
		Bipolar disorder - Mini International Neuropsychiatric Interview (<i>MINI</i>) or	1.6
		Social phobia - Mini International Neuropsychiatric Interview (<i>MINI</i>)	5.0
RISK FACTORS			
Alcohol consumption	11 years	Self-report drinking at least one dose in the last 30 days (DUMITH <i>et al.</i> , 2012) (<i>questionnaire</i>)	6.0
	15 years	Self- report drinking at least one dose in the last 30 days (DUMITH <i>et al.</i> , 2012) (<i>questionnaire</i>)	24.9
	18 years	Alcohol Use Disorders Identification Test ≥ 8 points (LIMA <i>et al.</i> , 2005) (<i>AUDIT</i>)	26.5
	22 years	Alcohol Use Disorders Identification Test ≥ 8 points (LIMA <i>et al.</i> , 2005) (<i>AUDIT</i>)	21.6
Overweight	11 years	Collected weight and height with a z-score greater than 1(WHO, 2007) (<i>objectively measured</i>)	30.7
	15 years	Collected weight and height with a z-score greater than 1(WHO, 2007) (<i>objectively measured</i>)	27.6
	18 years	Collected weight and height with BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ (WHO, 2000) (<i>objectively measured</i>)	27.6
	22 years	Collected weight and height with BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ (WHO, 2000) (<i>objectively measured</i>)	44.2
Illicit drug use	11 years	Self-report drug use at least once in life (<i>questionnaire</i>)	0.5
	15 years	Self-report drug use at least once in the last month (<i>questionnaire</i>)	0.9
	18 years	Self-report drug use “once in a while” OR “only on weekends” OR “use it every day, or almost every day” (<i>questionnaire</i>)	7.6
	22 years	Self-report drug use “once in a while” OR “only on weekends” OR “use it every day, or almost every day” (<i>questionnaire</i>)	13.9
Insufficient sleep time	11 years	Self-report sleeping $\leq 9\text{h/day}$ subtracting wake-up time from bedtime (PARUTHI <i>et al.</i> , 2016) (<i>questionnaire</i>)	40.1
	15 years	NA	
	18 years	Self-report sleeping $\leq 7\text{h/day}$ subtracting wake-up time from bedtime (WATSON <i>et al.</i> , 2015) (<i>questionnaire</i>)	28.0
	22 years	Self-report sleeping $\leq 7\text{h/day}$ subtracting wake-up time from bedtime (WATSON <i>et al.</i> , 2015) (<i>questionnaire</i>)	34.5
Physical inactivity	11 years	Self-report performing $< 60\text{min/day}$ from a list of leisure-time physical activities (<i>questionnaire</i>)	62.7
	15 years	Self-report performing $< 60\text{min/day}$ from a list of leisure-time physical activities (<i>questionnaire</i>)	61.9

	18 years	International Physical Activity Questionnaire < 150min/week (WHO, 2010) (IPAQ)	47.8
	22 years	Self-report performing < 150min/week from a list of leisure-time physical activities (WHO, 2010) (questionnaire)	62.4
Sedentary behaviour	11 years	Self-report ≥ 3h/day in the sum of the component's television time AND video-game time AND computer time (KHAN <i>et al.</i> , 2019) (questionnaire)	71.5
	15 years	Self-report ≥ 3h/day in the sum of the component's television time AND video-game time AND computer time (KHAN <i>et al.</i> , 2019) (questionnaire)	77.0
	18 years	Self-report ≥ 3h/day in the sum of the component's television time AND video-game time AND computer time (KHAN <i>et al.</i> , 2019) (questionnaire)	73.5
	22 years	Self-report ≥ 3h/day in the sum of the component's television time AND video-game time AND computer time (KHAN <i>et al.</i> , 2019) (questionnaire)	57.5
Smoking	11 years	Self-report smoke ≥ 1 cigarette in the last 30 days (XI <i>et al.</i> , 2016) (questionnaire)	1.5
	15 years	Self-report smoke ≥ 1 cigarette in the last 30 days (XI <i>et al.</i> , 2016) (questionnaire)	6.0
	18 years	Self-report smoke ≥ 1 cigarette per day in the last seven days (questionnaire)	13.9
	22 years	Self-report smoke ≥ 1 cigarette per day in the last seven days (questionnaire)	16.4

DUMITH, Samuel C. *et al.* Clustering of risk factors for chronic diseases among adolescents from Southern Brazil. **Preventive Medicine**, [s. l.], v. 54, n. 6, p. 393–396, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.03.014>.

KHAN, Asaduzzaman *et al.* Sitting time among adolescents across 26 Asia–Pacific countries: a population-based study. **International Journal of Public Health**, [s. l.], v. 64, n. 8, p. 1129–1138, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00038-019-01282-5>.

LIMA, Carlos Tadeu *et al.* Concurrent and construct validity of the audit in an urban brazilian sample. **Alcohol & Alcoholism**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 584–589, 2005.

MALACHIAS, M V B *et al.* **7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention**. [S. l.]: scielo, 2016-. ISSN 0066-782X.v. 107

PARUTHI, Shalini *et al.* Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. 785–786, 2016.

RINALDI, Ana Elisa M. *et al.* Prevalência de pressão arterial elevada em crianças e adolescentes do ensino fundamental. **Revista Paulista de Pediatria**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 79–86, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-05822012000100012>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Clannad, 2017. *E-book*. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>.

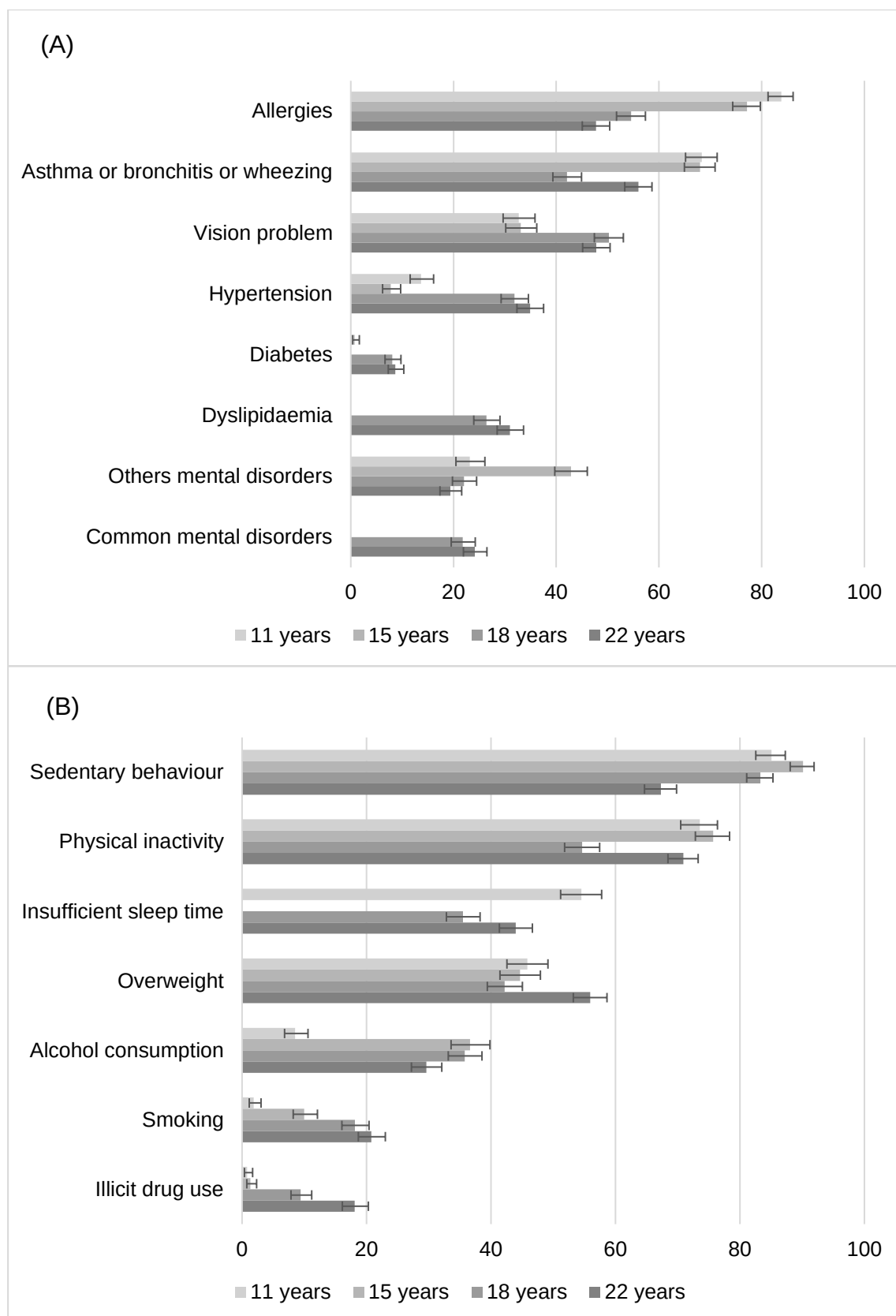
WATSON, Nathaniel F. *et al.* Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. **Sleep**, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 843–844, 2015.

WHO, World Health Organization. **Global recommendations on physical activity for health**. [S. l.: s. n.], 2010. Disponível em: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/>. .

WHO, World Health Organization. **Growth reference 5-19 years**. [S. l.], 2007. Disponível em: https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/. Acesso em: 22 out. 2020.

WHO, World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. [S. l.: s. n.], 2000. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. .

XI, Bo *et al.* Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries. **The Lancet Global Health**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. e795-805, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30187-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30187-5).



Supplementary Figure 1. Prevalence of morbidities and risk factors among individuals with multimorbidity and simultaneity of risk factor at 11, 15, 18 and 22 year follow-ups. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

Supplementary Table 2. Comparison of the original cohort with a sub-sample at 22 years according to socioeconomic and demographic characteristics. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

	Original cohort (n=5248)		Included sample at 22 years (n=3810)		<i>p-value*</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Gender					0.009
Male	2603	49.6	1783	46.8	
Female	2645	50.4	2027	53.2	
Skin colour / Ethnicity					0.5886
White	4058	77.3	2910	76.4	
Black	955	18.2	720	18.9	
Others	234	4.5	178	4.7	
Maternal schooling					0.4073
Illiterate to 4 years	1468	28.0	1009	26.5	
From 5 to 8 years	2424	46.2	1784	46.9	
From 9 to 11 years	923	17.6	703	18.5	
Up to 12 years	427	8.2	309	8.1	
Wealth (quintiles)					0.5396
1 st quintile	1031	20.1	709	19.0	
2 nd quintile	1195	23.2	850	22.7	
3 rd quintile	889	17.3	651	17.4	
4 th quintile	1001	19.5	768	20.5	
5 th quintile	1021	19.9	762	20.4	

Supplementary Table 3. Descriptive characteristics of the participants at 11, 15, 18, and 22 year follow-ups of the 1993 Pelotas Birth Cohort.

	11-years		15-years		18-years		22-years	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gender								
Male	2191	49.2	2129	49.0	2015	49.1	1783	46.8
Female	2261	50.8	2220	51.0	2091	50.9	2027	53.2
Skin colour / Ethnicity								
White	2709	63.9	2769	64.1	2526	64.3	2261	63.3
Black	605	14.3	611	14.1	568	14.4	538	15.1
Brown	768	18.1	784	18.1	697	17.7	637	17.8
Yellow / indigenous	158	3.7	159	3.7	143	3.6	137	3.8
Maternal schooling*								
Illiterate to 4 years of study	1145	25.9	931	23.1	938	25.1	779	24.4
From 5 to 8 years of study	1901	43.1	1662	41.2	1512	40.5	1291	40.3
From 9 to 11 years of study	947	21.5	950	23.5	1073	28.7	942	29.5
Up to 12 years of study	421	9.5	492	12.2	212	5.7	185	5.8
Wealth index (quintiles)								
1 st quintile	863	20.1	874	20.3	837	20.4	761	20.0
2 nd quintile	851	19.9	857	19.8	803	19.6	761	20.0
3 rd quintile	857	20.0	862	19.9	821	20.0	761	20.0
4 th quintile	857	20.0	865	20.0	822	20.0	761	20.0
5 th quintile	856	20.0	865	20.0	820	20.0	760	20.0

*, to 22-years the data were the same of 18-years.

Supplementary Table 4. Sociodemographic characteristics among individuals without a disease and risk factor compared to individuals with multimorbidity and simultaneity of risk factors, at 11, 15, 18, and 22 year follow-ups. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

	11-years				15-years				18-years				22-years			
	ZERO ^a		MM&SRF ^b		ZERO		MM&SRF		ZERO		MM&SRF		ZERO		MM&SRF	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gender	<i>P</i> =0.045				<i>P</i> =0.016				<i>P</i> =0.019				<i>P</i> =0.289			
Male	50	61.7	440	50,1	41	58.6	410	43,7	38	56,7	508	42,2	22	51,2	580	43,0
Female	31	38.3	438	49,9	29	41.4	528	56,3	29	43,3	696	57,8	21	48,8	768	57,0
Skin colour/ Ethnicity	<i>P</i> =0.256				<i>P</i> =0.284				<i>P</i> =0.036				<i>P</i> =0.588			
White	39	52.1	529	62,9	42	60.0	609	65,0	43	67,2	766	65,9	26	66,6	830	65,5
Black	13	17.3	130	15,4	9	12.9	127	13,5	14	21,8	151	13,0	7	18,0	175	13,8
Brown	19	25.3	156	18,5	13	18.5	166	17,7	4	6,3	206	17,7	6	15,4	217	17,1
Yellow / indigenous	4	5.3	27	3,2	6	8.6	36	3,8	3	4,7	39	3,4	0	0,0	45	3,6
Maternal schooling*	<i>P</i> =0.058				<i>P</i> =0.014				<i>P</i> =0.414				<i>P</i> =0.770			
Illiterate to 4 years	26	32.5	196	22,4	22	34.4	178	20,2	15	24,6	245	22,8	10	27,7	259	23,2
From 5 to 8 years	36	44.9	365	41,5	28	43.7	359	40,8	28	46,9	434	40,4	11	30,6	424	38,0
From 9 to 11 years	13	16.3	210	24,0	8	12.5	222	25,2	17	27,9	324	30,2	13	36,1	355	31,8
Up to 12 years	5	6.3	106	12,1	6	9.4	121	13,8	1	1,6	71	6,6	2	5,6	78	7,0
Wealth index (quintiles)	<i>P</i> <0.001				<i>P</i> <0.001				<i>P</i> =0.278				<i>P</i> =0.994			
1 st quintile	28	37.7	148	17,5	23	32.9	163	17,5	11	16,4	214	17,8	7	16,4	245	18,2
2 nd quintile	11	14.9	161	19,0	23	32.9	169	18,1	17	25,4	204	17,0	9	20,9	258	19,2
3 rd quintile	17	23.0	163	19,2	8	11.4	194	20,7	16	23,9	253	21,0	9	20,9	269	20,0
4 th quintile	11	14.9	175	20,7	11	15.7	184	19,7	13	19,4	245	20,4	9	20,9	271	20,1
5 th quintile	7	9.5	200	23,6	5	7.1	224	24,0	10	14,9	287	23,8	9	20,9	304	22,5

*. to 22-years the data were the same of 18-years.

^a**ZERO**, Zero diseases and zero risk factors

^b**MM&SRF**, Multimorbidity and simultaneity of risk factor

ii. *Artigo original 2*

Patterns of co-occurrence of risk factors and morbidities among adolescents and young adults from the 1993 Pelotas Birth Cohort: A network analyses approach

Pedro Augusto Crespo^{a,*}, Bruno Pereira Nunes^b, Fernando Pires Hartwig^a, Helen Gonçalves^a, Ana M. B. Menezes^a, Fernando C. Wehrmeister^a

^aPostgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.
Address: Marechal Deodoro St., 1160 3rd. floor, Pelotas, RS, Brazil - ZIP-CODE 96020-220.

^bPostgraduate Program in Nursing, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.
Address: Gomes Carneiro St., 01 2nd. Floor, room 208, Pelotas, RS, Brazil - ZIP-CODE 96010-610.

**Corresponding author:*

pedroacrespo@hotmail.com, Marechal Deodoro St., 1160 3rd. floor, Pelotas, RS, Brazil - ZIP-CODE 96020-220

Submitted to: International Journal of Epidemiology.

Abstract

Objectives: To investigate co-occurrence patterns of diseases and risk factors at four-time points among adolescents and young adults in the 1993 Pelotas Birth Cohort.

Methods: This is a cohort study using follow-up data from the 11, 15, 18, and 22 years of the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort. Diseases and risk factors were evaluated using a self-reported questionnaire or objective measures. In total, 15 variables were evaluated. Co-occurrence patterns were estimated using network analysis stratified by sex and follow-up year.

Results: The network analyses revealed, regardless of follow-up year, the following correlation patterns: between a) overweight and hypertension, b) smoking, alcohol consumption, and illicit drug use, c) mental disorders and alcohol consumption, d) mental disorders and smoking, and also between e) allergies and respiratory problems. Also, smoking presented centrality indices which show its major role in all nodes of the network analysis.

Conclusion: Several co-occurrences of diseases and risk factors are already present in early adolescence, and such patterns become more evident over early adulthood. Smoking is the most relevant variable in the networks analysis.

Keywords: Multimorbidity; Health Risk Behaviours; Cohort Studies; Social Network Analysis.

Key-Messages

- Clusters of diseases and risk factors emerged since early adolescence and become stronger in early adulthood.
- We observed a strong correlation pattern between tobacco, alcohol, and illicit drugs use; it appears earlier in men compared to women.
- Smoking seems to be the most important factor in the network considering morbidities and risk factors for chronic diseases.

Introduction

The scientific field has established the relevance of health risk factors responsible for worsening health conditions and leading to millions of deaths globally (FOROUZANFAR et al., 2016; WHO, 2018). The same can be observed for chronic diseases, responsible for around 70% of deaths worldwide and also in Brazil (WHO, 2020), and high costs to health services (BLOOM; CHEN; MCGOVERN, 2018). In many cases, individuals are exposed to more than one risk factor (i.e., simultaneity of risk factors) or disease (multimorbidity) at the same time (NGUYEN et al., 2019; UDDIN et al., 2020).

It is estimated that approximately 80% of the population worldwide between 11 and 17 years old present simultaneity of risk factors (UDDIN et al., 2020). There is also evidence supporting that the risk of dying when risk factors co-occur is greater than the simple sum of the effects of each risk factor individually, supporting a synergistic effect on adverse health events (LOEF; WALACH, 2012). Multimorbidity is associated with worse quality of life (GIJSEN et al., 2001; MARENGONI et al., 2011), greater use of health services, a higher risk of mortality (GIJSEN et al., 2001; NUNES et al., 2016), and synergistic effects on individuals' health (VAN WILDER et al., 2022). It affects around a third of adults and older adults worldwide (NGUYEN et al., 2019), and this condition has been observed earlier and earlier (CANIZARES et al., 2018), moreover little is known among teenagers and young adults (FERRO et al., 2019).

Sets of risk factors, such as smoking, alcohol consumption, and sedentary behaviour, frequently co-occur more often than expected by chance (UDDIN et al., 2020). Several sets of diseases that tend to co-occur are known, such as allergies along with asthma or allergies and high blood pressure (CANIZARES et al., 2018). However, the co-occurrence of morbidities and risk factors is scarcely studied, especially among adolescents and young adults. In a study conducted with French adolescents, approximately one-quarter of the sample presented a combination of diseases and risk factors (CHAU; BAUMANN; CHAU, 2013).

Although there are many approaches to assessing co-occurrence of morbidities and risk factors (e.g., cluster analysis, prevalence odds ratios, and principal component analysis) (JOHNSTON et al., 2019; WHITAKER et al., 2021), network analysis is an emerging methodology used to identify relationships among variables (HEVEY, 2018).

This method allows the investigation of complex patterns of statistical dependencies, which typically arise when studying the co-occurrence of multiple diseases and/or risk factors.

This paper aims to investigate the co-occurrence patterns of diseases and risk factors at four-time points using network analysis among adolescents and young adults in the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort.

Methods

In 1993, all hospital-delivered new-borns whose mothers lived in the urban area of the city of Pelotas (Southern Brazil) were enrolled in a birth cohort study. This cohort included 99.7% of live births in the city at baseline ($n=5,249$) and has since followed up with members periodically. All cohort members were invited to participate in follow-ups at 11, 15, 18, and 22 years (response rates of 87.5%, 85.7%, 81.4%, and 76.3%, respectively, including those known to have died). For the visits at ages 11 and 15 years, cohort members were interviewed at home. The last two follow-ups took place at the Epidemiological Research Center of the Federal University of Pelotas, Brazil. Further details about this cohort can be found elsewhere (GONÇALVES et al., 2018). Individuals with missing information for any disease or risk factor in the respective follow-up year were excluded from the corresponding analysis (i.e. for dyslipidaemia, some participants refused to collect blood). Figure 1 presents a flowchart with the number of observations with missing data. The Ethics Committee of the Medical School of the Federal University of Pelotas approved all visits in the 1993 Pelotas Birth Cohort Study (at 22 years, register number 1.250.366). A consent form was signed by the participant (18 and 22 years), or legal guardian (11 and 15 years).

Trained interviewers collected information on morbidities using a self-reported medical diagnosis questionnaire applied to the legal guardian when the cohort member was underage and to the cohort member when adult. We objectively measured diseases such as hypertension, diabetes, and dyslipidaemia. Regardless of the follow-up year, a self-reported questionnaire was applied to the cohort member to investigate risk factors, except overweight, which was objectively measured. All diseases and risk factors were dichotomized into either present or absent. Supplementary Table 1 shows the used thresholds for the classification of exposure, and the definitions used for each disease in each follow-up and the respective contribution of each component in defining the outcome. At 22 years, data collection was performed using the Research Electronic Data Capture (REDCap) software (HARRIS et al., 2009).

In total, eight diseases were evaluated at each follow-up: allergies (allergic rhinitis and/or skin allergy or eczema), respiratory problems (asthma or bronchitis or wheezing), hypertension, vision problems, diabetes (not at 15 years), dyslipidaemia (not available at 11 and 15 years), common mental disorders (major depressive

episode and/or generalized anxiety disorder; not available at 11 and 15 years) and other mental disorders (attention-deficit or hyperactivity and/or bipolar disorder and/or social phobia). We assessed mental health using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (≥ 7 points) applied to the legal guardian (15 years) and to the cohort member (11 and 15 years). At 18 and 22 years, trained psychologists applied the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).

Seven risk factors were evaluated at each follow-up: physical inactivity (11 and 15 years: < 60 min/day; 18 and 22 years: < 150 min/week of physical activities), sedentary behaviour (≥ 3 h/day of TV or videogame or computer time), insufficient sleep time (11 years: ≤ 9 h/day; 18 and 22 years: ≤ 7 h/day of sleep), overweight (11 and 15 years: Body Mass Index (BMI)-for-age z-score > 1 ; 18 and 22 years: BMI ≥ 25 kg/m²), smoking (11 and 15 years: ≥ 1 cigarette in the last month; 18 and 22 years: ≥ 1 cigarette in the last seven days), alcohol consumption (11 and 15 years: ≥ 1 drink in the last month; 18 and 22 years: ≥ 8 points on the Alcohol Use Disorders Identification Test - AUDIT), and illicit drugs use (11 years: ≥ 1 lifetime use; 15 years: ≥ 1 last month use; 18 and 22 years: use at least “once in a while”).

All analyses were performed separately for each follow-up, and we stratified all analyses by sex due to the marked differences in the prevalence of morbidities and risk factors (Table 1). We carried out a network analysis simultaneously using all variables to identify the co-occurrence pattern of diseases and risk factors (HEVEY, 2018). This approach is used to assess complex relationships of statistical dependencies, which often arise when simultaneously studying multiple variables. The results of network analysis are typically displayed in a graph. This graphical representation is composed of two structures: nodes and edges. Each node represents a variable (here, a disease or a risk factor). The edges represent statistically significant partial correlation coefficients between nodes, conditioning all the other variables in the model. Continuous edges represent positive correlations while dashed edges represent negative correlations. The thickness of an edge represents the strength of the relationship between the corresponding nodes (HEVEY, 2018). Nodes with stronger correlations and more connections are plotted closer together, and those presenting weaker correlations and fewer connections are placed further apart from each other (HEVEY, 2018). We also performed a network analysis combining both sexes, but Supplementary Figure 1 shows that doing so masked some relationships.

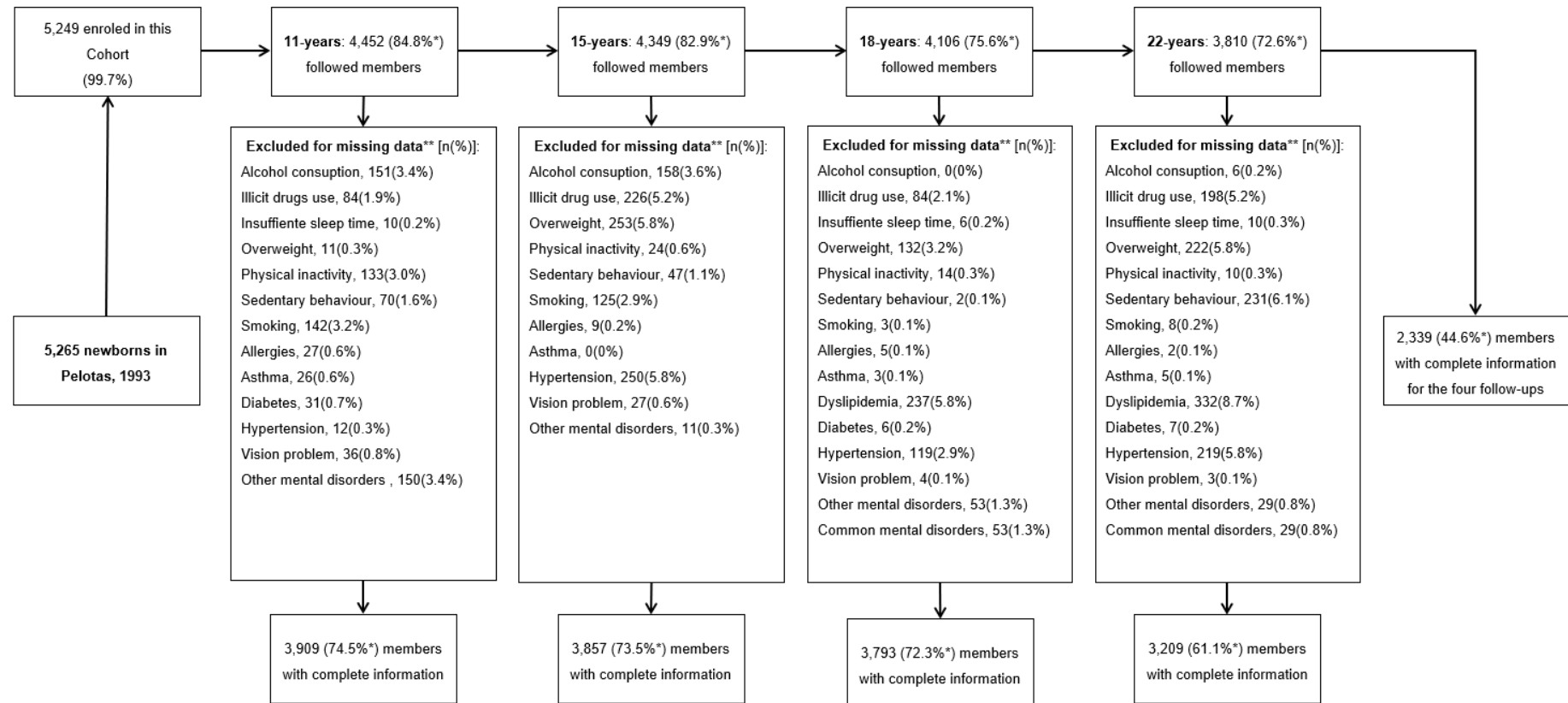
For the network analyses, we used the mixed graphical model (mgm), and the 'least absolute shrinkage and selection operator' (LASSO) to reduce to zero some small weak edges, resulting in a sparse net. In order to ensure optimal tuning parameter for LASSO, we set the Extended Bayesian Information Criterion (EBIC), hyperparameter gamma, as 0.25. We also evaluated centrality indices, which quantify the relative importance of each node in the network. Three measures were estimated: node strength (how strongly a node is directly connected to other nodes), closeness (a relationship to other nodes considering the indirect connections), and betweenness (how important a node is in the average pathway between other nodes). These centrality indices are presented as standardized z-scores.

The network analyses were carried out using R, and all other analyses using Stata 15.1).

Results

After excluding individuals with missing data, the analytical sample of this study represented 74.5%, 75.5%, 72.3%, and 61.1% (at 11, 15, 18, and 22 years old, respectively) of the cohort at baseline (Figure 1). Supplementary Table 2 compares the original cohort and a sub-sample at 22 years, and we observed a statistical difference in maternal schooling $p=0.002$).

Figure 1. Flowchart of follow-ups and the number of individuals excluded at each stage of the respective follow-ups of the 1993 Pelotas Birth Cohort.



*Percentage relative to the total of the original cohort

**Percentage relative to the total of cohort members followed in the respective year.

Around 64% of the sample self-declared white skin colour in all follow-ups. Regardless of the follow-up year, the proportion of maternal schooling between 5 and 8 years of study (representing complete primary education or less) was greater than 40% (Supplementary Table 3). Among men, sedentary behaviour was the most prevalent risk factor at all ages, with a prevalence of 80% at 15 years. Physical inactivity was the most prevalent risk factor among women at 11, 15, and 22 years (Table 1). Allergies were the most prevalent diseases at 11 and 15 years for both sexes. At 18 years, 29% of the men presented respiratory problems, while 34% of the women presented vision problems. Respiratory problems and hypertension among men and allergies among women were the most prevalent morbidities at 22 years (Table 1).

Table 1. Absolute and relative frequency of the participants at 11, 15, 18, and 22 years follow-ups of the 1993 Pelotas Birth Cohort.

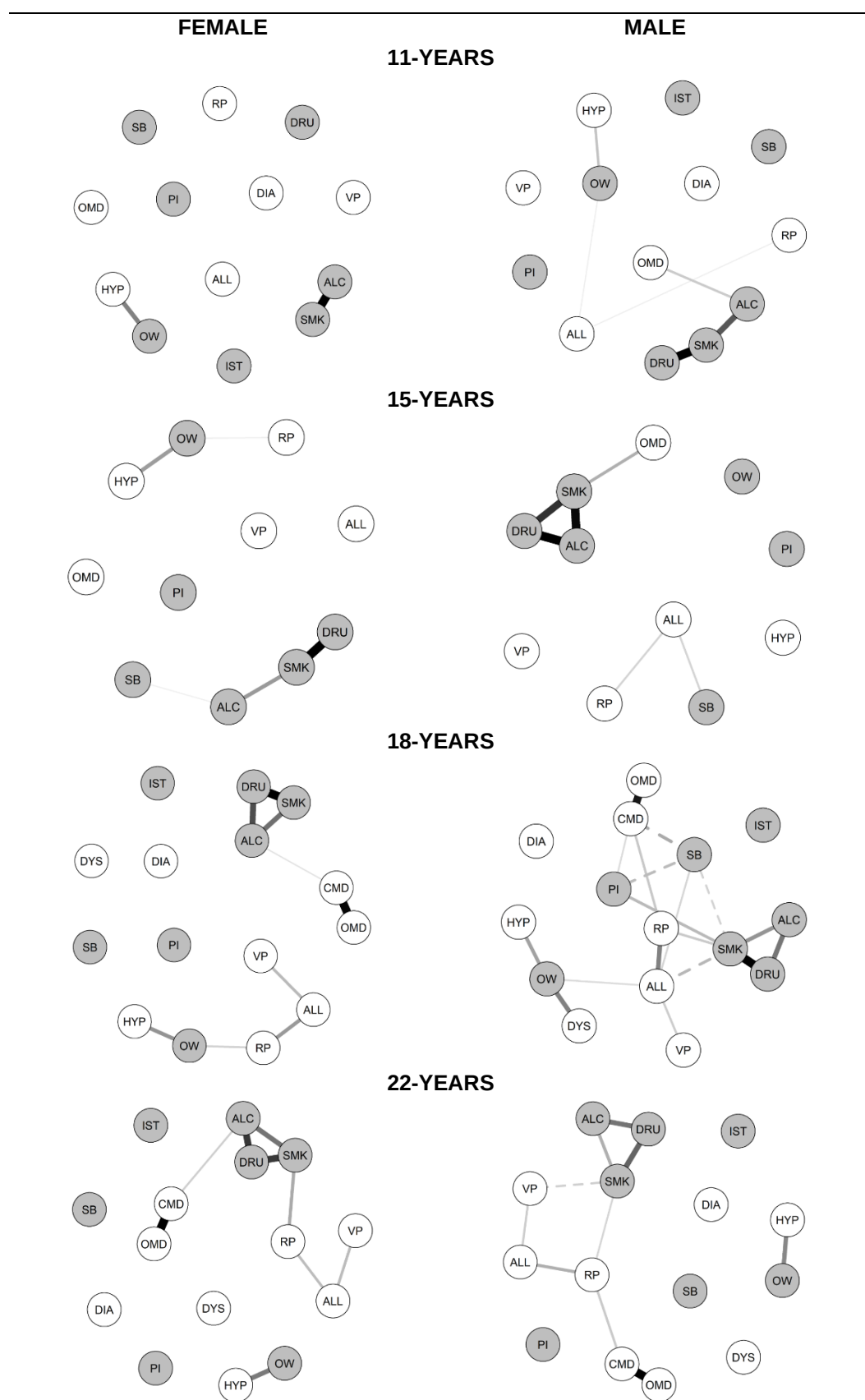
	11-years (n=3,909)		15-years (n=3,857)		18-years (n=3,793)		22-years (n=3,209)	
	<i>Male</i> n (%)	<i>Female</i> n (%)	<i>Male</i> n (%)	<i>Female</i> n (%)	<i>Male</i> n (%)	<i>Female</i> n (%)	<i>Male</i> n (%)	<i>Female</i> n (%)
Risk factors								
Alcohol consumption ^{bcd}	116 (6.1)	106 (5.3)	413 (22.0)	530 (26.8)	677 (36.3)	331 (17.4)	469 (30.5)	229 (13.7)
Illicit drug use ^{acd}	14 (0.7)	4 (0.2)	13 (0.7)	17 (0.9)	194 (10.3)	96 (5.0)	293 (19.1)	145 (8.7)
Insufficient sleep time ^{cd}	795 (41.7)	790 (39.4)	NA	NA	653 (34.8)	423 (22.2)	658 (42.8)	452 (27.0)
Overweight ^{ab}	621 (32.6)	570 (28.4)	559 (29.8)	505 (25.5)	487 (25.9)	549 (29.8)	683 (44.5)	740 (44.2)
Physical inactivity ^{abcd}	985 (51.7)	1462 (72.3)	847 (45.1)	1524 (77.0)	587 (31.2)	1200 (62.9)	744 (48.4)	1231 (73.6)
Sedentary behaviour ^{bd}	1388 (72.9)	1438 (71.8)	1504 (80.1)	1488 (75.2)	1405 (74.8)	1386 (72.7)	913 (59.4)	923 (55.2)
Smoking ^{bd}	30 (1.6)	26 (1.3)	82 (4.4)	132 (6.7)	281 (15.0)	244 (12.8)	302 (19.7)	211 (12.6)
Morbidities								
Allergies ^{abcd}	767 (40.3)	871 (43.5)	710 (37.8)	821 (41.5)	324 (17.2)	430 (22.6)	403 (26.2)	679 (40.6)
Respiratory problems ^{abd}	679 (35.6)	568 (28.3)	697 (37.1)	624 (31.5)	543 (28.9)	532 (27.9)	439 (28.6)	424 (25.3)
Diabetes	7 (0.4)	7 (0.4)	NA	NA	84 (4.5)	63 (3.3)	61 (4.0)	79 (4.7)
Dyslipidaemia ^{cd}	NA	NA	NA	NA	145 (7.7)	391 (20.5)	200 (13.0)	397 (23.7)
Hypertension ^{bcd}	97 (5.1)	100 (5.0)	7 (0.4)	111 (5.6)	486 (25.9)	204 (10.7)	441 (28.7)	202 (12.1)
Vision problem ^{bcd}	211 (11.1)	245 (12.3)	208 (11.1)	327 (16.5)	399 (21.2)	641 (33.6)	306 (19.9)	547 (32.7)
Common mental disorders ^{cd}	NA	NA	NA	NA	98 (5.2)	262 (13.7)	96 (6.3)	269 (16.1)
Other mental disorders ^{abcd}	186 (9.8)	142 (7.1)	480 (25.6)	310 (15.7)	118 (6.3)	266 (14.0)	125 (8.1)	173 (10.3)

NA, not applied

^a, p-value <0,05 at 11-year^b, p-value <0,05 at 15-year^c, p-value <0,05 at 18-year^d, p-value <0,05 at 22-year

Figure 2 shows the networks stratified by sex containing diseases and risk factors (Supplementary Figure 2 shows the partial correlation between risk factors and morbidities for both sexes in all follow-ups). Overweight was positively correlated with hypertension, regardless of the follow-up year - that is, after adjusting for all other variables in the analysis, the prevalence of hypertension is greater among overweight compared to non-overweight individuals and vice versa. Common mental disorders and other mental disorders are directly positively correlated to each other and to substance use (smoking and alcohol consumption). We also observed a positively correlated triad between smoking, alcohol consumption, and illicit drug use in all follow-ups. Among men, allergies and respiratory problems remain directly positively correlated in all follow-ups, while among women only in the last two (Figure 2).

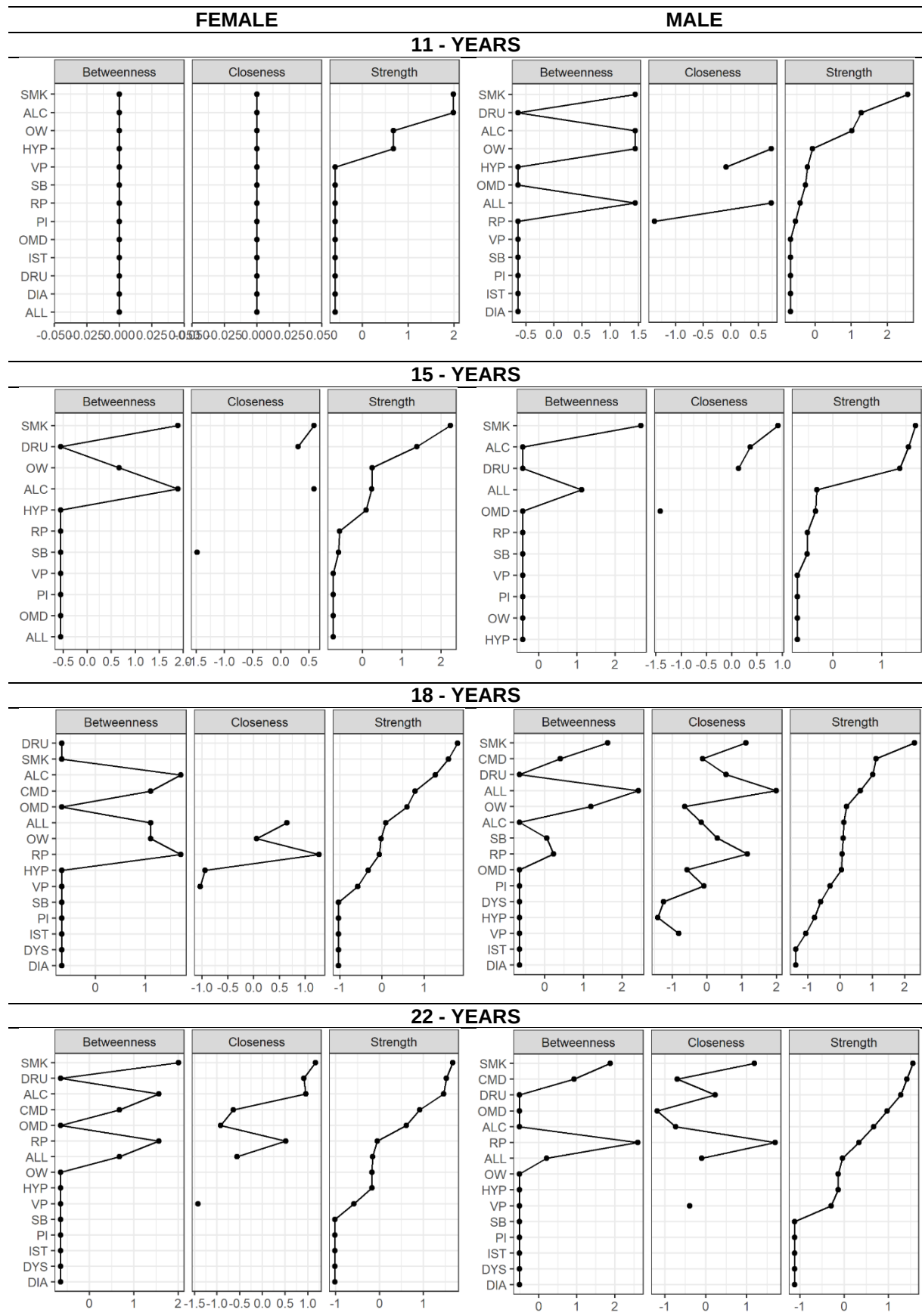
Figure 2. Risk factor and morbidities networks by sex at 11, 15, 18, and 22 years follow-ups of the 1993 Pelotas Birth Cohort.



SB: Sedentary behaviour; IST: Insufficient sleep time; OW: Overweight; PI: Physical inactivity; SMK: Smoking; ALC: Alcohol consumption; DRU: Illicit drug use; ALL: Allergies; ABW: Respiratory problems; DIA: Diabetes; HYP: Hypertension; DYS: Dyslipidaemia; VP: Vision problem; OMD: Other mental disorders; CMD: Common mental disorders

Figure 3 shows the centrality indices for each follow-up stratified by sex. Centrality indices quantify the relative importance of each node in the network. Smoking presented the largest node strength, that is, it is more tightly connected to other variables in the model. In addition, smoking presents the highest degree of betweenness at 11 years (among men), 15 years (both sexes), and 22 years (among women), indicating that smoking is an important node in the pathway between two other nodes. Alcohol consumption was another important outcome in the pathway between two other nodes, especially among 15-year-old women or older. The closeness metric indicates nodes that are in a better position to quickly influence the network, that is, a high degree of closeness means that nodes can be affected by changes in any part of the net. Overweight and allergies (at 11 years), smoking and alcohol consumption (at 15 years), respiratory problems and allergies (at 18 years), and smoking, drug use, alcohol consumption, and respiratory problems (at 22 years) have shown a high degree of closeness.

Figure 3. Centrality plot for risk factors and morbidities at 11, 15, 18, and 22 years follow-ups of the 1993 Pelotas Birth Cohort.



SB: Sedentary behaviour; IST: Insufficient sleep time; OW: Overweight; PI: Physical inactivity; SMK: Smoking; ALC: Alcohol consumption; DRU: Illicit drug use; ALL: Allergies; RP: respiratory problems; DIA: Diabetes; HYP: Hypertension; DYS: Dyslipidaemia; VP: Vision problem; OMD: Other mental disorders; CMD: Common mental disorders

Discussion

This study contributes to increasing the scarce body of evidence on how diseases and risk factors co-occur among adolescents and young adults (VETRANO et al., 2020). By comparing networks of morbidities and risk factors simultaneously from 11 to 22 years of age, it is possible to observe that the networks become more strongly connected over time (i.e., the edges increased in number and/or strength). Regardless of the follow-up year, men presented a higher number of connections compared to women. Overweight and hypertension showed a direct positive correlation regardless of gender and follow-up year. Mental disorders were directly positively correlated to substance use (smoking and alcohol consumption) in all follow-ups. The triad composed of smoking, alcohol consumption, and illicit drug use was observed in all follow-ups (except for women at 11 years). Smoking was the most important node in terms of strength, betweenness, and closeness.

The triad composed of smoking, alcohol consumption, and illicit drug use was observed at 11 years among men but only at 15 years among women. These three risk factors are mutually correlated at 15 years among men, however, only at 18 years among women. Therefore, we may conclude that the correlation pattern between smoking, alcohol consumption, and illicit drug use is established earlier among men than women. A similar result was observed in a cohort study of young adults in Switzerland, which found that smoking, alcohol consumption, and illicit drug use occur earlier among men (QUEDNOW et al., 2021). We believe that this earlier occurrence of this triad is linked to gender norms, that is, social norms deemed acceptable and appropriate in a determined group or society (CISLAGHI; HEISE, 2020). An example is that gender norms influence women's behaviour, leading to a lower use of any substance. These norms may also lead to information bias and are more acceptable among men than women, which may explain this gap between the sexes.

It is important to emphasize that the absence of a connection between nodes indicates that the partial correlation among them is small or null but not necessarily non-existent. For example, as we can observe among 11-year-old men, illicit drug use and alcohol consumption do not present a direct edge between them. However, both

are directly connected to smoking and, therefore, indirectly connected. In this case, smoking may have a central role in the path between illicit drug use and alcohol consumption.

A systematic review and meta-analyses found that common mental disorders affect around 31% of youth between 10 and 19 years old worldwide (SILVA et al., 2020). In our study, at 18 and 22 years, common mental disorders and other mental disorders are positively correlated, and mental disorders are correlated with substance use in all follow-ups, either directly (men at 11 and 15 years and women at 18 and 22 years) or indirectly (men at 18 and 22 years). In the general population globally, it was observed that those with common mental disorders report twice as much alcohol consumption, corroborating our findings (PUDDPHATT et al., 2021). A systematic review with samples of women found an association between common mental disorders and smoking (BEZERRA et al., 2021). However, we have not been able to identify a direct correlation between these two variables. Nevertheless, we found a positive direct correlation between alcohol consumption and smoking. In other words, smoking is positively correlated with alcohol consumption and alcohol consumption with common mental disorders, thus rendering smoking and common mental disorders indirectly correlated. Indeed, early onset of use of more than one substance (poly-substance use) is associated with worse symptoms of mental illness (WILLIAMS et al., 2021).

We observed a direct positive correlation between allergies and respiratory problems, both allergic diseases related to the respiratory system from 11 to 22 years. This comorbidity was also observed in a systematic review and meta-analysis evaluating studies with samples of Chinese children (KOU et al., 2018). The authors found a prevalence of 35% of asthma among those with diagnoses of allergies, while the prevalence of allergies among asthmatics was approximately 55% (KOU et al., 2018). It is important to highlight the role of smoking as a risk factor for the occurrence of the respiratory system comorbidity (KOU et al., 2018; VASILEIADOU et al., 2021). In our study, at 18 and 22 years, we observed a direct positive correlation between respiratory problems and smoking.

Since the 11-year follow-up, overweight and hypertension have been directly positively correlated. This finding carries considerable concern given the current global obesity pandemic (SWINBURN et al., 2011), and that heart diseases are among the leading causes of death worldwide (VOS et al., 2020). In our study, it was possible to

observe that these two morbidities tend to co-occur from at least as early as 11 years of age. Early onset of overweight has been associated with a higher risk of developing hypertension in the future (LI et al., 2022). Note that we have not been able (nor have we attempted) to show that overweight precedes hypertension, as all analyses considered variables measured in the same follow-up. However, given the well-known effect of obesity on hypertension, our results indicate that targeting overweight and obesity seems to be an appropriate investment in terms of public health in early adolescence.

Smoking was the most tightly connected node to other variables in any net (except among women at 18 years) and presented a high degree of betweenness and closeness. Although in line with the well-known strong detrimental effects of smoking on health, these findings must be interpreted carefully. First, smoking is an important node in the evaluated context, given the other variables in the model. It is possible that inclusion of other variables would allow reducing the central role of smoking, which could be simply proxy variables with high importance for the network. Second, we evaluated self-reported smoking, which may, at these ages, be capturing heavy smokers. A study conducted with school adolescents in Pelotas, the same city as the birth cohort of the present study, identified an underreport of tobacco consumption when comparing self-report with the presence of cotinine in urine (MALCON et al., 2008). In any case, our study highlights smoking as the most important variable in our networks.

Our study presents considerable strengths, including long follow-up time, assessment of morbidities and risk factors at four points in time during adolescence and early adulthood, and a large sample size. To the best of our knowledge, this is the first study to assess the co-occurrence of diseases and risk factors simultaneously over time among adolescents and young adults.

This study has some limitations. It was not possible to assess the same variables in all follow-ups (Figure 2). Furthermore, physical inactivity was measured with a more conservative questionnaire at 18 years (leading to a low prevalence of physical inactivity at this age compared to the other follow-ups), which may have impacted the network pattern, especially among men. Another limitation refers to losses to follow-up: at 22 years, for example, only 61.1% of the original cohort presented complete data for all variables, and in this case, we observed differences in the mother's schooling, with a greater loss of follow-up among the children of a lower

level of formal education mothers (Supplementary Table 2). Finally, we did not evaluate networks over time because of correlations between future and past outcomes. Network interpretation should be made with caution as we cannot state causality (exposure and outcome were evaluated at the same time, covariates were not selected in order to adjust for confounding and other biases, and some variables included may be mediators of other included variables).

Conclusions

Several clusters of diseases and risk factors are observed in early adolescence and persist at least until early adulthood. Our study has shown positive correlations between overweight and hypertension, substance use, mental illness, allergies, and respiratory problems. With advancing age, networks become more correlated. We should look at the network risk factor or morbidity deserve greater attention in terms of public health. Such networks may facilitate understanding of the interrelationship between health-related events, improving the quality of patient care and public health programs.

In this context, smoking appears to be the most important variable in our networks. Brazil already has had a consolidated policy increasing taxes to fight tobacco smoking since 2006, two years after the first follow-up (11 years). Despite this policy and the prohibition of smoking in enclosed areas, smoking remains a central point correlated with several other adverse health aspects. Fighting smoking should be still a priority for public health, ensuring its effective reduction and reduction of other unhealthy behaviours and diseases.

Our study helps the understanding of the complex relationships between risk factors and diseases in a crucial period of life that has not been a priority in the research agenda. It can help to identify key factors to prevent new diseases and plan prophylactic actions.

Credit author statement

Pedro A. Crespo: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Writing - original draft, Writing - Review & Editing. **Bruno P. Nunes:** Conceptualization, Writing - original draft, Writing - Review & Editing. **Fernando P. Hartwig:** Conceptualization, Formal analysis, Writing - original draft, Writing - Review & Editing. **Helen Gonçalves:** Funding acquisition, Supervision, Writing - Review & Editing. **Ana M. B. Menezes:** Funding acquisition, Supervision, Writing - Review & Editing. All authors approved the final version of the manuscript. **Fernando C. Wehrmeister:** Funding acquisition, Supervision, Conceptualization, Methodology, Writing - original draft, Writing - Review & Editing.

Acknowledgements

The authors are grateful for all fellow researchers, field workers, to the cohort members and to their families that help us to pursue this study.

Competing interests

None declared.

Funding

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 1993" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de

Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1993 birth cohort study. The European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study. The 22-year follow-up was supported by the Science and Technology Department / Brazilian Ministry of Health, with resources transferred through the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), grant 400943/2013-1.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001”.

References

- BEZERRA, Hélyda de Souza *et al.* Prevalence and Associated Factors of Common Mental Disorders in Women: A Systematic Review. **Public health reviews**, [s. l.], v. 42, p. 1604234, 2021.
- BLOOM, David E; CHEN, Simiao; MCGOVERN, Mark E. The economic burden of noncommunicable diseases and mental health conditions: results for Costa Rica, Jamaica, and Peru. **Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health**, [s. l.], v. 42, p. e18, 2018.
- CANIZARES, Mayilee *et al.* Increasing Trajectories of Multimorbidity Over Time: Birth Cohort Differences and the Role of Changes in Obesity and Income. **The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences**, United States, v. 73, n. 7, p. 1303–1314, 2018.
- CHAU, Kenora; BAUMANN, Michele; CHAU, Nearkasen. Socioeconomic inequities patterns of multi-morbidity in early adolescence. **International journal for equity in health**, England, v. 12, n. 65, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765191/>.
- CISLAGHI, Beniamino; HEISE, Lori. Gender norms and social norms: differences, similarities and why they matter in prevention science. **Sociology of Health & Illness**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 407–422, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1467-9566.13008>.
- FERRO, Mark A. *et al.* Multimorbidity in Children and Youth across the Life-course (MY LIFE): protocol of a Canadian prospective study. **BMJ Open**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. e034544, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034544>.
- FOROUZANFAR, M. H. *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, England, v. 388, n. 10053, p. 1659–1724, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
- GIJSEN, Ronald *et al.* Causes and consequences of comorbidity: A review. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 54, n. 7, p. 661–674, 2001.
- GONÇALVES, Helen *et al.* Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth

Cohort follow-up at 22 years. **International journal of epidemiology** **Epidemiology**, [s. l.], v. 47, n. 5, p. 1389-1390e, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyx249>.

HARRIS, Paul A. *et al.* Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 377–381, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>.

HEVEY, David. Network analysis: A brief overview and tutorial. **Health Psychology and Behavioral Medicine**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 301–328, 2018.

JOHNSTON, Marjorie C. *et al.* Defining and measuring multimorbidity: A systematic review of systematic reviews. **European Journal of Public Health**, England, v. 29, n. 1, p. 182–189, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurpub/article/29/1/182/5033670>.

KOU, Wei *et al.* Meta-analysis of the comorbidity rate of allergic rhinitis and asthma in Chinese children. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 107, p. 131–134, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.02.001>.

LI, Weijian *et al.* Association between age at onset of overweight and risk of hypertension across adulthood. [s. l.], p. 1–6, 2022.

LOEF, Martin; WALACH, Harald. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: A systematic review and meta-analysis. **Preventive Medicine**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 163–170, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.06.017>.

MALCON, Maura C. *et al.* Agreement between Self-Reported Smoking and Cotinine Concentration in Adolescents: A Validation Study in Brazil. **Journal of Adolescent Health**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 226–230, 2008.

MARENGONI, Alessandra *et al.* Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. **Ageing research reviews**, England, v. 10, n. 4, p. 430–439, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21402176/>.

NGUYEN, Hai *et al.* Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of Comorbidity**, England, v. 9, p. 1–15, 2019.

NUNES, Bruno Pereira *et al.* Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic

review and meta-analysis. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Netherlands, v. 67, p. 130–138, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2016.07.008>.

PUDDEPHATT, Jo-anne *et al.* Associations of common mental disorder with alcohol use in the adult general population: a systematic review and meta-analysis. **Addiction**, [s. l.], p. 1–30, 2021.

QUEDNOW, Boris B *et al.* High Prevalence and Early Onsets: Legal and Illegal Substance Use in an Urban Cohort of Young Adults in Switzerland. **European addiction research**, Switzerland, p. 1–13, 2021.

SILVA, Sara Araújo *et al.* Common mental disorders prevalence in adolescents : A systematic review and meta- analyses. **PloS one**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. e0232007, 2020.

SWINBURN, Boyd A *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **The Lancet**, [s. l.], v. 378, n. 9793, p. 804–814, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611608131>.

UDDIN, Riaz *et al.* Clustering of lifestyle risk factors for non-communicable diseases in 304,779 adolescents from 89 countries: A global perspective. **Preventive Medicine**, [s. l.], v. 131, p. 105955, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105955>.

VAN WILDER, Lisa *et al.* The impact of multimorbidity patterns on health-related quality of life in the general population: results of the Belgian Health Interview Survey. **Quality of Life Research**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 551–565, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02951-w>.

VASILEIADOU, Styliana *et al.* Asthma increased in young adults from 2008–2016 despite stable allergic rhinitis and reduced smoking. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 16, n. 6 June, p. 1–11, 2021.

VETRANO, Davide L. *et al.* Twelve-year clinical trajectories of multimorbidity in a population of older adults. **Nature Communications**, [s. l.], v. 11, n. 1, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16780-x>.

VOS, Theo *et al.* Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, [s. l.], v. 396, n. 10258, p. 1204–1222, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).

WHITAKER, Victoria *et al.* Clustering of health-related behaviours within children aged

11–16: a systematic review. **BMC Public Health**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 137, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446174/>.

WHO, Organization World Health. **Noncommunicable diseases: progress monitor 2020**. Geneva PP - Geneva: World Health Organization, 2020. *E-book*. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330805>.

WHO, World Health Organization. **Noncommunicable diseases**. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Acesso em: 22 out. 2020.

WILLIAMS, Gillian C *et al.* **Associations between Longitudinal Patterns of Substance Use and Anxiety and Depression Symptoms among a Sample of Canadian Secondary School Students**. [S. l.: s. n.], 2021.

Supplementary files

Supplementary Table 1. Summary of the morbidities and risk factors evaluated by follow-up age. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

11 YEARS
• Allergies: <i>Allergic rhinitis</i> self-report medical diagnosis – 17.9%; OR <i>Skin allergy or eczema</i> self-report medical diagnosis – 30.9% • Respiratory problems: <i>Asthma or bronchitis</i> self-report medical diagnosis – 28.3%; OR <i>Wheezing</i> self-report – 43.7% • Hypertension: <i>Systolic pressure</i> ≥ 120 mmHg(RINALDI <i>et al.</i>, 2012) (objectively measured) – 12.0%; AND <i>Diastolic pressure</i> ≥ 80 mmHg(RINALDI <i>et al.</i>, 2012) (objectively measured) – 8.0% • Vision problem: Self-report medical diagnosis – 11.7% • Diabetes: Self-report medical diagnosis – 0.4% • Other mental disorders: Attention deficit/hyperactivity (SDQ) – 8.4% • Alcohol consumption: Self-report drinking at least one dose in the last 30 days(DUMITH <i>et al.</i>, 2012) – 5.7% • Overweight: Collected weight and height with a z-score greater than 1(WHO, 2007) – 30.5% • Illicit drug use: Self-report drug use at least once in life – 0.5% • Insufficient sleep time: Self-report sleeping ≤ 9h/day subtracting wake-up time from bedtime(PARUTHI <i>et al.</i>, 2016) – 40.6% • Physical inactivity: Self-report performing < 60min/day from a list of leisure-time physical activities – 62.6% • Sedentary behaviour: Self-report ≥ 3h/day in the sum of the component's television time AND video-game time AND computer time(KHAN <i>et al.</i>, 2019) – 72.3% • Smoking: Self-report smoke ≥ 1 cigarette in the last 30 days(XI <i>et al.</i>, 2016) – 1.4%
15 YEARS
• Allergies: <i>Allergic rhinitis</i> self-report medical diagnosis – 20.9%; OR <i>Skin allergy or eczema</i> self-report medical diagnosis – 25.3% • Respiratory problems: <i>Asthma or bronchitis</i> self-report medical diagnosis – 29.5%; OR <i>Wheezing</i> self-report – 11.9% • Hypertension: <i>Systolic pressure</i> ≥ 120 mmHg(RINALDI <i>et al.</i>, 2012) (objectively measured) – 43.4%; AND <i>Diastolic pressure</i> ≥ 80 mmHg(RINALDI <i>et al.</i>, 2012) (objectively measured) – 3.7% • Vision problem: Self-report medical diagnosis – 13.9% • Other mental disorders: Attention deficit/hyperactivity (SDQ) – 20.5% • Alcohol consumption: Self-report drinking at least one dose in the last 30 days(DUMITH <i>et al.</i>, 2012) – 24.5% • Overweight: Collected weight and height with a z-score greater than 1(WHO, 2007) – 27.6% • Illicit drug use: Self-report drug use at least once in the last month – 0.8% • Physical inactivity: Self-report performing < 60min/day from a list of leisure-time physical activities – 61.5% • Sedentary behaviour: Self-report ≥ 3h/day in the sum of the component's television time AND video-game time AND computer time(KHAN <i>et al.</i>, 2019) – 77.6% • Smoking: Self-report smoke ≥ 1 cigarette in the last 30 days(XI <i>et al.</i>, 2016) – 5.6%

18 YEARS

- **Allergies:** *Allergic rhinitis* self-report medical diagnosis – 20.0%
- **Respiratory problems:** *Asthma or bronchitis* self-report medical diagnosis – 21.5%; **OR** *Wheezing* self-report – 12.8%
- **Hypertension:** Self-report medical diagnosis - 8.8%; **OR** Systolic pressure ≥ 140 mmHg (MALACHIAS *et al.*, 2016-) (objectively measured) – 10.8%; **OR** Diastolic pressure ≥ 90 mmHg (MALACHIAS *et al.*, 2016-) (objectively measured) – 1.5%
- **Vision problem:** Self-report medical diagnosis – 27.5%
- **Diabetes:** Self-report medical diagnosis – 3.9%; **OR** *Casual glucose* > 200 mg/dL(SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017) (objectively measured) – 0.2%
- **Dyslipidaemia:** *Total cholesterol* > 190 mg/dL(MALACHIAS *et al.*, 2016-) (objectively measured) – 13.5%; **OR** *LDL* > 115 mg/dL(MALACHIAS *et al.*, 2016-) (objectively measured) – 0.6%; **OR** *HDL* < 40 mg/dL (for men) **OR** *HDL* < 46 mg/dL (for women)(MALACHIAS *et al.*, 2016-) (objectively measured) – 0.0%
- **Common mental disorders:** *Depression (major depressive episode)* (MINI) - 3.9%; **OR** *Generalized anxiety disorder* (MINI) – 7.5%
- **Other mental disorders:** *Attention deficit/hyperactivity* (MINI) – 2.9%; **OR** *Bipolar disorder* (MINI) – 1.7%; **OR** *Social phobia* (MINI) – 6.7%
- **Alcohol consumption:** AUDIT ≥ 8 points(LIMA *et al.*, 2005) – 26.7%
- **Overweight:** Collected weight and height with BMI ≥ 25 kg/m²(WHO, 2000) (objectively measured) – 27.4%
- **Illicit drug use:** Self-report drug use “once in a while” **OR** “only on weekends” **OR** “use it every day, or almost every day” – 7.7%
- **Insufficient sleep time:** Self-report sleeping ≤ 7 h/day subtracting wake-up time from bedtime(WATSON *et al.*, 2015) – 28.4%
- **Physical inactivity:** IPAQ < 150 min/week(WHO, 2010) – 47.2%
- **Sedentary behaviour:** Self-report ≥ 3 h/day in the sum of the component’s television time **AND** video-game time **AND** computer time(KHAN *et al.*, 2019) – 73.7%
- **Smoking:** Self-report smoke ≥ 1 cigarette per day in the last seven days – 13.8%

22 YEARS

- **Allergies:** *Allergic rhinitis* self-report medical diagnosis – 24.6%; **OR** *Skin allergy or eczema* self-report medical diagnosis – 14.4%
 - **Respiratory problems:** *Asthma or bronchitis* self-report medical diagnosis – 22.5%; **OR** *Wheezing* self-report – 10.4%
 - **Hypertension:** Self-report medical diagnosis – 9.0%; **OR** Systolic pressure ≥ 140 mmHg (MALACHIAS *et al.*, 2016-) (objectively measured) – 12.5%; **OR** Diastolic pressure ≥ 90 mmHg (MALACHIAS *et al.*, 2016-) (objectively measured) – 3.5%
 - **Vision problem:** Self-report medical diagnosis – 26.6%
 - **Diabetes:** Self-report medical diagnosis – 4.2%; **OR** *Casual glucose* > 200 mg/dL(SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017) (objectively measured) – 0.4%
 - **Dyslipidaemia:** *Total cholesterol* > 190 mg/dL(MALACHIAS *et al.*, 2016-) (objectively measured) – 18.2%; **OR** low-density lipoprotein (LDL) > 115 mg/dL(MALACHIAS *et al.*, 2016-) (objectively measured) – 0.4%; **OR** *HDL* < 40 mg/dL (for men) **OR** *HDL* < 46 mg/dL (for women)(MALACHIAS *et al.*, 2016-) (objectively measured) – 0.1%
 - **Common mental disorders:** *Depression (major depressive episode)* (MINI) – 2.8%; **OR** *Generalized anxiety disorder* (MINI) – 10.0%
 - **Other mental disorders:** *Attention deficit/hyperactivity* (MINI) – 4.4%; **OR** *Bipolar disorder* (MINI) – 1.5%; **OR** *Social phobia* (MINI) – 4.9%
 - **Alcohol consumption:** AUDIT ≥ 8 points(LIMA *et al.*, 2005) – 21.8%
-

-
- **Overweight:** Collected weight and height with BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ (WHO, 2000) (objectively measured) – 44.3%
 - **Illicit drug use:** Self-report drug use “once in a while” OR “only on weekends” OR “use it every day, or almost every day” – 13.7%
 - **Insufficient sleep time:** Self-report sleeping $\leq 7\text{h/day}$ subtracting wake-up time from bedtime(WATSON *et al.*, 2015) – 34.6%
 - **Physical inactivity:** Self-report performing $< 150\text{min/week}$ from a list of leisure-time physical activities(WHO, 2010) – 61.6%
 - **Sedentary behaviour:** Self-report $\geq 3\text{h/day}$ in the sum of the component’s television time **AND** video-game time **AND** computer time(KHAN *et al.*, 2019) – 57.2%
 - **Smoking:** Self-report smoke ≥ 1 cigarette per day in the last seven days – 16.0%
-

SDQ - Strengths and Difficulties Questionnaire; LDL - low-density lipoprotein; HDL - high-density lipoprotein; MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview; AUDIT - Alcohol Use Disorders Identification Test; IPAQ - International Physical Activity Questionnaire

DUMITH, Samuel C. *et al.* Clustering of risk factors for chronic diseases among adolescents from Southern Brazil. **Preventive Medicine**, [s. l.], v. 54, n. 6, p. 393–396, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.03.014>.

KHAN, Asaduzzaman *et al.* Sitting time among adolescents across 26 Asia–Pacific countries: a population-based study. **International Journal of Public Health**, [s. l.], v. 64, n. 8, p. 1129–1138, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00038-019-01282-5>.

LIMA, Carlos Tadeu *et al.* Concurrent and construct validity of the audit in an urban brazilian sample. **Alcohol & Alcoholism**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 584–589, 2005.

MALACHIAS, M V B *et al.* **7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention**. [S. l.]: scielo, 2016-. ISSN 0066-782X.v. 107

PARUTHI, Shalini *et al.* Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. 785–786, 2016.

RINALDI, Ana Elisa M. *et al.* Prevalência de pressão arterial elevada em crianças e adolescentes do ensino fundamental. **Revista Paulista de Pediatria**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 79–86, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-05822012000100012>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de**

Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad, 2017. *E-book*. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>.

WATSON, Nathaniel F. *et al.* Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. **Sleep**, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 843–844, 2015.

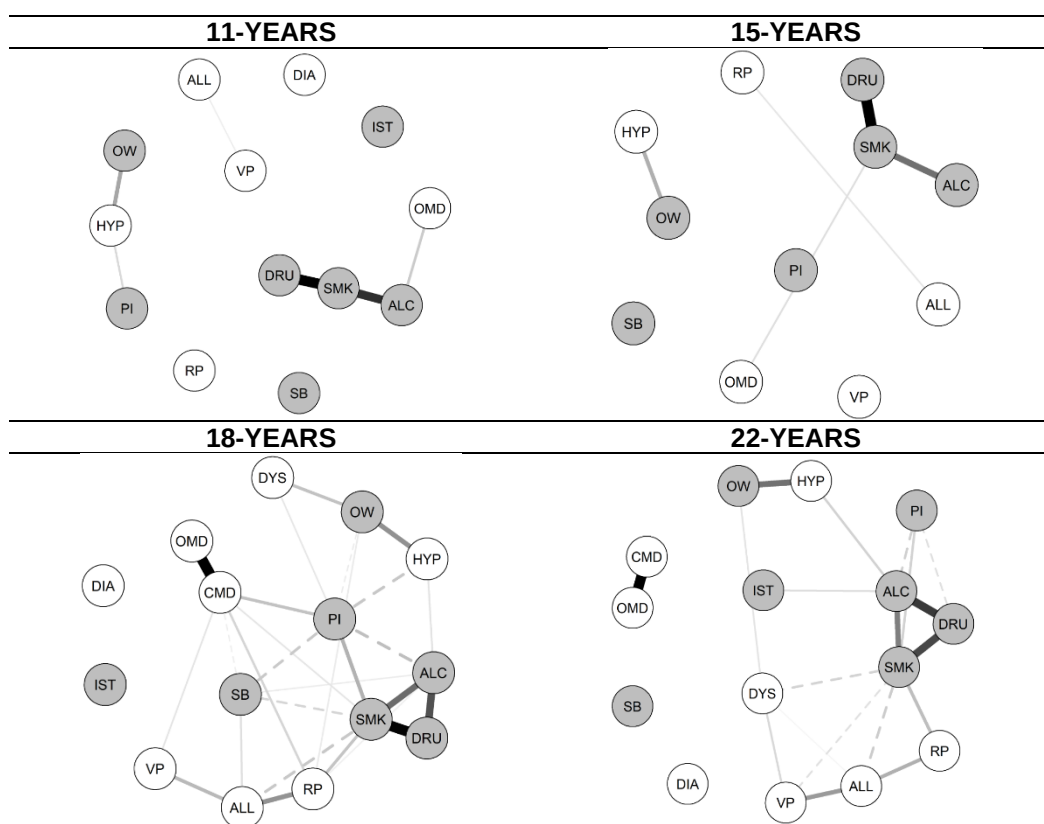
WHO, World Health Organization. **Global recommendations on physical activity for health.** [S. l.: s. n.], 2010. Disponível em: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/>. .

WHO, World Health Organization. **Growth reference 5-19 years.** [S. l.], 2007. Disponível em: https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/. Acesso em: 22 out. 2020.

WHO, World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** [S. l.: s. n.], 2000. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. .

Xi, Bo *et al.* Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries. **The Lancet Global Health**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. e795-805, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30187-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30187-5).

Supplementary Figure 1. Risk factor and morbidity networks non stratified at 11, 15, 18, and 22 years follow-ups of the 1993 Pelotas Birth Cohort.



Grey nodes represent health risk factors, white nodes represent diseases. Edges between nodes represent statistically significant partial correlations adjusted for the other variables in the model. Continuous edges indicate positive partial correlations, dashed edges indicate negative partial correlations. The thickness of the edge indicates how strongly two variables are connected, the stronger the correlation the thicker the edge. SB: Sedentary behaviour; IST: Insufficient sleep time; OW: Overweight; PI: Physical inactivity; SMK: Smoking; ALC: Alcohol consumption; DRU: Illicit drug use; ALL: Allergies; RP: Respiratory problems; DIA: Diabetes; HYP: Hypertension; DYS: Dyslipidaemia; VP: Vision problem; OMD: Other mental disorders; CMD: Common mental disorders

Supplementary Table 2. Comparison of the original cohort with a sub-sample at 22 years according to socioeconomic and demographic characteristics. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

	Original cohort (n=5,248)		Sub-sample with complete information for the four follow-ups (n=2,339)		<i>p-value*</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Gender					0.237
Male	2603	49.6	1125	48.1	
Female	2645	50.4	1214	51.9	
Maternal skin colour / Ethnicity					0.891
White	4058	77.3	1798	76.9	
Black	955	18.2	431	18.4	
Others	234	4.5	109	4.7	
Maternal schooling					0.002
Illiterate to 4 years	1468	28.0	560	24.0	
From 5 to 8 years	2424	46.2	1131	48.4	
From 9 to 11 years	923	17.6	455	19.5	
12 years or more	427	8.2	190	8.1	
Wealth (quintiles)					0.057
1° quintile	1031	20.1	406	17.6	
2° quintile	1195	23.2	511	22.1	
3° quintile	889	17.3	427	18.6	
4° quintile	1001	19.5	480	20.9	
5° quintile	1021	19.9	478	20.8	

Supplementary Table 3. Descriptive characteristics of the participants at 11, 15, 18, and 22 years follow-ups of the 1993 Pelotas Birth Cohort.

	11-years				15-years				18-years				22-years			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Skin colour / Ethnicity																
White	1182	64.8	1246	64.6	1211	64.5	1260	63.7	1145	64.5	1182	63.1	930	64.4	1005	62.6
Black	265	14.5	263	13.6	265	14.1	282	14.2	259	14.6	271	14.5	207	14.3	246	15.4
Brown	302	16.6	354	18.4	328	17.5	373	18.8	298	16.8	354	18.9	246	17.0	298	18.6
Yellow / indigenous	74	4.1	66	3.4	73	1.9	65	3.3	72	4.1	66	3.5	62	4.3	54	3.4
Maternal schooling*																
Illiterate to 4 years of study	458	24.1	497	24.9	393	22.5	406	22.0	427	25.1	418	23.9	308	23.4	341	23.9
From 5 to 8 years of study	814	42.9	869	43.5	715	40.9	787	42.6	690	40.6	718	41.0	537	40.8	588	41.0
From 9 to 11 years of study	437	23.0	433	21.7	423	24.2	434	23.5	495	29.1	509	29.1	402	30.6	403	28.2
12 years or more of study	190	10.0	200	10.0	218	12.4	220	11.9	88	5.2	104	6.0	68	5.2	98	6.9
Wealth index (quintiles)																
1 ^o quintile	373	20.2	360	18.5	344	18.4	398	20.2	289	15.4	452	23.7	240	15.6	382	22.8
2 ^o quintile	362	19.6	383	19.7	357	19.1	405	20.5	376	20.0	367	19.2	279	18.2	351	21.0
3 ^o quintile	352	19.0	412	21.2	375	20.1	389	19.7	382	20.4	391	20.5	318	20.7	340	20.4
4 ^o quintile	358	19.3	402	20.5	391	20.8	405	20.5	422	22.5	358	18.8	344	22.4	302	18.1
5 ^o quintile	406	21.9	391	20.1	403	21.6	376	19.1	408	21.7	339	17.8	354	23.1	296	17.7

*, to 22-years the data were the same of 18-years.

Supplementary Figure 2. Partial correlation matrix between risk factors and diseases by sex at 11, 15, 18, and 22 years follow-ups of the 1993 Pelotas Birth Cohort.

11 YEARS		MALE												
		SB	IST	OW	PA	SMK	ALC	DRU	ALL	RP	DIA	HYP	VP	OMD
FEMALE	SB	1,000	0,073	0,046	0,005	-0,008	0,028	-0,015	0,038	0,002	-0,001	-0,009	0,024	0,022
	IST	0,050	1,000	0,038	-0,014	0,004	-0,010	0,017	0,007	0,013	0,001	-0,026	0,026	0,012
	OW	0,045	0,037	1,000	-0,001	-0,018	0,002	-0,034	0,095	0,009	-0,022	0,132	0,045	-0,024
	PA	0,018	-0,015	0,014	1,000	-0,003	0,016	-0,029	0,002	-0,045	-0,011	0,069	0,022	0,025
	SMK	-0,010	0,015	-0,012	-0,050	1,000	0,154	0,179	-0,012	-0,009	-0,005	0,003	0,002	0,000
	ALC	0,016	0,041	0,052	0,036	0,230	1,000	0,026	-0,011	-0,004	-0,015	0,005	-0,014	0,084
	DRU	0,024	0,003	-0,007	0,035	0,091	0,010	1,000	-0,003	0,028	-0,004	0,041	-0,009	0,008
	ALL	0,027	-0,009	0,001	-0,035	-0,055	0,064	0,028	1,000	0,094	-0,014	-0,018	0,046	0,019
	RP	-0,017	0,006	0,066	-0,008	0,030	-0,031	0,021	0,040	1,000	-0,009	-0,012	0,023	0,006
	DIA	-0,020	0,001	0,001	0,040	0,066	0,008	-0,011	-0,001	0,017	1,000	-0,011	0,036	0,010
	HYP	-0,012	0,008	0,179	0,066	-0,024	0,006	-0,006	-0,036	-0,011	-0,014	1,000	0,019	0,020
	VP	0,002	0,051	-0,005	0,023	-0,018	-0,033	-0,021	0,092	0,012	0,030	0,002	1,000	0,024
	OMD	0,035	0,051	0,010	-0,032	-0,020	0,069	0,073	0,054	-0,013	0,017	-0,025	0,046	1,000

15 YEARS		MALE										
		SB	OW	PA	SMK	ALC	DRU	ALL	RP	HYP	VP	OMD
FEMALE	SB	1,000	0,069	-0,030	-0,030	0,032	-0,008	0,080	-0,015	-0,011	-0,013	-0,008
	OW	0,021	1,000	0,004	-0,003	0,008	0,003	0,085	-0,009	0,038	0,047	0,014
	PA	-0,020	-0,014	1,000	0,025	0,008	-0,014	-0,009	-0,037	0,050	0,034	-0,027
	SMK	-0,015	-0,013	-0,008	1,000	0,189	0,089	-0,052	0,049	-0,016	-0,026	0,088
	ALC	0,081	-0,003	-0,051	0,199	1,000	0,091	0,041	-0,007	-0,007	-0,031	0,039
	DRU	-0,022	-0,023	0,015	0,230	0,007	1,000	0,003	-0,003	-0,001	-0,023	-0,018
	ALL	0,020	0,010	-0,015	-0,005	0,009	-0,033	1,000	0,112	-0,036	0,045	0,005
	RP	-0,025	0,074	0,001	0,021	0,020	-0,031	0,070	1,000	0,031	-0,009	0,036
	HYP	-0,037	0,175	-0,037	0,021	0,006	-0,022	-0,020	0,001	1,000	0,030	0,025
	VP	0,008	0,071	0,015	0,003	0,026	0,032	0,038	0,029	-0,006	1,000	0,034
	OMD	-0,016	0,031	-0,030	0,042	0,045	0,037	0,043	0,014	-0,039	0,037	1,000

		MALE														
FEMALE		SB	IST	OW	PA	SMK	ALC	DRU	ALL	RP	DIA	HYP	VP	DYS	CMD	OMD
	SB	1,000	-0,008	-0,002	-0,121	-0,075	0,028	0,008	0,059	0,031	0,064	0,020	0,024	0,020	-0,103	0,037
	IST	-0,024	1,000	0,017	-0,001	-0,029	0,050	-0,028	0,057	0,002	0,011	-0,001	-0,010	-0,020	0,050	0,027
	OW	0,022	-0,037	1,000	-0,051	-0,050	0,013	0,006	0,071	-0,004	0,038	0,169	0,030	0,161	0,012	-0,011
	PA	-0,055	-0,008	-0,074	1,000	0,114	-0,031	-0,042	-0,029	-0,018	0,007	-0,036	0,030	0,046	0,070	-0,006
	SMK	-0,038	-0,069	0,029	0,069	1,000	0,152	0,283	-0,082	0,094	0,041	-0,009	-0,026	0,032	0,033	0,029
	ALC	0,061	0,010	-0,006	-0,070	0,185	1,000	0,163	0,019	0,005	-0,031	0,025	0,009	-0,001	-0,014	0,041
	DRU	0,005	0,024	-0,007	-0,008	0,234	0,164	1,000	0,013	-0,025	-0,024	-0,045	-0,010	-0,005	0,029	-0,019
	ALL	0,058	0,047	-0,037	-0,030	-0,049	-0,020	0,067	1,000	0,170	0,008	-0,027	0,090	0,005	0,019	-0,018
	RP	-0,029	-0,011	0,091	-0,008	0,047	0,060	0,036	0,165	1,000	-0,016	-0,005	0,003	0,032	0,076	0,024
	DIA	0,033	0,019	-0,007	0,033	0,009	0,032	0,008	0,044	-0,003	1,000	0,028	0,060	0,012	0,025	-0,030
	HYP	-0,001	-0,039	0,150	-0,016	0,053	-0,006	-0,011	-0,030	0,015	0,076	1,000	-0,020	0,053	-0,012	0,000
	VP	-0,011	0,080	0,037	-0,013	-0,024	0,041	-0,017	0,130	0,017	0,031	0,006	1,000	0,011	0,051	-0,002
	DYS	0,007	0,006	0,050	-0,026	-0,079	0,020	0,031	0,023	-0,044	0,008	0,045	-0,001	1,000	0,020	0,019
	CMD	0,000	0,016	0,016	0,026	0,018	0,067	0,033	-0,010	0,044	0,037	0,030	0,032	-0,019	1,000	0,183
	OMD	-0,009	0,039	0,007	-0,012	0,050	0,052	-0,052	-0,045	0,062	0,017	0,042	0,013	-0,059	0,278	1,000

22 YEARS		MALE														
		SB	IST	OW	PA	SMK	ALC	DRU	ALL	RP	DIA	HYP	VP	DYS	CMD	OMD
FEMALE	SB	1,000	-0,032	-0,001	-0,033	-0,003	0,016	0,034	-0,011	0,002	0,042	0,014	0,008	-0,032	-0,020	0,002
	IST	-0,057	1,000	0,057	0,023	-0,011	0,056	-0,005	0,039	0,042	-0,004	-0,038	0,001	-0,014	0,024	0,038
	OW	0,038	-0,006	1,000	-0,033	-0,018	0,002	-0,045	0,011	0,027	-0,047	0,235	0,038	0,089	0,003	-0,002
	PA	0,043	-0,006	0,004	1,000	0,086	-0,020	-0,060	-0,048	-0,013	-0,018	0,023	0,024	-0,037	0,016	0,021
	SMK	0,018	0,006	0,035	0,072	1,000	0,139	0,224	-0,069	0,083	0,031	-0,002	-0,082	-0,016	0,036	0,006
	ALC	-0,020	0,013	-0,008	-0,062	0,144	1,000	0,229	0,047	-0,009	-0,009	0,068	0,005	0,010	0,021	0,016
	DRU	0,005	0,003	-0,003	-0,009	0,162	0,180	1,000	0,004	0,058	-0,029	-0,024	0,009	0,004	0,009	0,000
	ALL	0,012	0,065	-0,041	-0,039	-0,082	0,035	0,018	1,000	0,165	0,027	0,004	0,111	0,003	0,021	-0,002
	RP	0,000	-0,007	0,059	0,026	0,097	0,031	-0,005	0,141	1,000	0,047	-0,007	-0,020	-0,016	0,078	0,014
	DIA	0,026	0,032	-0,027	-0,017	0,010	-0,013	-0,004	0,033	-0,021	1,000	-0,012	0,027	0,067	0,024	0,060
	HYP	0,038	-0,012	0,179	0,023	0,036	-0,011	-0,003	-0,010	0,033	0,071	1,000	0,004	0,034	0,045	-0,011
	VP	0,032	0,056	-0,030	-0,060	-0,001	0,033	0,015	0,145	-0,005	0,076	0,015	1,000	-0,012	0,018	0,075
	DYS	-0,014	0,040	0,057	-0,003	-0,089	0,024	0,009	0,030	0,018	0,003	0,010	0,083	1,000	-0,034	0,019
	CMD	-0,001	0,042	0,016	0,024	0,046	0,092	0,008	0,052	0,062	0,050	0,048	0,035	-0,060	1,000	0,248
	OMD	0,068	0,026	-0,023	0,004	0,015	0,046	0,026	0,009	0,046	0,002	0,043	0,009	0,004	0,261	1,000

SB: Sedentary behaviour; IST: Insufficient sleep time; OW: Overweight; PA: Physical inactivity; SMK: Smoking; ALC: Alcohol consumption; DRU: Illicit drug use; ALL: Allergies; RP: Respiratory problems; DIA: Diabetes; HYP: Hypertension; DYS: Dyslipidaemia; VP: Vision problem; OMD: Other mental disorders; CMD: Common mental disorders

iii. *Artigo original 3*

Increasing diseases and risk factors in adolescence are related to worse human capital: Longitudinal analyses among the 1993 Pelotas Birth Cohort members.

Pedro Augusto Crespo^{a,*}, Bruno Pereira Nunes^b, Adriana Kramer Fiala Machado^a, Fernando C. Wehrmeister^a

^aPostgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.
Address: Marechal Deodoro St., 1160 3rd. floor, Pelotas, RS, Brazil - ZIP-CODE 96020-220.

^bPostgraduate Program in Nursing, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.
Address: Gomes Carneiro St., 01 2nd. Floor, room 208, Pelotas, RS, Brazil - ZIP-CODE 96010-610.

**Corresponding author:*

pedroacrespo@hotmail.com, Marechal Deodoro St., 1160 3rd. floor, Pelotas, RS, Brazil - ZIP-CODE 96020-220

Journal suggestion: Journal of Epidemiology and Community Health (JECH), American Journal of Preventive Medicine, International Journal of Epidemiology.

Abstract

Background: human capital measures the economic and social value that society attributes to an individual, accumulated throughout life. We aimed to assess the association between the accumulation of morbidities and health risk factors in adolescence and human capital in early adulthood.

Methods: we analysed 2,441 individuals from 1993 Pelotas Birth Cohort members at ages 11, 15, 18 and 22 years. As human capital, we evaluated executive function (Digit Span test), intelligence quotient, and education (years of study and incomplete high school). In each follow-up, we assessed the following morbidities: allergies, hypertension, respiratory problems, vision problems, attention deficit or hyperactivity disorder; for health risk factors we assessed alcohol consumption, illicit drug use, overweight, physical inactivity, sedentary behaviour, and smoking. To assess the trajectories, we used group model trajectories accounting for the number of risk factors and morbidities separately.

Results: three trajectories groups were identified for both diseases and risk factors. For risk factors, the groups were named as consistently lower (31.3%), consistently intermediate (54.2%) and fast and consistent increase (14.5%). For diseases, the first two groups received the same name (18.7% and 50.6%, respectively), and the third was called slightly and consistent increase (30.8%). The incomplete education was associated with the trajectory of morbidities and health risk factors, even after the adjustments (OR=1.85, 95% CI 1.28; 2.67). After the adjustments, no statical association was found between incomplete education and backward executive function ($\beta = -0.132$, 95% CI -0.377; 0.114) and executive function total ($\beta = 0.060$, CI95%-0.334; 0.454).

Conclusion: Trajectories of accumulation of morbidities and risk factors from 11 to 22 years old impact negatively on human capital at 22 years old.

Keywords: Multimorbidity; Health Risk Behaviours; Cohort Studies; trajectory; Adolescence.

Introduction

Human capital can be defined as a form of capital accumulated by individuals such as education, on-the-job training, medical care, and access to information (BECKER, 1993-; CURRIE, 2020). It is, therefore, a way of measuring the economic and social value that society attributes to an individual (SEGAL *et al.*, 2020; SPRATT, 1975). Education achievements, executive function, and intelligence quotient can be considered direct ways of human capital measurements (BECKER, 1993-; GOLINOWSKA *et al.*, 2016; OLOPADE *et al.*, 2019; WRIGHT; MCMAHAN, 2011).

Health can be considered a dimension of human capital (BECKER, 1993-). However, there is a theory that postulates that low health conditions can lead to a worsening of the human capital (KANE *et al.*, 2018). Among children and adolescents, presenting healthy behaviors increase the probability of reaching higher educational attainments (FAUGHT *et al.*, 2017; ICKOVICS *et al.*, 2014). However, studies on this association during adolescence and early adulthood are still scarce. There is evidence that the accumulation of diseases among the elderly is associated with low human capital (FABBRI *et al.*, 2016).

Adolescence is a sensitive period for investments aimed at better human capital, (VILLA, 2017). Knowing health conditions throughout the life course and how they relate to human capital is essential to draw policies aimed at this age group to mitigate the deleterious effects. However, few studies investigate the associated factors on human capital, especially in low-income and middle-income countries (VICTORA *et al.*, 2022).

The present study aims to identify the effect of the trajectories of morbidities and health risk factors from adolescence to early adulthood on human capital at 22 years among the 1993 Pelotas Birth Cohort members.

Methods

During the year 1993, 5.249 live birth infants, whose mothers lived in the urban area of Pelotas (southern Brazil), in all hospitals agreed to participate in a cohort study (99.7% of the total). The 1993 Pelotas Birth Cohort assessed the participants at ages 11, 15, 18, and 22 years, with follow-up rates of 87.5%, 85.7%, 81.4%, and 76.3%, respectively. Supplementary Figure 1 presents a flowchart containing details regarding the participants' assessments. More methodological information on the cohort can be found elsewhere (GONÇALVES *et al.*, 2018).

In all visits, trained interviewers applied questionnaires containing information on socioeconomic status, demographics, nutritional status, health behaviors and others. Anthropometric measures were collected, and psychologists applied mental health questionnaires and tests for clinical evaluation of intellectual capacity. At 11 and 15 years, the interviews occurred at cohort members' houses. At 18 and 22 years, the data collection took place in person at the Epidemiologic Research Center from the Federal University of Pelotas and was performed using the Research Electronic Data Capture (REDCap) (HARRIS *et al.*, 2009).

The human capital was evaluated through executive function (22 years), Intelligence Quotient (IQ) (18 years), and education (22 years). Executive function was evaluated using the Digit Span test [(a subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)] (NASCIMENTO, 2004). The test is performed in reverse order (0 to 14 points) and direct other (0 to 16 points). We use both separately, as well as the sum of them; all the three variables were treated as continuous. The IQ was evaluated continuously by the WAIS-III using subtests of picture completion, digit symbol, similarities, and arithmetic. The brute results of each subscale are transformed into weighted scores and then the total IQ was calculated (NASCIMENTO, 1998). IQ was assessed at age 18, however, we assume that there were no changes until the next follow-up, assuming the same IQ level at age 22 years. Education was obtained by the questions "*What grade/year are you in?*" (If studying) and "*Until what grade/year did you complete before you stopped studying*" (If not studying) and defined as complete years of formal education (continuously) and as not finishing high school level at 22 years (yes or no). For all outcomes, higher values indicate better human capital.

Trajectories of morbidities and health risk factors were determined using the Group-Based Trajectory Model (finite mixture model) (NAGIN; ODGERS, 2010). We used the Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criteria (BIC), and interpretability of the trajectories to identify the best trajectories. We also determined that it was necessary to use at least 5% per category/group to avoid small groups, and a probability of the subjects belonging to each trajectory group should be higher than 70% for all groups (NAGIN; ODGERS, 2010). For the trajectory of morbidities, we evaluated allergies (allergic rhinitis and/or skin allergy or eczema), hypertension, respiratory problems (asthma or bronchitis or wheezing), vision problems, and attention deficit or hyperactivity disorders. We evaluated six health risk factors: alcohol consumption, illicit drug use, overweight, physical inactivity, sedentary behavior, and smoking. Each condition was dichotomized into either present or absent. Supplementary Table 1 presents the definitions applied to each morbidity and risk factor in each follow-up.

As for adjustment variables, we used sex (male, female), skin colour (white, black, brown, yellow/indigenous), birth weight (2500+ grams, <2500 grams), family income (number of minimum wages), and mother schooling (0-4 years, 5-8 years, 9-11 years, 12 or more years of study). All variables were collected in the perinatal visit.

The analytical sample consisted of individuals with complete information on morbidities and risk factors in the four follow-ups (Supplementary Figure 1). We used the Chi-square test to compare the socioeconomic distribution of the original cohort with the sample at 22 years. Correlation tests were used to understand the correlation degree among each outcome and the number of health risk factors and morbidities for each age of assessment (Supplementary Table 2). Supplementary Table 3 presents a sociodemographic characterization by each trajectory category. We carried out unadjusted and adjusted regressions (linear for executive function, IQ, and years of study and logistic for incomplete education).

All analyses were performed using Stata 15.0 (Stata Corp., College Station, USA). All follow-ups from the 1993 Pelotas Birth Cohort were approved by the Ethics Committee of the Medical School of the Federal University of Pelotas (at 22 years, registration number 1.250.366). Written informed consent was signed by the parents or guardian at 11 and 15 years and by the own cohort member at 18 and 22 years.

Results

The analytical sample was comprised by 2,441 cohort members (46.5% of the original cohort). Compared to the original cohort, we observed low frequency of individuals in the 1st quintile of wealth and in the "Illiterate to 4 years" of mother schooling ($p < 0.05$) in the analytical sample (Table 1). Around 52% of the sample was female and 65% self-declared skin colour/ethnicity as white.

Table 1. Comparison of the original cohort with the analytical sample according to socioeconomic and demographic characteristics. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

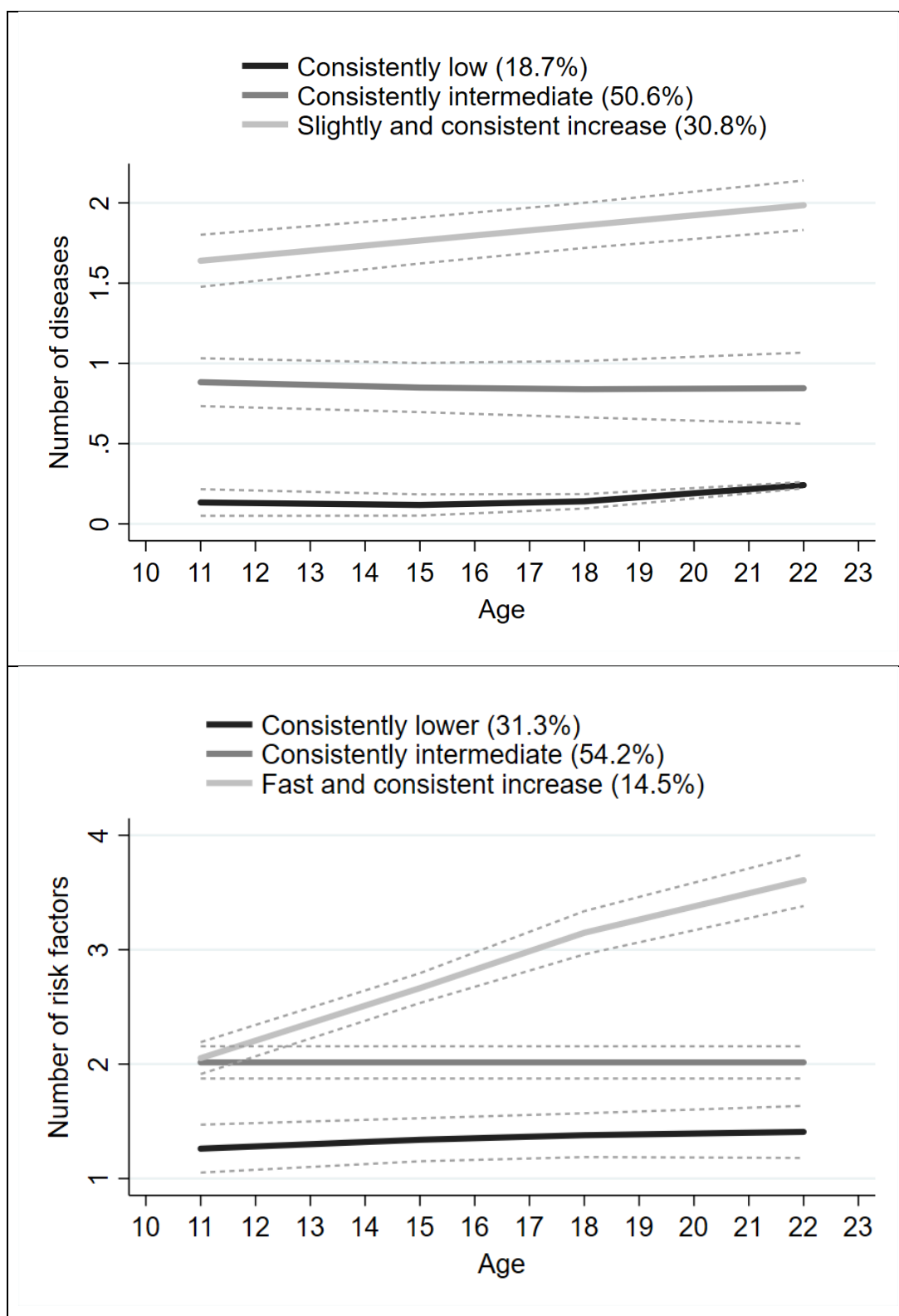
	Original cohort (n=5,248)		Sub-sample with complete information for the four follow-ups (n=2,441)		<i>p-value*</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Gender					<i>0.160</i>
Male	2603	49.6	1168	47.8	
Female	2645	50.4	1273	52.2	
Skin colour / Ethnicity					<i>0.944</i>
White	2769	64.1	1575	64.5	
Black	611	14.1	349	14.3	
Brown	784	18.1	429	17.6	
Yellow / Indigenous	159	3.7	88	3.6	
Wealth (quintiles)					<i>0.017</i>
1 st quintile	1031	20.1	415	17.3	
2 nd quintile	1195	23.2	534	22.1	
3 rd quintile	889	17.3	437	18.2	
4 th quintile	1001	19.5	510	21.2	
5 th quintile	1021	19.9	509	21.2	
Maternal skin colour / Ethnicity					<i>0.914</i>
White	4058	77.3	1882	77.1	
Black	955	18.2	444	18.2	
Others	234	4.5	114	4.7	
Maternal schooling					<i><0.001</i>
Illiterate to 4 years	1468	28.0	580	23.8	
From 5 to 8 years	2424	46.2	1167	47.9	
From 9 to 11 years	923	17.6	486	19.9	
12 years or more	427	8.2	205	8.4	

**chi-square test*

At 11 years 33% of the sample did not present any morbidity, while at 22 years the same proportion presented at least two morbidities at the same time (Supplementary Figure 2). Supplementary Table 3 All outcomes showed a low correlation degree with the accumulation of diseases or risk factors, regardless of follow-up year (Supplementary Table 2). In the "consistently lower" risk factor trajectory category, 55% was male, while in the "consistently intermediate" group, the same proportion was female (Supplementary Table 3).

Three trajectories were identified for both morbidities and health risk factors (Figure 1). For morbidities, the groups were named "consistently lower" (n=455; 18.6%), "consistently intermediate" (n=1269; 52%), and "Slightly and consistent increase" (n=717; 29.4%). For risk factors, the groups were named as "consistently lower" (n=693; 28.4%), "consistently intermediate" (n=1441; 59%) and "fast and consistent increase" (n=307; 12.6%) (Figure 1). Fitting characteristics and criteria used to define the best model are showed in Supplementary Table 4.

Figure 1. Trajectories of diseases and risk factors from 11 to 22 years of age. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil (n=2,441).



The Table 2 presents the mean or prevalence of each outcome by each trajectory. The mean of executive function backward, executive function total, executive function forward, IQ, and years of schooling were slightly higher in the “Slightly and consistent increase” category for morbidities regardless of statistical difference. In the case of health risk factors, the lowest mean of executive function backward, executive function total, IQ, and years of schooling were observed in the “Fast and consistent increase” category.

Table 2. Characterization of the outcome by trajectories of diseases and risk factors. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil

	Morbidities			Risk factors		
	Consistently lower (n=455)	Consistently intermediate (n=1269)	Slightly and consistent increase (n=717)	Consistently lower (n=693)	Consistently intermediate (n=1441)	Fast and consistent increase (n=307)
Executive Function Backward¹	5.04(1.78)	4.97(1.87)	5.18(1.97)	5.04(1.90)	5.07(1.89)	4.91(1.81)
Executive Function Total	12.91(3.25)	12.74(3.51)	13.10(3.64)	12.86(3.45)	12.90(3.51)	12.82(3.61)
Executive Function Forward¹	7.87(2.02)	7.77(2.13)	7.91(2.12)	7.82(2.05)	7.82(2.11)	7.97(2.22)
Intelligence Quotient ¹	97.71(11.52)	97.55(12.09)	99.47(12.38)	97.55(11.93)	99.06(12.06)	96.67(12.40)
Years of schooling¹	10.00(2.25)	9.91(2.34)	10.24(2.16)	10.02(2.16)	10.21(2.13)	9.20(2.53)
Incomplete Education²	69.5%	70.6%	62.6%	68.2%	66.0%	76.9%

1 - Mean(dp)

2 - Prevalence

Table 3 presents the association between trajectories and incomplete education and executive function. After adjustments, morbidities trajectories were not related to any outcome. For the risk factors trajectories, we found differences only for incomplete education. The odds of incomplete education were 1.85 times (95% CI 1.28 to 2.67) higher among those in the "fast and consistent increase" compared to the "consistent and lower" trajectory category (Table 3). The health risk factors trajectory group of "fast and consistent increase" was associated with less years of schooling, even after the adjustments (-0.86 years compared to the "consistently low" group) (Supplementary Table 5).

Table 3. Association between the trajectories of diseases and risk factors with human capital. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil (n=2,441).

	Beta	Crude 95% CI	p-value	Beta	Adjusted 95% CI	p-value
Executive Function Backward¹						
Morbidities						
Consistently lower	0	-	0.052	0	-	0.151
Consistently intermediate	-0.071	-0.272 ; 0.131		-0.084	-0.279 ; 0.111	
Slightly and consistent increase	0.143	-0.078 ; 0.365		0.080	-0.134 ; 0.294	
Risk factors						
Consistently lower	0	-	0.375	0	-	0.506
Consistently intermediate	0.030	-0.140 ; 0.200		-0.002	-0.168 ; 0.164	
Fast and consistent increase	-0.137	-0.390 ; 0.117		-0.132	-0.377 ; 0.114	
Executive Function Total¹						
Morbidities						
Consistently lower	0	-	0.086	0	-	0.189
Consistently intermediate	-0.175	-0.551 ; 0.201		-0.208	-0.567 ; 0.151	
Slightly and consistent increase	0.186	-0.226 ; 0.599		0.060	-0.334 ; 0.454	
Risk factors						
Consistently lower	0	-	0.929	0	-	0.996
Consistently intermediate	0.036	-0.282 ; 0.353		-0.013	-0.319 ; 0.292	
Fast and consistent increase	-0.044	-0.517 ; 0.429		-0.006	-0.457 ; 0.446	
Incomplete Education²						
Morbidities						
Consistently lower	1	-	0.001	1	-	0.021
Consistently intermediate	1.054	0.834 ; 1.331		1.099	0.837 ; 1.442	
Slightly and consistent increase	0.735	0.572 ; 0.944		0.797	0.594 ; 1.068	
Risk factors						
Consistently lower	1	-	0.001	1	-	0.002
Consistently intermediate	0.908	0.748 ; 1.102		1.056	0.838 ; 1.328	
Fast and consistent increase	1.553	1.138 ; 2.116		1.853	1.284 ; 2.671	

1 – Beta = Coefficient
2 – Beta = Odds ratio
P-value - testparm

Discussion

Three trajectories groups were identified for morbidities and risk factors over adolescence and early adulthood. Incomplete education was associated with both trajectories and those in the risk factor “fast and consistent increase” category present, in mean, 85% more probability to have incomplete education when compared to the “consistently lower” category.

Our study has shown that the largest proportion of the sample belongs in the “consistently intermediate” category, either for trajectories of morbidity (50.6%) or health risk factors (54.2%). This indicates that a significant portion of the sample is maintaining a stable health condition. We emphasize that was recently observed a threatening high prevalence of multimorbidity (two or more chronic diseases at the same time) and simultaneity of health risk factors (two or more risk factors at the same time) among the same sample (The 1993 Pelotas Birth Cohort) of young adults in Brazil (CRESPO *et al.*, 2022); the prevalence of two risk factors or morbidities in young adults was similar to those observed among the elderly (CRESPO *et al.*, 2022). Trajectories of morbidities among older Korean adults, indicates that more than half of the sample also showed a pattern of stability in the number of illnesses over ten years of follow-up (LEE *et al.*, 2021). Nevertheless, we observed a slight increase in morbidities over time, while this increasing pattern is observed more quickly among older adults (LEE *et al.*, 2021). Our hypothesis is related to age, being older adults prone to increase the number of conditions. Confirming that, among adults over 50 years, more than half developed a chronic morbidity in a three-year follow-up period, evidencing this accelerated growth in the number of conditions (STRAUSS *et al.*, 2014).

A considerable proportion of the sample had, since the 11-year-olds, near to two risk factors, maintained these unhealthy behaviors for more than a decade. This long exposure to multiple health risky behaviors can even lead to the early onset of various morbidities, including multimorbidity (LICHER *et al.*, 2019). In addition, studies have already shown an earlier appearance of this multiple occurrences of morbidities (CANIZARES *et al.*, 2018). In addition, one-seventh of the sample presented a fast increase pattern in the number of risk factors. We highlight an alert in public health, once this sample, although young, are very exposed to unhealthy behaviors. We call

the attention to the importance of developing good healthy behaviors during this period, once those tend to be kept during the life course (NELSON *et al.*, 2008; VILLA, 2017).

We could not detect an association between the morbidities and risk factors trajectories and executive function. Among older adults from the United Kingdom, it was observed that the delayed recall score was lower in those with multiple diseases, varying according to the combinations of morbidities (BENDAYAN *et al.*, 2021). The authors identify that health risk factor attenuated these association. On the other hand, a study showed that those in the “drinking and overweight” category present a higher likelihood of having a higher cognitive function when compared to those in “overweight” category (LI *et al.*, 2021). However, it is essential to mention that the authors did not assess risk factors before the first follow-up and may not have captured behavioral changes. Furthermore, as it is a secondary database study, they could not control the analysis for several confounding factors. Among French adults, the number of risk factors was not associated with executive function, perhaps, it was observed a negative and linear association among global cognitive function and verbal memory with the number of unhealthy behaviors, corroborating with our results (KESSE-GUYOT *et al.*, 2014). We can hypothesize, as our sample is from young adults, we may not have had enough time to see the impairment in the executive function among these individuals. However, results are suggesting that there is small effect that could not be neglected.

In our study those in the “fast and consistent increase” present a higher chance to do not have a complete high school. Among adolescents, for each additional enrolled risk factors the students loses the equivalent to a one grade (WRIGHT *et al.*, 2018). In addition, among English youth it was identified that the number of risk factors are associated to a worse educational realization (WRIGHT *et al.*, 2018). In terms of “good behaviors” each additional behavior rises 18% the probability of reaching the goal of the standardized tests applied (reading, writing, and mathematics). For example, the physical activity improves the neural networks, responsible for the memory and learning ability (GOMEZ-PINILLA; HILLMAN, 2013). However, around 60% of our sample are physically inactive (data do not show). Alcohol consumption and smoking are also individually associated with worse cognitive ability, they act directly in the brain impairment (GAGE *et al.*, 2020; MEDA *et al.*, 2017). In addition, a meta-analytic review identify the substance use as an import risk factor to absenteeism, which consequently leads to worse learning and finally school dropout

(GUBBELS; VAN DER PUT; ASSINK, 2019). So, it is not only necessary to reduce the occurrence of unhealthy behaviors, but also encourage the acquisition of good behavior (ICKOVICS *et al.*, 2014).

An important marker of the trajectories is which morbidities were investigated (STRAUSS *et al.*, 2014). It is fundamental to evaluate different combinations of diseases and risk factors, so confrontation strategies are established while paying attention to the potential synergistic effect among them (AUBERT *et al.*, 2019; OFTEDAL; VANDELANOTTE; DUNCAN, 2019). In this case, interventions with multiple targets (i.e., morbidities and/or risk factors) may effectively improve the benefits when compared to single target interventions. Our study highlighted the importance of reduce the co-occurrence of risk factors. It is also necessary to keep investigating the consequences on the human capital.

Our study presents some limitations. The limited number of evaluated diseases (only five) and health risk factors may be underestimating the negative impact of the multiple occurrences of diseases on the individual's life. For example, we do not evaluate diet, violence, insufficient sleep time, diabetes, dyslipidemia, depression, and anxiety markers that may impact negatively in human capital. Finally, there was a temporal overlap between exposure and outcome (both were collected at 18 and 22 years), which may underestimate the founded effect.

It's important to emphasize some strengths of this work. First, the long-term follow-up time (11 years with four time-point measures). In addition, the sample size with complete information (46.5%) allows us to analyze, even after a long follow-up time, almost half of the participants. Another strength is the moment of the life course in which the cohort member was interviewed. Few studies investigate multiple diseases and risk factors among adolescents and young adults. Finally, we highlight that we conduct our research in a low-middle-income country, a reality that deserves more longitudinal research investigating the accumulation of diseases and risk factors.

Conclusion

Trajectories of increasing accumulation of morbidities and risk factors from adolescence to early adulthood may be related to poor human capital in later stages of life. We highlight the importance of adopting and keeping good behaviours at the beginning of adolescence. Interventions to reduce the occurrence and, in special, the rapid increase of the accumulation of risk factors may have a positive impact on the individual's human capital. Studying new combinations of diseases and health risk factors are still necessary to understand this phenomenon longitudinally.

Credit author statement

PAC: Conceptualization, formal analysis, writing the original draft, critical review. **BPN:** Conceptualization, writing the original draft, critical review. **AKFM:** Conceptualization, formal analysis, writing the original draft, critical review. **FCW:** Funding acquisition, conceptualization, writing the original draft critical review. All authors approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

The authors are grateful for all fellow researchers, field workers, to the cohort members and to their families that help us to pursue this study.

Competing interests

None declared.

Funding

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 1993" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1993 birth cohort study. The European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study. The 22-year follow-up was supported by the Science and Technology Department / Brazilian Ministry of Health, with resources

transferred through the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), grant 400943/2013-1.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001”.

References

- AUBERT, Carole E. *et al.* Multimorbidity and healthcare resource utilization in Switzerland: A multicentre cohort study. **BMC Health Services Research**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–9, 2019.
- BECKER, Gary. **Human Capital- A theoretical and empirical analysis with special reference to education**. Third edited. Chicago: The University of Chicago Press, 1993-. ISSN 00293970.
- BENDAYAN, Rebecca *et al.* Multimorbidity Patterns and Memory Trajectories in Older Adults: Evidence From the English Longitudinal Study of Aging. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, NIHR Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London, UK., v. 76, n. 5, p. 867–875, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glab009>.
- CANIZARES, Mayilee *et al.* Increasing Trajectories of Multimorbidity Over Time: Birth Cohort Differences and the Role of Changes in Obesity and Income. **The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences**, United States, v. 73, n. 7, p. 1303–1314, 2018.
- CRESPO, Pedro Augusto *et al.* Multimorbidity and simultaneity of health risk factors , from adolescence to early adulthood : 1993 Pelotas Birth Cohort. **Preventive Medicine**, [s. l.], v. 155, n. July 2021, p. 106932, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106932>.
- CURRIE, Janet. Child health as human capital. **Health Economics (United Kingdom)**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 452–463, 2020.
- FABBRI, Elisa *et al.* Association Between Accelerated Multimorbidity and Age-Related Cognitive Decline in Older Baltimore Longitudinal Study of Aging Participants without Dementia. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 64, n. 5, p. 965–972, 2016.
- FAUGHT, Erin L. *et al.* Healthy lifestyle behaviours are positively and independently associated with academic achievement: An analysis of self-reported data from a nationally representative sample of Canadian early adolescents. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 1–14, 2017.

GAGE, Suzanne H *et al.* Does smoking cause lower educational attainment and general cognitive ability? Triangulation of causal evidence using multiple study designs. **Psychological Medicine**, [s. l.], p. 1–9, 2020.

GOLINOWSKA, Stanisława Stanisława *et al.* Participation in formal learning activities of older Europeans in poor and good health. **European journal of ageing**, Germany, v. 13, n. 2, p. 115–127, 2016.

GOMEZ-PINILLA, Fernando; HILLMAN, Charles. The influence of exercise on cognitive abilities. **Comprehensive Physiology**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 403–428, 2013.

GONÇALVES, Helen *et al.* Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. **International journal of epidemiology Epidemiology**, [s. l.], v. 47, n. 5, p. 1389-1390e, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyx249>.

GUBBELS, Jeanne; VAN DER PUT, Claudia E; ASSINK, Mark. Risk Factors for School Absenteeism and Dropout: A Meta-Analytic Review. **Journal of youth and adolescence**, United States, v. 48, n. 9, p. 1637–1667, 2019.

HARRIS, Paul A. *et al.* Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 377–381, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>.

ICKOVICS, Jeannette R *et al.* Health and academic achievement: cumulative effects of health assets on standardized test scores among urban youth in the United States. **The Journal of school health**, [s. l.], v. 84, n. 1, p. 40–48, 2014.

KANE, Jennifer B. *et al.* Pathways of Health and Human Capital from Adolescence into Young Adulthood. **Soc Forces**, [s. l.], v. 96, n. 3, p. 949–976, 2018.

KESSE-GUYOT, Emmanuelle *et al.* Clustering of midlife lifestyle behaviors and subsequent cognitive function: a longitudinal study. **American journal of public health**, [s. l.], v. 104, n. 11, p. e170-7, 2014.

LEE, Sun Ah *et al.* Patterns of multimorbidity trajectories and their correlates among Korean older adults. **Age and ageing**, England, v. 50, n. 4, p. 1336–1341, 2021.

LI, Chien-Ching *et al.* Trajectories of Multiple Behavioral Risk Factors and Their Associations With Cognitive Function Trajectories Among Older African Americans and White Americans. **Journal of aging and health**, United States, v. 33, n. 9, p. 674–

684, 2021.

LICHER, S *et al.* Lifetime risk of common neurological diseases in the elderly population. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, [s. l.], v. 90, n. 2, p. 148–156, 2019. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85054323599&doi=10.1136%2Fjnnp-2018-318650&partnerID=40&md5=15d069c8bad2b6370dbe958a02bddeed>.

MEDA, Shashwath A *et al.* Longitudinal influence of alcohol and marijuana use on academic performance in college students. **PloS one**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 1–16, 2017.

NAGIN, Daniel S; ODGERS, Candice L. Group-based trajectory modeling in clinical research. **Annual review of clinical psychology**, United States, v. 6, p. 109–138, 2010.

NASCIMENTO, Elizabeth. Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira. **WAIS-III: Manual para administração e avaliação**, [s. l.], p. 161–192, 2004.

NASCIMENTO, Elizabeth. Adaptação da terceira edição da escala Wechsler de inteligência para adultos (WAIS-III) para uso no contexto brasileiro. **Temas em Psicologia**, [s. l.], v. 6, p. 263–270, 1998.

NELSON, Melissa C. *et al.* Emerging adulthood and college-aged youth: An overlooked age for weight-related behavior change. **Obesity**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. 2205–2211, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.365>.

OFTEDAL, Stina; VANDELANOTTE, Corneel; DUNCAN, Mitch J. Patterns of diet, physical activity, sitting and sleep are associated with socio-demographic, behavioural, and health-risk indicators in adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 16, n. 13, p. 1–14, 2019.

OLOPADE, Bosede Comfort *et al.* Human capital and poverty reduction in OPEC member-countries. **Heliyon**, [s. l.], v. 5, n. 8, p. e02279, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02279>.

SEGAL, Alexa Blair *et al.* The impact of childhood obesity on human capital in high-income countries: A systematic review. **Obesity Reviews**, [s. l.], n. June, p. 1–15, 2020.

SPRATT, John S. The Relation of 'Human Capital' Preservation to Health Costs. **American Journal of Economics and Sociology**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 295–306, 1975.

STRAUSS, Vicky Y *et al.* Distinct trajectories of multimorbidity in primary care were identified using latent class growth analysis. **Journal of clinical epidemiology**, United States, v. 67, n. 10, p. 1163–1171, 2014.

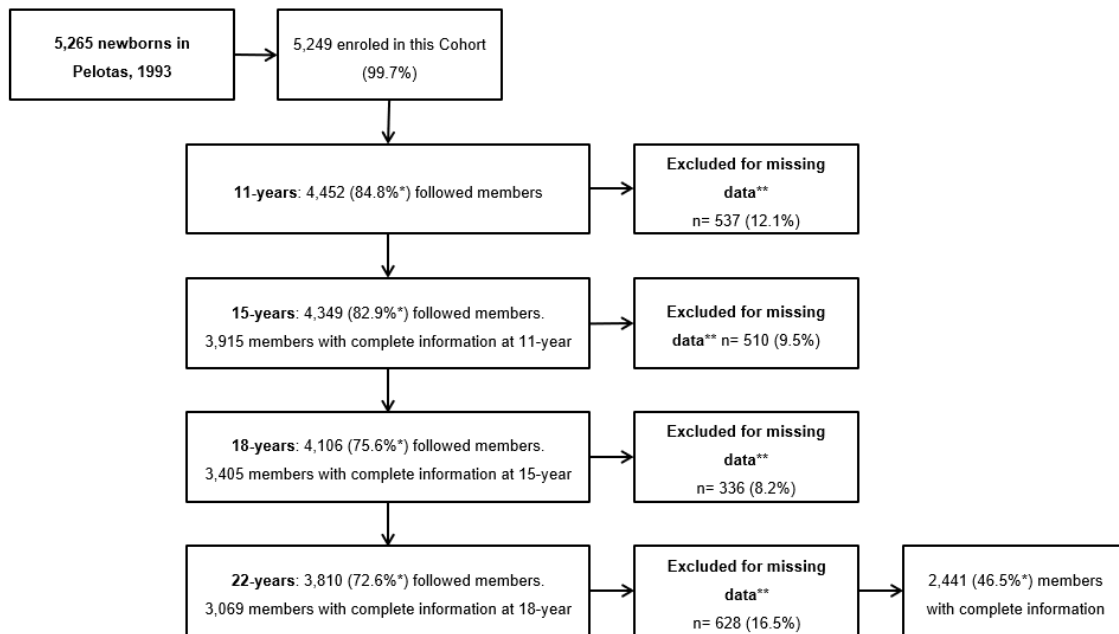
VICTORA, Cesar G *et al.* Effects of early-life poverty on health and human capital in children and adolescents: analyses of national surveys and birth cohort studies in LMICs. **The Lancet**, [s. l.], v. 399, n. 10336, p. 1741–1752, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02716-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02716-1).

VILLA, Kira M. Multidimensional human capital formation in a developing country: Health, cognition and locus of control in the Philippines. **Economics and Human Biology**, [s. l.], v. 27, p. 184–197, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehb.2017.06.003>.

WRIGHT, Caroline *et al.* Effect of multiple risk behaviours in adolescence on educational attainment at age 16 years: A UK birth cohort study. **BMJ Open**, [s. l.], v. 8, n. 7, p. 1–9, 2018.

WRIGHT, Patrick M.; MCMAHAN, Gary C. Exploring human capital: Putting “human” back into strategic human resource management. **Human Resource Management Journal**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 93–104, 2011.

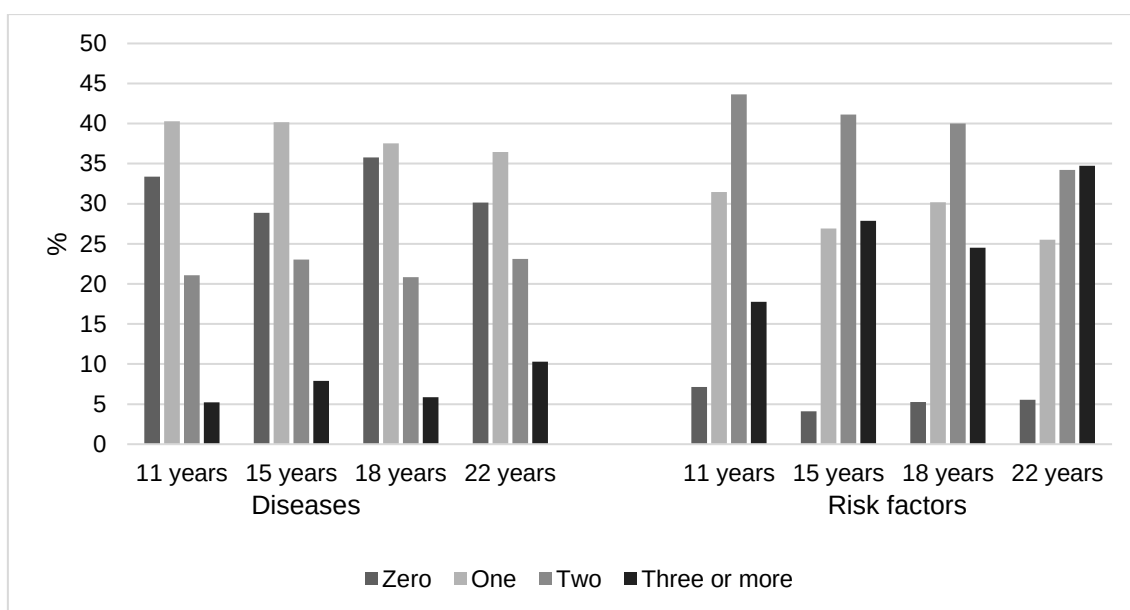
Supplementary material



*Percentage relative to the total of the original cohort

**Percentage relative to the total of cohort members followed in the respective year.

Supplementary Figure 1. Flowchart of the number of individuals excluded at each follow-up age. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.



Supplementary Figure 2. Prevalence of exposures (number of morbidities and risk factors) for each follow-up among the 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil (n=2,441).

Supplementary Table 1. Description of the morbidities and risk factors evaluated by follow-up age. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

<u>Morbidities:</u> • Allergies: ○ 11, 15, and 22 years: <i>Allergic rhinitis</i> self-report medical diagnosis OR <i>Skin allergy or eczema</i> self-report medical diagnosis. ○ 18 years: <i>Allergic rhinitis</i> self-report medical diagnosis. • Respiratory problems: ○ 11, 15, 18, and 22 years: <i>Asthma or bronchitis</i> self-report medical diagnosis OR <i>wheezing</i> self-report. • Hypertension: ○ 11 and 15 years: <i>Systolic pressure</i> ≥ 120 mmHg [1] (objectively measured) AND <i>Diastolic pressure</i> ≥ 80 mmHg [1] (objectively measured). ○ 18 and 22 years: Self-report medical diagnosis OR <i>Systolic pressure</i> ≥ 140 mmHg [2] (objectively measured) OR <i>Diastolic pressure</i> ≥ 90 mmHg [2] (objectively measured). • Vision problem: ○ 11, 15, 18 and 22 years: Self-report medical diagnosis. • Attention deficit hyperactivity disorder: ○ 11 and 15 years: Strengths and Difficulties Questionnaire. ○ 18 and 22 years: Mini International Neuropsychiatric Interview. <u>Risk Factors:</u> • Alcohol consumption: ○ 11 and 15 years: Self-report drinking at least one dose in the last 30 days [3]. ○ 18 and 22 years: Alcohol Use Disorders Identification Test ≥ 8 points [4]. • Overweight: ○ 11 and 15 years: Collected weight and height with a z-score greater than 1[5]. ○ 18 and 22 years: Collected weight and height with BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$[6] (objectively measured) • Illicit drug use: ○ 11 years: Self-report drug use at least once in life. ○ 15 years: Self-report drug use at least once in the last month. ○ 18 and 22 years: Self-report drug use “once in a while” OR “only on weekends” OR “use it every day, or almost every day”. • Physical inactivity: ○ 11 and 15 years: Self-report performing $< 60\text{min/day}$ from a list of leisure-time physical activities. ○ 18 years: International Physical Activity Questionnaire $< 150\text{min/week}$ [7]. ○ 22 years: Self-report performing $< 150\text{min/week}$ from a list of leisure-time physical activities [7]. • Sedentary behaviour:

- **11, 15, 18 and 22 years:** Self-report ≥ 3 h/day in the sum of the component's television time **AND** video-game time **AND** computer time [8].
- **Smoking:**
 - **11 and 15 years:** Self-report smoke ≥ 1 cigarette in the last 30 days [9].
 - **18 and 22 years:** Self-report smoke ≥ 1 cigarette per day in the last seven days.

- 1 Rinaldi AEM, Nogueira PCK, Riyuzo MC, *et al.* Prevalência de pressão arterial elevada em crianças e adolescentes do ensino fundamental. **Rev Paul Pediatr** 2012;30:79–86. doi:10.1590/S0103-05822012000100012
- 2 Malachias MVB, Plavnik FL, Machado CA, *et al.* 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - **Concept, Epidemiology and Primary Prevention**. scielo 2016. doi:10.5935/abc.20160152
- 3 Dumith SC, Muniz LC, Tassitano RM, *et al.* Clustering of risk factors for chronic diseases among adolescents from Southern Brazil. **Prev Med (Baltim)** 2012;54:393–6. doi:10.1016/j.ypmed.2012.03.014
- 4 Lima CT, Freire ACC, Silva APB, *et al.* Concurrent and construct validity of the audit in an urban brazilian sample. **Alcohol** 2005;40:584–9. doi:10.1093/alcalc/agh202
- 5 WHO. Growth reference 5-19 years. 2007. https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/ (accessed 22 Oct 2020).
- 6 WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000. https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
- 7 WHO. Global recommendations on physical activity for health. 2010. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/>
- 8 Khan A, Uddin R, Lee E, *et al.* Sitting time among adolescents across 26 Asia–Pacific countries: a population-based study. **Int J Public Health** 2019;64:1129–38. doi:10.1007/s00038-019-01282-5
- 9 Xi B, Liang Y, Liu Y, *et al.* Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries. **Lancet Glob Heal** 2016;4:e795-805. doi:10.1016/S2214-109X(16)30187-5

Supplementary Table 2. Correlation among number of health risk factors and number of morbidities with human capital. The 1993 Pelotas Birth Cohort (n=2441).

	Health risk factors	Morbidities
Executive Function Backward		
11-Years	0.0898	0.0161
15-Years	0.0515	-0.0411
18-Years	-0.0894	0.0445
22-Years	-0.0745	0.0687
Executive Function total		
11-Years	0.0793	0.0096
15-Years	0.0486	-0.0440
18-Years	-0.0644	0.0380
22-Years	-0.0596	0.0706
Incomplete Education		
11-Years	-0.0846	-0.0025
15-Years	-0.1066	0.0534
18-Years	0.1080	-0.1026
22-Years	0.1411	-0.1737
Executive Function Forward		
11-Years	0.0518	0.0016
15-Years	0.0349	-0.0365
18-Years	-0.0275	0.0236
22-Years	-0.0327	0.0562
Intelligence Quotient		
11-Years	0.1190	-0.0088
15-Years	0.0930	-0.0688
18-Years	-0.1007	0.0846
22-Years	-0.0960	0.1222
Years of schooling		
11-Years	0.1315	0.0079
15-Years	0.0998	-0.0726
18-Years	-0.1488	0.1168
22-Years	-0.2053	0.1388

Supplementary Table 3. Sample characterization for each trajectory group of diseases and risk factors. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil (n=2,441).

	Morbidities			p-value	Risk factors			p-value
	Consistently lower (n=455) %	Consistently intermediate (n=1269) %	Slightly and consistent increase (n=717) %		Consistently lower (n=693) %	Consistently intermediate (n=1441) %	Fast and consistent increase (n=307) %	
Sex				0.957				<0.001
Female	52.8	52.1	51.9		44.9	56.4	48.9	
Skin color / ethnicity				0.906				0.668
White	64.8	63.9	65.4		65.5	64.6	61.9	
Black	12.8	15.1	14.0		13.4	14.5	15.3	
Brown	18.9	17.3	17.2		16.6	17.7	19.2	
Yellow / Indigenous	3.5	3.7	3.5		4.5	3.2	3.6	
Wealth index (quintiles)				0.618				0.599
1 st quintile	18.1	18.4	16.2		16.3	17.7	20.5	
2 nd quintile	20.0	20.6	18.2		20.8	19.2	21.5	
3 rd quintile	18.3	20.7	21.4		21.2	20.5	18.2	
4 th quintile	22.7	19.2	21.9		20.8	21.3	17.3	
5 th quintile	20.9	21.1	21.8		20.8	21.3	22.5	
Mother skin color/ethnicity				0.411				0.927
White	77.4	75.8	79.4		77.6	77.0	76.9	
Black	17.8	19.6	16.0		17.5	18.3	19.2	
Others	4.8	4.7	4.6		4.9	4.7	3.9	
Mother schooling				0.063				0.418
Illiterate to 4 years	24.6	24.9	21.4		24.7	22.9	26.1	
From 5 to 8 years	50.1	48.2	46.0		49.6	47.1	47.6	

From 9 to 11 years	17.6	19.5	22.2	17.6	21.4	18.2
12 years or more	7.7	7.5	10.5	8.1	8.6	8.1

Supplementary Table 4. Posterior probability of formation of groups and parameters of trajectory models.

	BIC	AIC	n	Mean	Std.Dev.	Min	Max
Morbidities	-13227.54	-13184.42					
Consistently lower			455	0.82	0.126	0.645	0.972
Consistently Intermediate			1269	0.82	0.114	0.541	0.964
Slightly and consistent increase			717	0.84	0.144	0.502	0.999
Risk factors	-13926.05	-13886.53					
Consistently lower			693	0.729	0.153	0.501	0.994
Consistently intermediate			1441	0.746	0.122	0.438	0.964
Fast and consistent increase			307	0.794	0.172	0.429	0.999

BIC: Bayesian information criterion; AIC: Akaike information criterion

VI. Nota para imprensa

Múltiplos fatores de risco e doenças, qual sua relação com capital humano entre adolescentes e jovens adultos?

Considerando diversos fatores de risco à saúde e doenças durante adolescência e início da vida adulta, o aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, Pedro Augusto Crespo investigou o padrão de ocorrência destes e seus impactos negativos em idade adulta. A tese foi supervisionada pelos professores Fernando C. Wehrmeister e Bruno Nunes,

A partir deste estudo com todos os nascidos no ano de 1993 em Pelotas foram desenvolvidas três pesquisas. A primeira delas buscou identificar como que diversos fatores de risco e doenças acontecem ao mesmo tempo. De maneira alarmante, cerca de 70% dos jovens apresentaram pelo menos dois fatores de risco ao mesmo tempo em todas as idades avaliadas. Ainda, foi observado que um em cada três adultos jovens apresentavam duas doenças e dois fatores de risco ao mesmo tempo. “Já no início da vida adulta, apesar de parecerem saudáveis, nossos jovens estão muito expostos a doenças e fatores de risco que podem causar diversos malefícios em sua vida”. A segunda pesquisa buscou descobrir quais fatores de risco e doenças andam lado a lado. Uma tríade de tabagismo, consumo de álcool e uso de drogas ilícitas acontece cedo e vai ficando mais forte ao longo dos anos. Há ainda uma diferença entre homens e mulheres: os conjuntos de fatores de risco e doenças ocorrem mais cedo nos homens. “A gente conseguiu observar que conforme o tempo passa, mais forte e mais doenças e fatores de risco começam a andar lado a lado. Nosso medo são as consequências que estes jovens irão enfrentar quando forem idosos, por exemplo”. Por fim, o terceiro estudo buscou avaliar como que o acúmulo de fatores de risco e de múltiplas doenças ao longo da vida impactam no quociente de inteligência e escolaridade. O rápido acúmulo de fatores de risco e de doenças diminui a chance do jovem de ter completado o ensino médio aos 22 anos.

Com este trabalho a gente concluiu que apesar de ser uma população jovem (11 até 22 anos), ela está muito exposta a muitos fatores de risco e diversas doenças, e que elas estão impactando negativamente na vida do indivíduo. Desde os 11 anos já começam a se criar conexões fortes entre as doenças e fatores de risco, e isso com o passar do tempo tende ficar cada vez mais forte. Em outras palavras, estamos constatando um severo agravamento da saúde dos nossos jovens. Por sua maioria

ainda estar em idade escolar ou até mesmo na universidade, trata-se de uma população relativamente simples de se intervir. Incentivo na manutenção de hábitos saudáveis como a atividade física, e redução dos maus comportamentos como o consumo de substâncias, em especial do tabaco, devem ser o carro chefe das políticas públicas nessa idade. Nosso alerta é de que políticas públicas devem ser estabelecidas e direcionadas a fim de evitar consequências mais severas a saúde dos nossos jovens.

VII. Conclusão

Conclusão

Estudos do tipo coorte de nascimentos, permitem acompanhar os indivíduos ao longo do tempo. Diversas características podem ser avaliadas, incluindo fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis e morbidades. No caso da Coorte de 1993, aos 22 anos mais de 3800 jovens adultos participaram desta pesquisa. Um novo acompanhamento está previsto para 2023 (aos 30 anos).

A presente tese teve como objetivo avaliar o impacto da simultaneidade de fatores de risco à saúde e da multimorbidade no capital humano entre os membros da Coorte de Nascimento de Pelotas de 1993. No primeiro momento foi identificado a ocorrência de cada fator de risco e cada morbidade avaliada. Foi observado que o fator de risco à saúde mais prevalente no início da adolescência foi o comportamento sedentário e a doença mais prevalente foi o conjunto de alergias. A simultaneidade de fatores de risco atinge cerca de 70% dos membros da Coorte, independentemente da idade, já a multimorbidade aumenta conforme a idade, superando os 40% aos 22 anos de idade. A ocorrência observada é similar àquela encontrada em populações mais velhas e a coocorrência dos dois desfechos atinge mais de um terço da amostra aos 22 anos. Apesar de ser uma análise com caráter mais transversal, a utilização de um banco de dados longitudinal (Coorte de Pelotas de 1993) permite avaliar a progressão da carga de fatores de risco e doenças no mesmo indivíduo ao longo do tempo. Foi observado que os jovens possuem, cada vez mais, múltiplos fatores de risco e multimorbidade, evidenciando o crescimento destes dois desfechos com o avanço da idade.

A seguir foi avaliada a coocorrência de fatores de risco à saúde e doenças (um para cada ano avaliado, estratificados por sexo), através de uma análise de redes. Foi constatado que alguns conjuntos de variáveis se estabelecem já aos 11 anos e se perpetuam até os 22 anos. Foi observado também que, ao longo do tempo, as correlações entre variáveis são mais numerosas e mais fortes. Avaliar em conjunto fatores de risco à saúde e doenças pode auxiliar e facilitar a tomada de decisão em ações em saúde e melhorar a qualidade do atendimento centrado no paciente, uma vez que se identifica variáveis chave no processo saúde-doença. Neste caso, foi

observado a importância do tabagismo nas redes, ou seja, ainda são necessárias mais intervenções em termos de saúde pública para minimizar o consumo desta substância, e por consequência, reduzir outros maus hábitos e até mesmo a ocorrência de doenças.

Por fim, foi investigado, de forma longitudinal, a associação entre trajetórias de número de fatores de risco e de doenças com o capital humano. Foi encontrado que os grupos com crescimento de fatores de risco foram aqueles que apresentaram piores resultados em termos de capital humano, apesar de algumas diferenças não apresentarem evidência para rejeição da hipótese nula dos testes estatísticos. Desta forma, intervenções para reduzir a ocorrência e o rápido acúmulo de fatores de risco são necessários para evitar danos no capital humano do indivíduo (neste caso escolaridade), e em última instância desfechos mais severos em suas vidas.

Com relação as hipóteses propostas, foi observado uma realidade muito diferente da apontada pela literatura. Em termos de multimorbidade, foi encontrada uma prevalência aproximadamente quatro vezes maior do que outros estudos. É importante destacar que a prevalência de multimorbidade está intimamente ligada ao número de condições avaliadas. Era esperado que cerca de 80% dos jovens apresentassem ao menos um fator de risco, mas observamos que mais de 70% apresentavam dois ou mais. É possível que se houvéssimos avaliado outros fatores de risco já estabelecidos na literatura como consumo inadequado de frutas, verduras e legumes, possivelmente, mais de 80% apresentariam pelo menos dois fatores de risco. Apesar de não ter sido avaliada a ocorrência de duplas e trios de condições de saúde, algumas correlações foram observadas durante a adolescência, como por exemplo: a) sobrepeso + hipertensão; b) consumo abusivo de álcool + tabagismo + uso de drogas ilícitas; c) problemas mentais comuns + outros problemas mentais; d) alergias + problemas respiratórios. Por fim, foi confirmada a hipótese de que o acúmulo de fatores de risco à saúde e de multimorbidade estaria associado a pior capital humano.

Destaca-se a importância de seguir investigando novas combinações de fatores de risco à saúde e morbidades, uma vez que estas são pautas voláteis em termos de padronização. Essa dificuldade de padronização entre formas de mensuração, operacionalização e análise, torna a comparabilidade entre estudos uma forte limitação da área. Desta forma, cada nova variável avaliada significa um novo universo

de possibilidades em termos de problemas futuros. Pensando em termos de saúde pública, quanto mais possibilidades forem investigadas melhor será o entendimento dos agravos enfrentados. Com os resultados da presente tese, apontamos o tabagismo ainda parece ser o fator de risco mais importante para receber intervenções, apesar de todo o progresso que o país teve na redução da prevalência de fumantes. Contudo, destacamos que este é um resultado baseado em um universo restrito de oito doenças e sete fatores de risco.

A amostra estudada encontra-se em uma idade com significativas mudanças biológicas, sociais e comportamentais, caracterizando um momento oportuno para intervenções em saúde. Trata-se de um período em que todos os jovens estão dentro de um ambiente educacional. Por conta disso, é importante que o setor saúde e o setor educação unam esforços para intervir na vida dos jovens.