



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**NÍVEL SOCIOECONÔMICO AO LONGO DA VIDA, ADIPOSIDADE E
MARCADORES METABÓLICOS EM ADULTOS JOVENS**

Luna Strieder Vieira

Pelotas, 2019

LUNA STRIEDER VIEIRA

**NÍVEL SOCIOECONÔMICO AO LONGO DA VIDA, ADIPOSIDADE E
MARCADORES METABÓLICOS EM ADULTOS JOVENS**

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

Orientadora: Dra. Maria Cecília Assunção

Coorientadores: Dra. Juliana Vaz e Dr. Fernando Wehrmeister

Pelotas, RS

2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

V657n Vieira, Luna Strieder

Nível socioeconômico ao longo da vida, adiposidade e marcadores metabólicos em adultos jovens / Luna Strieder Vieira ; Maria Cecília Formoso Assunção, orientadora ; Juliana Vaz, Fernando César Wehrmeister, coorientadores.

— Pelotas, 2019.

234 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

1. Epidemiologia. 2. Nível socioeconômico. 3. Lipoproteínas HDL. 4. Lipoproteínas LDL. 5. Adiposidade. I. Assunção, Maria Cecília Formoso, orient. II. Vaz, Juliana, coorient. III. Wehrmeister, Fernando César, coorient. IV. Título.

CDD : 614.4

Banca examinadora:

Profa. Dra. Maria Cecília Assunção (orientadora)

Universidade Federal de Pelotas

Profa. Dra. Juliana Vaz (coorientadora)

Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Fernando Wehrmeister (coorientador)

Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (examinador interno)

Universidade Federal de Pelotas

Profa. Dra. Elaine Tomasi (examinador interno)

Universidade Federal de Pelotas

Profa. Dra. Silvana Orlandi (examinador externo)

Universidade Federal de Pelotas

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos não poderiam começar por outra pessoa, minha orientadora querida, Cecília, para quem não há agradecimentos que cheguem. Já a admirava e respeitava desde a graduação, pelo exemplo de profissional, mas foi a partir do mestrado, quando começamos a trabalhar juntas, que tive a oportunidade de conhecer o outro lado, uma pessoa que valoriza todas as pessoas que trabalham com ela, que é afetiva e acolhedora. Foi uma sorte ter ela como orientadora, sempre me encorajando e passando muita confiança. Sentirei saudade das nossas orientações, sempre repletas de muito carinho, apoio e incentivo, lembrarei delas com muito amor. Cecília, serei eternamente agradecida por tudo que fizeste por mim ao longo desses seis anos.

As colegas/ amigas que o doutorado me presenteou, Ana Paula, Isabel e Simone, que foram meu suporte emocional e acadêmico. Nosso grupo de *whatsapp* esclareceu muitas dúvidas de estatística. Eram somente elas que entendiam as frustrações e alegrias que o doutorado proporcionava. Paulinha não há palavras para expressar minha gratidão por todo o apoio com as análises finais. Muito obrigada, gurias!

À toda coorte de 1993, incluindo todos os funcionários, que deram seu máximo para que o trabalho de campo fosse um sucesso, a professora Ana Menezes que liderou com maestria o acompanhamento dos 22 anos e a professora Helen, sempre muito dedicada e competente. Não posso deixar de agradecer as colegas que foram minhas parceiras de trabalho de campo: Andrea, Ana Paula, Isabel e Paula, cada uma com uma personalidade diferente, mas que souberam e quiseram se adaptar e aprender para que o trabalho de campo ocorresse de maneira mais leve.

Meus agradecimentos aos professores responsáveis por revisar e avaliar o meu projeto de pesquisa, a Silvana e o Bernardo, que com preocupação, cuidado e críticas muito construtivas ajudaram a aperfeiçoar o projeto inicial. Entre as sugestões da banca do projeto havia uma que me preocupou, estudar o nível socioeconômico ao longo da vida aplicando uma metodologia até então desconhecida por mim e nesse processo de busca de conhecimento fui apresentada para o prof. Felipe Garcia, que sempre muito solícito me ajudou e foi extremamente importante para a conclusão do meu doutorado.

Aos meus coorientadores, Juliana e Fernando, obrigada por toda a ajuda. Sempre pude contar com vocês quando precisei e sou muito grata por isso.

Por último, agradeço à minha família, eles são minha base. Meus pais e irmãos que sempre apoiaram todas as minhas decisões e foram um grande suporte durante o doutorado, sempre pude contar com eles para tudo na minha vida; e, meus amores, Giordano e Augusto, que foram um alento nos momentos mais difíceis. Giordano, obrigada pela compreensão e companheirismo no dia-a-dia para que eu pudesse finalizar a tese e, principalmente, por suprir a atenção que, muitas vezes, eu não pude dar para o Augusto.

RESUMO

VIEIRA, Luna Strieder. **Nível socioeconômico ao longo da vida, adiposidade e marcadores metabólicos em adultos jovens**. Tese (Doutorado em Epidemiologia). Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas, 2019.

O Brasil é um país extremamente desigual economicamente, tendo sido considerado, no ano de 2015, o décimo país mais desigual do mundo. Com poucas exceções, a ocorrência das mais diversas doenças e problemas de saúde se agrava entre os grupos sociais que estejam vivendo em situações socialmente desfavoráveis, ou seja, entre os mais pobres, entre grupos étnicos minoritários ou grupos que sofrem qualquer tipo de discriminação. Não por acaso, os países pobres apresentam condições de saúde sempre piores quando comparadas aos que são ricos. Há evidências de que tanto as condições socioeconômicas adversas no início da vida quanto na vida adulta podem levar ao maior acúmulo de tecido adiposo e alterar estado inflamatório. Entretanto, a sua relação com a forma subclínica da doença, que é importante em termos de prevenção, é pouco investigada. Portanto, com o objetivo de explicar a relação entre o nível socioeconômico e a adiposidade e os marcadores metabólicos (HDL e LDL) em adultos jovens pertencentes à coorte de 1993 de Pelotas, foi considerada a natureza cumulativa e dinâmica do nível socioeconômico, avaliando os seus efeitos ao longo da vida através de três hipóteses decorrentes de abordagens conceituais, as hipóteses de acumulação, de período crítico e de mobilidade social. Além disso, a presente tese objetivou investigar a mediação da adiposidade na associação entre o nível socioeconômico ao longo da vida e marcadores metabólicos na vida adulta.

Palavras-chave: nível socioeconômico; curso de vida; adiposidade; lipoproteínas HDL; lipoproteínas LDL.

ABSTRACT

VIEIRA, Luna Strieder. **Socioeconomic status throughout life, adiposity and metabolic markers in young adults.** Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas, 2019.

Brazil is economically unequal country and considered the tenth most unequal country in the world in the year 2015. With few exceptions, the occurrence of various diseases and health problems is aggravated among social groups that are living in socially disadvantaged situations, i.e., among the poorest, the ethnic minority groups or groups that suffer discrimination. The poorest countries have worse health conditions when compared to the richest ones. There is evidence that both adverse socioeconomic conditions early in life and in adult life may lead to increased accumulation of adipose tissue and alter inflammatory status. However, the relationship between the socioeconomic status and the subclinical form of chronic diseases, which is essential in terms of prevention, is poorly investigated. In order to assess the relationship between socioeconomic status and adiposity and metabolic markers (HDL and LDL) in young adults belonging to the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort, we tested three hypotheses of cumulative and dynamic nature of socioeconomic status (accumulation, critical period and social mobility) throughout life. The present thesis also investigates the mediation of adiposity in the association between socioeconomic status throughout life and metabolic markers in adult life.

Keywords: socioeconomic status; life course; adiposity; Lipoproteins, HDL; Lipoproteins, LDL.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABRASCO:	Brazilian Association of Collective Health
ACT:	Asthma control test
ALSPAC:	Avon Longitudinal Study of Parents and Children
ANOVA:	Analysis of variance
ASEBA:	Achenbach System of Empirically Based Assessment
AUDIT:	Alcohol Use Disorders Identification Test
BMI:	Body Mass Index
BOD POD:	Pletismografia por deslocamento de ar
CAPES:	Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel
CBCL:	Child Behaviour Checklist
CESD:	Center for Epidemiological Studies Depression
CI:	Confidence interval
CID-10:	Classificação Internacional de Doenças versão 10
CNPq:	National Council for Scientific and Technological Development
CPE:	Centro de Pesquisas Epidemiológicas
CPF:	Cadastro de Pessoa Física
CQ:	Controle de qualidade
CT	Colesterol total
CV:	Coefficiente de Variação
DLCO:	Difusão pulmonar de monóxido de carbono
DNA:	Ácido desoxirribonucleico
DP:	Desvio padrão
DSM:	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DXA:	Absorciometria de Dupla Energia de Raios-X
ESS:	Epworth Sleepiness Scale
FAPERGS:	Foundation for the Support of Scientific Research of the State of Rio Grande do Sul
FERBT:	Facial Expression Recognition Brazilian Task
GRADE:	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HDL:	Lipoproteína de Alta Densidade
IDL:	Lipoproteína de Média Densidade

IMC:	Índice de Massa Corporal
IMG:	Índice de Massa Gorda
LDL:	Lipoproteína de Baixa Densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MD:	Mean difference
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH:	Medical Subject Headings
MINI:	Mini International Neuropsychiatric Interview
MG:	Massa gorda
MLG:	Massa Livre de Gordura
NOS:	Newcastle-Ottawa Scale
NSE:	Nível Socioeconômico
OMS:	Organização Mundial de Saúde
OR:	Odds Ratio
PCR:	Proteína C-reativa
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRONEX:	Program of Support for Excellence Centers
PROSPERO:	International Prospective Register of Systematic Reviews
PSQI:	Pittsburgh Sleep Quality Index
QFA:	Questionário de Frequência Alimentar
QG:	Quartel general
QI:	Quociente de inteligência
RG:	Cédula de identidade
RR:	Relative Risk
SD:	Standard deviation
SES:	socioeconomic status
SRQ:	Self Report Questionnaire
TCLE:	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG:	Triglicerídeos
VLDL:	Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade
VOP:	Velocidade de onda de pulso
WAIS:	Escala de Inteligência Wechsler para Adulto
WHO:	World Health Organization

WISC: Escala de Inteligência Wechsler para crianças

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
PROJETO	12
MODIFICAÇÕES	70
RELATÓRIO	73
ARTIGOS	152
Artigo 1	153
Artigo 2	183
Artigo 3	204
CONCLUSÕES GERAIS	229
NOTA À IMPRENSA	231
ANEXOS	233

APRESENTAÇÃO

Esta tese foi elaborada conforme as normas regimentais do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). O volume é composto de sete seções:

- I. Projeto de Pesquisa: projeto aprovado pela banca examinadora em julho de 2017.
- II. Modificações do projeto: relata todas as mudanças realizadas após a qualificação do projeto.
- III. Relatório do trabalho de campo: contém a descrição da experiência de trabalho de campo no acompanhamento dos 22 anos da coorte de 93 e no acompanhamento da segunda geração (com filhos dos integrantes) dessa coorte, realizado entre outubro de 2015 e dezembro de 2016, contemplando as ações de planejamento e execução da coleta de dados.
- IV. Artigos: estão apresentados os três artigos desenvolvidos ao longo do período de doutoramento. O primeiro artigo "*Socioeconomic status throughout life and body mass index: a systematic review and meta-analysis*" está aceito para publicação na revista Cadernos de Saúde Pública (Anexo 1). O segundo artigo "*Life Course models of socioeconomic status and body mass index: The 1993 birth cohort*" está submetido à revista *Social Science & Medicine*. O terceiro artigo: "Nível socioeconômico ao longo da vida e HDL e LDL em adultos jovens: um estudo longitudinal de 22 anos" após as considerações da banca será traduzido para o inglês e submetido para a revista *International Journal for Equity in Health*. Os artigos foram formatados de acordo com as normas de cada revista.
- V. Conclusões gerais
- VI. Nota à imprensa, contendo a síntese dos resultados obtidos nesta Tese, elaborado para a divulgação à imprensa local e à comunidade não científica.
- VII. Anexos: está anexado o comprovante de aceite do artigo.

I PROJETO DE PESQUISA

Projeto de pesquisa apresentado em 27 de março de 2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



**NÍVEL SOCIOECONÔMICO AO LONGO DA VIDA, GORDURA CORPORAL E
MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS EM ADULTOS JOVENS**

Projeto de Pesquisa

Doutoranda: Luna Strieder Vieira

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Cecília Formoso Assunção

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Juliana Vaz

Coorientador: Prof. Dr. Fernando César Wehrmeister

Pelotas - RS

2017

RESUMO

As desigualdades sociais são alvos de diversos estudos epidemiológicos que buscam entender como a situação socioeconômica interfere no processo saúde - doença. Há evidências de que o nível socioeconômico ao longo da vida influencia o desenvolvimento de diversas doenças, entre elas a obesidade¹. Estudos mostram que as condições socioeconômicas adversas no início da vida ou na vida adulta podem levar ao maior acúmulo de tecido adiposo e alterar o estado inflamatório e metabólico de um indivíduo². Para explicar o efeito do nível socioeconômico ao longo da vida no risco de adoecer, três hipóteses tem sido propostas: de acumulação de risco, de período crítico e de mobilidade social^{3,4}. A primeira pressupõe que a acumulação do baixo nível socioeconômico ao longo da vida aumenta o risco do desfecho; a segunda admite que a exposição em um único período da vida determina o desfecho; e, a terceira, assume que é a mudança de posição socioeconômica ao longo da vida que explica o desfecho^{3,4}. Assim sendo, o presente estudo pretende avaliar o efeito do nível socioeconômico ao longo da vida sobre a gordura corporal e os marcadores metabólicos e inflamatórios aos 22 anos de idade, considerando as hipóteses de acumulação de risco, período crítico e de mobilidade social.

TÍTULO DOS ARTIGOS DA TESE

- 1- Nível socioeconômico ao longo da vida e índice de massa corporal: uma revisão sistemática
- 2- Nível socioeconômico ao longo da vida e gordura corporal aos 22 anos: coorte de nascimentos de 1993, Pelotas-RS (artigo original)
- 3- Nível socioeconômico ao longo da vida e marcadores metabólicos e inflamatórios aos 22 anos: coorte de nascimento de 1993, Pelotas-RS (artigo original)

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

CV	Coefficiente de Variação
DXA	Absorciometria de Dupla Energia de Raios-X
GC	Gordura Corporal
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IDL	Lipoproteína de Média Densidade
IMC	Índice de Massa Corporal
IMG	Índice de Massa Gorda
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MeSH	Medical Subject Headings
MG	Massa gorda
MLG	Massa Livre de Gordura
NSE	Nível Socioeconômico
PCR	Proteína C-reativa
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
TG	Triglicerídeos
VLDL	Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Principais acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993 na cidade de pelotas/rs.....	48
Figura 2: Avaliação da massa mineral óssea do corpo inteiro.	49
Figura 3: Regiões de interesse para a composição corporal regional.....	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Resultados da busca por trabalhos científicos na base de dados PubMed.....	31
Quadro 2. Estudos que avaliaram a relação entre mobilidade social e gordura corporal ou marcadores metabólicos e inflamatórios.....	32
Quadro 3. Cronograma.....	62

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 MARCO TEÓRICO	24
2.1 Composição corporal humana	24
2.2 Gordura corporal	25
2.3 Biomarcadores	27
3 REVISÃO DA LITERATURA	30
3.1 Nível socioeconômico ao longo da vida e gordura corporal	39
3.2 Nível socioeconômico ao longo da vida e marcadores metabólicos e inflamatórios	39
4 JUSTIFICATIVA	43
5 OBJETIVOS	45
5.1 Objetivo geral	45
5.2 Objetivos específicos	45
6 HIPÓTESES	46
7 MÉTODOS	47
7.1 Delineamento	47
7.2 Breve histórico da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas/RS	47
7.3 População alvo do estudo	48
7.4 Critérios de inclusão	48
7.5 Critérios de exclusão	48
7.6 Instrumentos	49
7.6.1 Instrumento para a coleta dos desfechos	49
7.6.2 Instrumento para a coleta da exposição	50
7.7 Operacionalização das variáveis	51
7.7.1 Variáveis dependentes - artigos analíticos	51
7.7.2 Variáveis independentes - artigos analíticos	52
7.7.3 Potenciais mediadores e/ou fatores de confusão	52
7.8 Cálculo do poder estatístico	53
7.9 Seleção e treinamento de entrevistadores	53
7.10 Trabalho de campo	53
7.10.1 Logística do acompanhamento dos 22 anos da coorte de 1993	53

7.11 Estudo pré-piloto e piloto	54
8 SUPERVISÃO E CONTROLE DE QUALIDADE	56
9 PROCESSAMENTO DOS DADOS	57
10 ANÁLISE DOS DADOS	58
11 ASPÉCTOS ÉTICOS	61
12 CRONOGRAMA	62
13 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS	63
14 FINANCIAMENTO	64
15 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

1 INTRODUÇÃO

Os efeitos dos aspectos socioeconômicos sobre a saúde têm sido estudados ao longo de décadas⁵⁻¹¹. A literatura mostra que há uma contribuição do nível socioeconômico ao longo da vida no desenvolvimento de diversas doenças, entre elas a obesidade¹, definida pela Organização Mundial da Saúde como um acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo que representa um risco para a saúde¹².

Reconhecida como uma doença inflamatória, a obesidade leva a alterações das funções metabólicas e endócrinas do tecido adiposo, como o aumento da síntese de adipocinas com efeito pró-inflamatório (angiotensinogênio, fator de necrose tumoral, interleucina 6, leptina e outras) e redução de adipocinas com propriedades anti-inflamatórias, como a adiponectina^{2, 13, 14}.

Há evidências de que tanto as condições socioeconômicas adversas no início da vida quanto na vida adulta podem levar ao maior acúmulo de tecido adiposo e alterar estado inflamatório². Entretanto, embora as condições socioeconômicas adversas estejam associadas com um risco maior de diversas doenças crônicas não transmissíveis, a sua relação com a forma subclínica da doença, que é importante em termos de prevenção de doenças, é pouco investigada, com exceção da proteína C-reativa. Estudos envolvendo biomarcadores como o fibrinogênio, a adiponectina, os triglicerídeos (TG), o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) que também estão implicados em processos patogênicos e, são amplamente utilizados como preditores de saúde cardiovascular e metabólica, são escassos¹⁵⁻²³.

Com o objetivo de compreender os diferentes processos em que as exposições ao longo da vida, como o nível socioeconômico (NSE), avaliado na maioria dos estudos pela renda, classe social, educação e classificação ocupacional, podem influenciar o risco de adoecer três hipóteses foram desenvolvidas, a hipótese de acumulação de risco, de período crítico e de mobilidade social³.

A primeira hipótese, de acumulação de risco, supõe que ambientes e/ou experiências durante a vida acumulam-se, com efeito dose-resposta, uma vez que o impacto sobre a saúde de um indivíduo aumentaria à medida que o número, a duração e a intensidade dessas exposições aumentassem, e influenciam o risco de adoecer na vida adulta. Além disso, este acúmulo de exposições pode causar danos em longo prazo, com efeito independente ou com

efeito de cluster, neste último a exposição adversa aumentaria a chance de outra exposição negativa acontecer, que, por sua vez, aumentaria o risco de adoecer no futuro⁴.

A segunda hipótese, de período crítico, pressupõe que há janelas de tempo nas quais a exposição pode causar efeitos irreversíveis na estrutura e funções dos órgãos e tecidos, que futuramente podem desencadear o processo de adoecimento. Fora dessas janelas, a exposição não tem efeito sob a doença. Esta hipótese remete a teoria de Barker e por isso também é conhecida como “modelo de programação biológica” ou “modelo de latência”. Segundo Barker, as exposições desfavoráveis em períodos críticos, como a gestação, afetariam de forma permanente e irreversível a saúde de um indivíduo⁴.

Uma versão expandida desta hipótese inclui a possibilidade do efeito de uma exposição durante um período crítico ser modificado por estressores fisiológicos ou psicológicos em outros períodos da vida (períodos sensíveis). Para investigar essa versão as análises precisam testar os efeitos de interação entre as exposições em períodos críticos e as exposições em outras janelas de tempo⁴.

A terceira hipótese é a de mobilidade social, que se define como um processo pelo qual um indivíduo, uma família ou um grupo, se movem ao longo da vida em relação ao nível socioeconômico. Esta hipótese pressupõe que mudanças de posição socioeconômica ao longo da vida podem afetar a saúde do adulto⁴.

A mobilidade social pode ser classificada em nula, quando não há alteração de nível socioeconômico, ascendente, quando o nível socioeconômico aumenta, ou descentente, quando o nível socioeconômico diminui²⁴. Além disso, o conceito de mobilidade social considera e integra tanto trajetórias intrageracionais como intergeracionais. A mobilidade intrageracional é avaliada em uma mesma geração, por exemplo, o NSE na infância e na vida adulta, e a mobilidade intergeracional é analisada em duas ou mais gerações, por exemplo, o nível socioeconômico do indivíduo em relação ao nível socioeconômico de seus pais^{8,25}.

Todas as hipóteses apresentadas são abordagens conceituais que tentam representar como o complexo processo de exposições ao longo da vida pode afetar a saúde do adulto. Uma abordagem que compare estatisticamente os modelos que representam cada uma dessas três hipóteses contra um modelo saturado, que considera todas as hipóteses possíveis conjuntamente, é mais adequada para a análise longitudinal de uma exposição ao longo da vida sobre determinado desfecho³.

O presente estudo pretende avaliar a relação entre os três modelos de exposição ao NSE ao longo da vida (acumulação de risco, período crítico e mobilidade social) em relação à gordura corporal e marcadores metabólicos e inflamatórios na vida adulta. Para tal utilizará dados do estudo “Coorte de nascimentos de 1993”, realizado em Pelotas, RS, Brasil.

2 MARCO TEÓRICO

A seguir serão descritos alguns fundamentos em relação aos principais tópicos do estudo.

2.1 Composição corporal humana

A avaliação da composição corporal tem sido utilizada para descrever deficiências ou excessos de determinados constituintes do corpo humano que estão relacionados com riscos para a saúde dos indivíduos²⁶.

Até o início do século 20, a avaliação da composição corporal era realizada através da dissecação de cadáveres, considerado até hoje o único método direto. Em 1942, Behnke e mais tarde, em 1963, Brozek, buscavam estabelecer métodos indiretos para determinar a composição corporal. Como resultados destes estudos pioneiros, há dois resultados ainda válidos: o estabelecimento da pesagem hidrostática como padrão-ouro para os outros métodos indiretos e a aceitação do modelo de dois compartimentos, constituído pela massa gorda (MG) e pela massa livre de gordura (MLG), como base para estudos de composição corporal^{27, 28}.

Também na década de 1940, foi descoberto que a distribuição corporal do tecido adiposo seria uma característica importante na relação entre a obesidade e outras doenças, uma vez que o acúmulo deste na parte inferior do corpo (ginecoide) seria menos prejudicial para a saúde do que o acúmulo na região central (androide), em termos do risco de diabetes, aterosclerose e outras doenças²⁹⁻³¹. Portanto, o tecido adiposo deixou de ser visto como um compartimento único e homogêneo³².

No modelo de três compartimentos, foi incluído a medição da água corporal total. E, no modelo de quatro compartimentos, foi incluída ainda, a medição do conteúdo mineral ósseo. Já os modelos multicompartimentais, apresentam cinco níveis de complexidade da composição corporal: atômico, molecular, celular, funcional (órgãos e tecidos) e corpo total³². A seguir estão descritos os componentes dos cinco níveis citados:

- Atômico: inclui elementos como oxigênio, carbono, hidrogênio e nitrogênio que compreendem mais de 95% da massa corporal, e, adicionados a cálcio, potássio, fósforo, enxofre, sódio, cloro e magnésio, compreendem 99,5% da massa corporal;
- Molecular: formado por cinco componentes principais, como a água, lipídeo, proteína, carboidrato e minerais ósseos e de tecidos moles.

- Celular: representa as células, o fluido extracelular e os sólidos extracelulares.
- Funcional: formado pelo tecido adiposo, músculo esquelético, osso, órgãos viscerais e cérebro.
- Corpo inteiro: inclui cabeça, tronco e membros.

Como os modelos multicompartimentais são considerados padrão-ouro para a avaliação da composição corporal, atualmente, as pesquisas têm utilizado este modelo para suas investigações^{32,33}.

2.2 Gordura corporal

Apesar da composição corporal englobar também a massa livre de gordura, neste projeto será abordado apenas aspectos relativos à massa gorda, que é um dos desfechos de interesse do estudo.

O tecido adiposo, é o principal reservatório energético do organismo e se divide em tecido adiposo branco e tecido adiposo marrom. O tecido adiposo marrom atua principalmente como termogênico, enquanto que o tecido adiposo branco têm funções mais abrangentes, atuando como isolante térmico, produtor de energia, além de sua função endócrina³⁴. No entanto, o excesso e a localização do tecido adiposo é um importante fator de risco para a saúde³⁴.

O depósito de gordura no tronco pode ser dividido entre a parte superior do corpo (androide ou central) e a parte inferior do corpo (ginoide ou periférica). O acúmulo de gordura androide, muitas vezes referido como a forma corporal de "maçã", está associado a um risco aumentado de doença cardiovascular, hipertensão, hiperlipidemia, resistência à insulina e diabetes tipo 2, enquanto o acúmulo de gordura ginoide, referido como forma corporal de "pêra", está associado a um risco menor de doenças metabólicas e cardiovasculares³⁵.

Há diversas maneiras de se avaliar a gordura corporal, sendo os métodos duplamente indiretos os mais utilizados. Entre eles, a antropometria se destaca, por ser um método simples e barato. Este método utiliza medidas lineares, de massa, de diâmetros, de perímetros e de dobras cutâneas e estas medidas, sozinhas ou combinadas, fornecem índices, tais como o IMC (índice de massa corporal) ou o percentual de gordura corporal (%GC), corrigidas ou não para a idade³⁶⁻³⁸.

O IMC, apesar de ser um indicador de excesso de peso que pode ser obtido de forma rápida e praticamente sem custo, é apenas um *proxy* da gordura corporal, uma vez que não

distingue massa gorda de massa livre de gordura e, portanto, é impróprio para o estudo da distribuição da gordura corporal³⁸. Medir dobras cutâneas para obtenção do %GC, também é uma alternativa simples e barata. Entretanto, pode ser inadequada para indivíduos com grandes quantidades de gordura corporal, devido à dificuldade para realizar a medida com acurácia, nestes indivíduos³⁹.

Outros métodos mais modernos e acurados, porém mais complexos e caros, têm sido utilizados para avaliar a gordura corporal, como o peso submerso, a pletismografia por deslocamento de ar, a absorciometria por dupla emissão de raios-x (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry – DXA), a tomografia computadorizada e a ressonância magnética³².

Abaixo estão descritos, resumidamente, os principais métodos indiretos utilizados pra avaliação da composição corporal, entre eles o método que será utilizado neste estudo, o DXA.

- Peso submerso: Calcula o volume corporal a partir do volume de água deslocado durante a submersão do indivíduo na água. Frequentemente, é considerado o método padrão-ouro para a avaliação da composição corporal³².
- Pletismografia por deslocamento de ar: Consiste em uma câmara hermeticamente fechada, na qual a relação pressão-volume é usada para estimar o volume do corpo com o indivíduo dentro da câmara em relação à câmara vazia⁴⁰.
- Tomografia computadorizada: Técnica que produz imagens altamente detalhadas e de corte transversal do corpo, consiste em um feixe de raios-X e uma série de detectores que transformam a radiação em um sinal elétrico que é convertido em imagem digital⁴¹.
- Ressonância magnética: Neste método, núcleos de determinados elementos quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas de rádio em determinada frequência, emitem rádio sinal, o qual pode ser captado por uma antena e transformado em imagem³².
- Ultrassonografia: Utiliza o eco gerado através de ondas ultrassônicas de alta frequência para visualizar, em tempo real, as estruturas internas do organismo.
- DXA: A medição da composição corporal pelo DXA assume o corpo em três componentes, que são distinguíveis por suas propriedades de atenuação do raio-X: osso, tecido adiposo e tecido livre de gordura²⁶.

Durante o exame o corpo é “dividido” em séries de pixels e, dentro de cada pixel, a atenuação do fóton é mensurada em duas diferentes energias, permitindo a estimativa da composição corporal a partir de medidas da atenuação da radiação do raio-X pixel-por-pixel sobre toda a superfície corporal⁴².

A possibilidade de se determinar não apenas a gordura total, mas também a gordura de algumas regiões do corpo, como dos braços, pernas, tronco, androide e ginóide, é uma das principais vantagens deste método. Além disso, é considerado um método seguro, com baixa radiação, e relativamente rápido, cerca de vinte minutos por avaliação. Entre as desvantagens do método destaca-se o custo, a falta de praticidade (o exame precisa ser realizado em uma clínica, devido a impossibilidade de transporte do equipamento) e a necessidade de um técnico treinado para operar o equipamento²⁶.

2.3 Biomarcadores

De acordo com a definição adotada pelo “Biomarkers Definitions Working Group”, um biomarcador, denominado também como marcador biológico, é uma “característica objetivamente mensurada e avaliada como um indicador de um processo biológico normal, um processo patogênico ou uma resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica”⁴³.

Os biomarcadores podem ser genes, proteínas ou outras moléculas, bem como características morfológicas, associadas a mecanismos fisiológicos ou biológicos. Podem ser utilizados para diversos propósitos, como definir um prognóstico e o risco de desenvolver uma doença, monitorar a resposta a um determinado tratamento, estabelecer novos alvos terapêuticos e elucidar processos fisiopatológicos⁴⁴.

Neste estudo serão avaliados biomarcadores metabólicos e inflamatórios. Os marcadores inflamatórios são proteínas de baixo peso molecular com funções metabólicas e endócrinas, que participam dos mecanismos de inflamação e da resposta imunológica do organismo com objetivo de garantir a homeostase^{45, 46}. Estes podem ser divididos em: citocinas pró e anti-inflamatórias; adipocinas; quimiocinas; marcadores de inflamação derivados de hepatócitos; marcadores de consequência da inflamação e enzimas^{2, 47}.

Marcadores metabólicos, como o perfil lipídico, sinalizam alterações metabólicas específicas que caracterizam o estado de saúde de um organismo ou a resposta a uma determinada intervenção⁴⁸.

Abaixo estão descritos os marcadores metabólicos e inflamatórios que serão utilizados como desfechos neste estudo.

Proteína C-reativa (PCR)

A PCR é um indicador não específico de inflamação sistêmica associada à resposta na fase aguda. É uma proteína sintetizada pelo fígado, adipócitos e tecido arterial e regulada por citocinas, predominantemente a interleucina 6, o fator de necrose tumoral e a interleucina 1⁴⁹. Sua concentração aumenta em resposta às infecções ativas e ao processo inflamatório agudo. Elevações modestas das concentrações séricas de PCR também são observadas em situações inflamatórias crônicas, como a aterosclerose. Na presença de risco de doenças vasculares periféricas suas concentrações triplicam, sendo, portanto, utilizada para prever eventos cardiovasculares⁴⁹.

Fibrinogênio

O fibrinogênio é uma proteína de fase aguda que faz parte do grupo de marcadores inflamatórios produzidos pelos hepatócitos. É considerado um importante marcador para acompanhar a evolução do processo inflamatório aterosclerótico, uma vez que atua na gênese do processo aterotrombótico por meio da regulação da adesão e proliferação celular, vasoconstrição no local da lesão endotelial, estimulação da agregação de plaquetas e viscosidade do sangue⁵⁰. Uma meta-análise realizada com estudos prospectivos, que incluíram indivíduos saudáveis, demonstrou associação direta e independente entre a concentração de fibrinogênio plasmático e o risco de eventos coronarianos, de mortalidade total e cardiovascular⁵¹.

Adiponectina

A adiponectina é uma adipocina, ou seja, é uma proteína sinalizadora secretada pelo tecido adiposo que está envolvida na resposta inflamatória e na regulação do balanço energético, desenvolvendo um papel anorexígeno e anti-inflamatório. Além disso, aumenta a sensibilidade à insulina e inibe a inflamação vascular^{52, 53}.

Ao contrário da maioria das proteínas secretadas pelos adipócitos, sua expressão diminui à medida que o tecido adiposo aumenta. Há evidências de que indivíduos com concentrações elevadas de adiponectina estão menos expostos ao desenvolvimento de diabetes tipo II, quando comparados àqueles com concentrações reduzidas⁵⁴. No entanto, a concentração plasmática reduzida de adiponectina está associada com maior risco de doenças cardiovasculares. Em indivíduos com redução na concentração sérica da adiponectina são observadas várias disfunções metabólicas, como diabetes, hipertensão, dislipidemia e aterosclerose⁵⁵.

Perfil lipídico

Entre os lipídeos biologicamente mais relevantes estão o colesterol e os triglicerídeos⁵⁶. O colesterol é precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D, além disso, atua na fluidez das membranas celulares e na ativação das enzimas localizadas nela⁵⁶. Os triglicerídeos constituem uma importante forma de armazenamento energético no organismo⁵⁶.

As lipoproteínas são responsáveis pelo transporte dos lipídeos na circulação linfática, sanguínea e no interstício e classificam-se em: quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), de densidade intermediária (IDL), de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDL)⁵⁶. A principal tarefa dos quilomícrons e das VLDL é transportar os triglicerídeos alimentares e os de síntese hepática. As LDL transportam o colesterol proveniente do fígado para os tecidos periféricos e as HDL são responsáveis pela remoção do colesterol de tecidos periféricos e de outras lipoproteínas e envio para fígado, denominado “transporte reverso de colesterol”⁵⁶.

A alteração da concentração sérica dos lipídeos, como colesterol total alto, triglicerídeos altos, HDL baixo e LDL alto, caracterizam a dislipidemia, considerada um dos principais determinantes da ocorrência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, dentre elas aterosclerose, infarto agudo do miocárdio, doença isquêmica do coração e acidente vascular cerebral⁵⁶.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura deste projeto teve como objetivo localizar estudos longitudinais que avaliaram a relação entre o NSE ao longo da vida e a gordura corporal, perfil lipídico, adiponectina, fibrinogênio e PCR. Foi realizada uma busca na base de dados Pubmed, utilizando diversas combinações de descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH) e palavras-chave, para a exposição e os desfechos, que estão apresentados no Quadro 1.

Foram incluídos na revisão artigos longitudinais com humanos, publicados até o mês de junho de 2017. Inicialmente foi realizada a leitura de todos os títulos obtidos nas buscas (n=1355). Após seleção dos títulos (n=47) e análise dos resumos (n=30), todos os artigos selecionados (n=12) foram recuperados e revisados. As referências bibliográficas citadas pelos artigos selecionados também foram revisadas e a partir destas foi incluído mais 1 artigo considerado relevante para esta revisão. Portanto, no total, foram selecionados 13 manuscritos para comporem a seção de revisão deste projeto de pesquisa, sendo assim distribuídos, conforme a associação estudada:

- Nível socioeconômico ao longo da vida e gordura corporal: 1 artigo (embora exista vasta literatura utilizando o IMC como *proxy* de gordura corporal, nesta revisão o objetivo foi encontrar artigos que houvessem utilizado métodos indiretos para avaliação da gordura corporal).
- Nível socioeconômico ao longo da vida e marcadores biológicos: 12 artigos.

Os artigos foram publicados entre os anos de 2006 e 2015. Dois artigos foram publicados em países de renda baixa ou média e onze em países de renda alta. Todos os artigos estão resumidamente apresentados no Quadro 2.

Quadro 1. Resultados da busca por trabalhos científicos na base de dados PubMed.

Descritores e Palavras-chave		Títulos encontrados	Títulos selecionados	Duplicatas	Resumos selecionados	Artigos selecionados
socio-economic position OR socioeconomic trajectories OR socioeconomic status changes OR socioeconomic position OR social mobility OR life course socioeconomic position OR accumulation of risk OR critical period OR life course models AND cohort studies AND	Biomarkers OR Cholesterol OR Lipoproteins, HDL OR Lipoproteins, LDL OR Fibrinogen OR Adiponectin OR CRP	1025	30	0	25	11
socio-economic position OR socioeconomic trajectories OR socioeconomic status changes OR socioeconomic position OR social mobility OR life course socioeconomic position OR accumulation of risk OR critical period OR life course models AND cohort studies AND	body fat distribution OR body composition OR adiposity	330	17	4	5	1
		1355	47	4	30	12

Quadro 2. Estudos que avaliaram a relação entre mobilidade social e gordura corporal ou marcadores metabólicos e inflamatórios.
(continua)

Autor Ano Local	População	Exposição e Desfecho	Ajuste	Mediadores	Hipótese	Principais resultados
Slopen ⁵⁷ 2015 Inglaterra	355 adultos com idade média de 42,2 anos	Exposição: escore de adversidade social, categorizado em baixa, média e alta adversidade social. Desfecho: PCR	Variáveis maternas (desordens psiquiátricas, desordens neurológicas, desordens cardiovasculares, desordens pulmonares, desordens metabólicas, idade materna no nascimento da criança), idade da criança no momento da entrevista, sexo e cor da pele.		Período crítico	Em modelos de regressão linear, independentes, a adversidade social, perinatal e infantil, foi associada com maior PCR na idade adulta. Quando foram analisadas juntas, a adversidade perinatal e infantil, foi observado um efeito da adversidade perinatal na concentração sérica de PCR na idade adulta, independente da adversidade infantil.
Jones ¹⁵ 2015 Inglaterra, Escócia e País de Gales	2077 indivíduos acompanhados do nascimento aos 60-64 anos	Exposição: ocupação do pai, ocupação do participante aos 26 e aos 53 anos de idade. Desfecho: PCR, adiponectina	Sexo e idade	IMC e tabagismo	Período crítico, acumulação de desvantagem socioeconômica e mobilidade social	Para PCR, os efeitos cumulativos da baixa posição socioeconômica na infância e no início da idade adulta foram associados com maior fator de risco aos 60-64 anos. Não foi observada associação entre a posição socioeconômica em qualquer período de vida com adiponectina. As associações para PCR foram reduzidas consideravelmente pelo ajuste para o IMC e, em menor grau, o tabagismo.

Quadro 2. Estudos que avaliaram a relação entre mobilidade social e gordura corporal ou marcadores metabólicos e inflamatórios.
(continuação)

Autor Ano Local	População	Exposição e Desfecho	Ajuste	Mediadores	Hipótese	Principais resultados
Bann ¹⁶ 2014 Grã-Bretanha	1558 indivíduos acompanhados do nascimento aos 60-64 anos de idade	Exposição: NSE aos 4 anos (ocupação do pai), aos 6 anos (escolaridade dos pais), aos 26 anos (escolaridade do participante), aos 53 anos (ocupação do participante) e aos 60-64 anos (renda familiar) Desfecho: IMG (índice de massa gorda) e razão androide/ginoide		Peso ao nascer, ganho de peso condicional no período de 0-7 anos e 7-20 anos e NSE na vida adulta.	Período crítico	Baixo NSE ao longo da vida foi associado com maior MG e maior razão de gordura androide/ginoide aos 60-64 anos. A diferença média do IMG comparando aqueles com menor NSE na infância com aqueles com maior NSE na infância foi de 8,6% para os homens e 16,1% para as mulheres. As associações foram parcialmente explicadas pelo ganho de peso dos 0-7 anos e dos 7-20 anos e pelo NSE da vida adulta.
Camelo ⁵⁸ 2014 Brasil	13372 funcionários com idade média de 52 anos	Exposição: escolaridade materna (infância), escolaridade e ocupação do participante (início vida adulta) e ocupação e renda familiar per capita (vida adulta) Desfecho: PCR		Comportamentos de risco: tabagismo, atividade física e consumo de álcool Alterações metabólicas: obesidade, hipertensão, baixo HDL, hipertrigliceridemia e diabetes	Período crítico e acumulação de desvantagem socioeconômica	O menor NSE na infância foi associado com maior concentração sérica de PCR na vida adulta, mas esta associação não foi independente do NSE da idade adulta. A PCR aumentou linearmente com o aumento do número de circunstâncias sociais desfavoráveis ao longo da vida. As alterações metabólicas mediarão a associação acumulação de NSE e PCR (49,5% do efeito entre as mulheres e 20,2% entre os homens). Os comportamentos de risco e as alterações metabólicas mediarão 55,4% da associação entre as mulheres e 36,8% da associação entre os homens.

Quadro 2. Estudos que avaliaram a relação entre mobilidade social e gordura corporal ou marcadores metabólicos e inflamatórios. (continuação)

Autor Ano Local	População	Exposição e Desfecho	Ajuste	Mediadores	Hipótese	Principais resultados
Murray ¹⁷ 2011 Reino Unido	3035 indivíduos acompanhados do nascimento aos 53 anos de idade	Exposição: NSE na infância (ocupação do pai), no início da vida adulta (ocupação do participante), idade adulta (ocupação do participante). Desfecho: Triglicerídeos (TG), colesterol total, HDL e LDL.	IMC atual e IMC ao longo da vida		Período crítico, acumulação de risco e mobilidade social	Para as mulheres, o modelo cumulativo teve melhor ajuste para TG e HDL (a acumulação de desvantagem socioeconômica ao longo da vida foi associada com aumento de TG e diminuição do HDL). Para os homens, o modelo de período crítico se ajustou melhor para TG (o baixo NSE na infância estava associado com aumento de TG). O ajuste para o IMC aos 53 anos reduziu as associações para todos os desfechos em ambos os sexos. O ajuste para IMC ao longo da vida somente alterou a associação com TG.
Nazmi ⁵⁹ 2010 Brasil	4297 indivíduos acompanhados do nascimento aos 23 anos de idade	Exposição: NSE na infância (renda familiar e educação materna), no início da vida adulta (renda familiar e ocupação do participante). Desfecho: PCR	Modelo 1: cor da pele, idade, renda familiar ao nascer e educação materna.	Modelo 2: modelo 1 + renda familiar e educação do participante aos 23 anos. Modelo 3: modelo 2 + IMC, circunferência de cintura, tabagismo ingestão de gordura e fibras, consumo de álcool, atividade física e estresse.	Período crítico	O NSE da infância estava associado com PCR aos 23 anos, independentemente do NSE dos 23 anos. Homens com maior renda familiar ao nascer apresentaram maiores concentrações séricas de PCR aos 23 anos. Mulheres com mães menos escolarizadas apresentaram maiores concentrações séricas de PCR aos 23 anos. Após ajuste para o NSE aos 23 anos, os homens com menor renda familiar ao nascer apresentaram concentrações séricas de PCR 42% menores do que homens com maior renda familiar. As mulheres cujas mães eram menos escolarizadas apresentaram maiores concentrações séricas de PCR do que as mulheres cujas mães eram mais escolarizadas. Em ambos os sexos, a associação entre NSE e PCR foi mediada pela adiposidade.

Quadro 2. Estudos que avaliaram a relação entre mobilidade social e gordura corporal ou marcadores metabólicos e inflamatórios.
(continuação)

Autor Ano Local	População	Exposição e Desfecho	Ajuste	Mediadores	Hipótese	Principais resultados
Loucks ¹⁸ 2010 Estados Unidos	1413 indivíduos acompanhados do nascimento aos 41/81 anos de idade	Exposição: NSE na infância (educação e ocupação do pai), na adolescência (escolaridade do participante) e na vida adulta (ocupação do participante) Desfecho: PCR e fibrinogênio	Idade e sexo.	Tabagismo, IMC, pressão arterial sistólica, HDL, glicemia de jejum, uso de medicação anti-hipertensiva e sintomas depressivos.	Período crítico, acumulação de risco e mobilidade social.	Nas análises ajustadas por idade e sexo, a acumulação de NSE (alto NSE) foi inversamente associada com PCR e fibrinogênio. Em relação à mobilidade social, os participantes que sempre tiveram baixo NSE tinham maior probabilidade de ter concentrações séricas altas de PCR altos comparados com aqueles que sempre tiveram NSE alto (ajustado para sexo e idade). O ajuste para todas as medidas de NSE mostrou que a própria escolaridade estava associada inversamente com PCR e fibrinogênio, independentemente dos outros momentos.
Gustafsson ¹⁹ 2010 Suécia	824 indivíduos acompanhados do nascimento aos 43 anos de idade	Exposição: acúmulo de desvantagem socioeconômica (ocupação própria aos 21, 30 e 43 anos de idade e ocupação dos pais aos 16 anos de idade) Desfecho: Dislipidemia	Peso ao nascer	Acumulação de desvantagem socioeconômica, acumulação de desvantagens, tabagismo, IMC, uso de rapé e alto consumo de álcool.	Acumulação de risco.	A desvantagem socioeconômica acumulada foi positivamente associada com a dislipidemia na amostra total. Na análise estratificada por sexo, o efeito desapareceu para os homens. A associação foi atenuada pelo IMC.

Quadro 2. Estudos que avaliaram a relação entre mobilidade social e gordura corporal ou marcadores metabólicos e inflamatórios.
(continuação)

Autor Ano Local	População	Exposição e Desfecho	Ajuste	Mediadores	Hipótese	Principais resultados
Pollitt ²⁰ 2008 Estados Unidos	12 681 indivíduos acompanhados retrospectivamente até os 45-60 anos de idade	Exposição: acúmulo de desvantagem socioeconômica aos 10 anos (ocupação e escolaridade do pai), aos 30-40 anos (ocupação e escolaridade do participante) e aos 45 anos (ocupação e escolaridade do participante). Desfecho: PCR e fibrinogênio	Modelo 1: Cor da pele, idade e sexo Modelo 2: Modelo 1 + HDL, LDL, IMC, hipertensão, medicação para hipertensão, história familiar de doença cardiovascular, diabetes, tabagismo, diabetes status, número que anos que fumou		Acumulação de risco	Foram encontradas associações estatisticamente significativas entre maior acumulação de desvantagem socioeconômica e concentrações séricas elevadas de fibrinogênio e PCR entre os participantes brancos (tanto com o modelo 1, quanto com o modelo 2 de ajuste), para os negros as associações foram mais fracas.
Gimeno ⁶⁰ 2007 Finlândia	1484 indivíduos acompanhados dos 3-6-9-12-15-18 anos de idade até os 24-39 anos de idade	Exposição: NSE na infância, na adolescência (ocupação e escolaridade dos pais) e na vida adulta (ocupação e escolaridade do participante) Desfecho: PCR	Idade e sexo		Acumulação de risco, período crítico e mobilidade social.	Não foi observada associação entre NSE da infância e concentrações séricas de PCR (infância, adolescência e vida adulta) Foi encontrada uma associação linear entre maior NSE na vida adulta e menores concentrações séricas de PCR (utilizando a educação para NSE) Trajetória ascendente de NSE (educação) foi associada a menores concentrações séricas de PCR na vida adulta. Conclusão: NSE da infância e da adolescência parece não determinar a concentração sérica de PCR na idade adulta.

Quadro 2. Estudos que avaliaram a relação entre mobilidade social e gordura corporal ou marcadores metabólicos e inflamatórios.
(continuação)

Autor Ano Local	População	Exposição e Desfecho	Ajuste	Mediadores	Hipótese	Principais resultados
Tabassum ²¹ 2008 Inglaterra	5951 indivíduos acompanha dos do nascimento aos 42 anos de idade	Exposição: NSE no nascimento (classe social dos pais), aos 23 anos e aos 42 anos (classe social do participante) Desfecho: PCR e fibrinogênio	IMC, tabagismo e atividade física		Acumulação de risco	A acumulação de desvantagem socioeconômica ao longo da vida está associada com concentrações séricas elevadas de fibrinogênio e PCR. O NSE da infância influencia a concentração sérica de PCR e fibrinogênio mais do que o NSE da vida adulta.
Pollitt ²² 2007 Estados Unidos	12684 indivíduos acompanha dos retrospectivamente até os 45-60 anos de idade	Exposição: NSE aos 10 anos de idade (ocupação e escolaridade do pai) e aos 45 anos de idade (ocupação e escolaridade do participante). Desfecho: PCR e fibrinogênio	Modelo 1: Cor da pele, idade e sexo Modelo 2: Modelo 1 + classe social na vida adulta Modelo 3: Modelo 2 + HDL, LDL, IMC, hipertensão, medicação para hipertensão, história familiar de doença cardiovascular, diabetes, tabagismo, número que anos que fumou	HDL, LDL, IMC, hipertensão, medicação para hipertensão, história familiar de doença cardiovascular, diabetes, tabagismo, número que anos que fumou	Período crítico.	Entre os brancos, o NSE baixo na infância estava associado com concentrações séricas elevadas de PCR e fibrinogênio na vida adulta. Para os negros os achados foram menos consistentes. O NSE da vida adulta estava mais fortemente associado à PCR e ao fibrinogênio do que o NSE da infância. As associações foram mediadas pelo tabagismo, IMC e HDL.

Quadro 2. Estudos que avaliaram a relação entre mobilidade social e gordura corporal ou marcadores metabólicos e inflamatórios. (conclusão)

Autor Ano Local	População	Exposição e Desfecho	Ajuste	Mediadores	Hipótese	Principais resultados
Kivimaki ²³ 2005 Finlândia	1922 indivíduos acompanhados dos 3-6-9-12-15-18 anos de idade até os 24-39 anos de idade	Exposição: NSE na infância, na adolescência (ocupação dos pais) e na vida adulta (ocupação do participante) Desfecho: IMC, circunferência de cintura, razão cintura quadril, HDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos.	Idade e NSE na vida adulta		Período crítico	NSE baixo na infância estava associado com menores concentrações séricas de HDL na vida adulta entre os homens (ajustado para idade NSE da vida adulta). Entre as mulheres, aquelas com NSE baixo na infância tinham maior circunferência de cintura e maior razão cintura quadril. Estas associações foram independentes do NSE na vida adulta.

3.1 Nível socioeconômico ao longo da vida e gordura corporal

Foi encontrado somente um artigo¹⁶ que avaliou a relação entre nível socioeconômico ao longo da vida e gordura corporal (Quadro 2), utilizando um método indireto (DXA) para avaliação da gordura corporal.

Neste estudo, Bann e colaboradores, em 2014¹⁶, verificaram a associação entre NSE e gordura corporal em uma amostra de indivíduos europeus acompanhados desde o nascimento até os 60-64 anos de idade, utilizando o DXA para obter o IMG e a razão da gordura androide/ginoide. Os autores constataram que, para ambos os sexos, um baixo NSE ao longo da vida estava associado com uma maior razão de gordura androide/ginoide em indivíduos com 60-64 anos.

3.2 Nível socioeconômico ao longo da vida e marcadores metabólicos e inflamatórios

Foram encontrados 11 artigos que avaliaram a relação entre nível socioeconômico ao longo da vida e marcadores metabólicos e inflamatórios, sendo que destes, nove estudaram a proteína C-reativa^{15, 18, 20-22, 57-60}, quatro o fibrinogênio^{18, 20-22}, um a adiponectina¹⁵, e três o perfil lipídico^{17, 19, 23}, (alguns estudos avaliaram mais de um biomarcador) (Quadro 2). Todos foram publicados entre 2006 e 2015.

Em relação à PCR, todos os artigos constataram uma relação inversa com a exposição NSE, ou seja, quanto menor o nível socioeconômico, maior a concentração sérica de PCR. Alguns estudos citam o perinatal⁵⁷ e a infância^{21, 22, 59} como o período crítico de NSE para a PCR, uma vez que indivíduos com um NSE baixo nestes períodos da vida apresentam maiores concentrações séricas de PCR na vida adulta, no entanto, Gimeno e colaboradores⁶⁰, não encontraram associação entre o NSE da infância e da adolescência com as concentrações séricas de PCR na vida adulta, os autores concluíram que a acumulação de desvantagem socioeconômica, através da exposição a fatores de risco psicossociais, comportamentais e materiais, que influenciaria as concentrações séricas de PCR na vida adulta, outros estudos corroboram este achado^{15, 18, 20, 58}. Quanto à mobilidade social, alguns estudos mostram que indivíduos que sempre estiveram com baixo NSE apresentam maiores concentrações séricas de PCR, seguidos por aqueles com mobilidade descendente e comparados com indivíduos que sempre estiveram no grupo de alto NSE^{18, 61}.

Os estudos que utilizaram análise de mediação mostraram que diabetes, HDL baixo, IMC alto, tabagismo, excesso de peso e inatividade física são importantes mediadores entre NSE ao longo da vida e PCR^{18, 20, 23, 59}. Contudo, alguns estudos controlam erroneamente para mediadores, como comportamentos relacionados à saúde e alterações metabólicas, e como consequência alguns efeitos são atenuados ou perdem a significância estatística^{18, 20, 21, 59}.

Os estudos que incluíram fibrinogênio nas análises concluíram que o NSE se associa negativamente com as concentrações séricas de fibrinogênio e que assim como para a PCR, há mediação da associação por alguns comportamentos relacionados à saúde e alterações metabólicas como diabetes, HDL baixo, IMC alto, tabagismo e inatividade física^{18, 20, 23}. Foi observado que o acúmulo de desvantagem socioeconômica ao longo da vida está associado com maiores concentrações séricas de fibrinogênio na idade adulta^{18, 20}.

A relação do NSE com a adiponectina ainda é pouco estudada. Jones e colaboradores¹⁵ encontraram uma associação entre o NSE na infância e a adiponectina aos 60-64 anos, constatando que a baixa posição socioeconômica na infância estava associada com valores elevados de adiponectina aos 60-64 anos. No entanto não foi encontrada associação quando os autores utilizaram o NSE no início e no meio da vida adulta ou quando avaliaram a mobilidade social. No entanto, quando foi avaliada a associação entre o NSE e leptina, foi encontrada associação. Os autores explicam que a associação entre o NSE da infância e a leptina e a ausência da associação do NSE com a adiponectina, pode refletir a associação mais forte da leptina com a gordura corporal¹⁵.

A associação entre o NSE e o perfil lipídico tem sido pouco estudada e os resultados encontrados na literatura são controversos e variam conforme o sexo e a fase da vida em que foi avaliado o NSE^{9, 17, 23}.

Murray e colaboradores¹⁷, avaliaram o NSE no início e no meio da vida adulta e verificaram que, para as mulheres, o modelo cumulativo teve melhor ajuste para as concentrações séricas de triglicerídeos e HDL (a acumulação de desvantagem socioeconômica ao longo da vida foi associada com aumento de triglicerídeos e diminuição do HDL) e para os homens o modelo cumulativo se ajustou melhor para as concentrações séricas de triglicerídeos (a acumulação de desvantagem socioeconômica ao longo da vida foi associada com aumento de triglicerídeos).

Lawlor e colaboradores⁶², ao estudar o HDL, observaram que homens e mulheres com baixo NSE na infância e na vida adulta, apresentavam baixas concentrações séricas de HDL. Já Savitsky e colaboradores encontraram associação somente com o NSE da vida adulta¹¹. Em relação à mobilidade social, os estudos mostram que indivíduos que sempre estiveram no grupo de NSE baixo apresentam maior risco de ter baixas concentrações séricas de HDL em comparação com os participantes que sempre estiveram no grupo de NSE alto^{10, 62}.

Gustafsson e colaboradores⁹ verificaram que a acumulação de desvantagem socioeconômica foi positivamente associada com a dislipidemia na amostra total, no entanto, ao se estratificar por sexo, o efeito desapareceu para os homens. Os autores observaram ainda, que a associação foi atenuada pelo IMC.

Quanto ao LDL, Savitsky e colaboradores¹¹ observaram uma associação negativa do NSE na infância com as concentrações séricas de LDL e esta associação foi independente do NSE na vida adulta. Foi observado ainda que indivíduos com qualquer tipo de mobilidade social (ascendente ou descendente) apresentavam maiores concentrações séricas de LDL, comparados com aqueles que sempre estiveram no grupo de alto NSE¹¹.

Para os triglicerídeos a associação não está clara. Brunner e colaboradores⁶³ não encontraram associação analisando somente o NSE na infância, no entanto encontraram associação quando analisaram o NSE da vida adulta. Neste estudo, os autores observaram que indivíduos com menor NSE apresentam maiores concentrações séricas de triglicerídeos⁶³. Outros estudos encontraram associação do NSE, tanto na infância quanto na idade adulta, com os triglicerídeos, no sentido de que quanto menor o NSE, maiores as concentrações séricas dos triglicerídeos^{11, 62}. Figueiredo e colaboradores¹ não observaram associação em nenhuma fase da vida¹. Quanto à mobilidade social, foi observado que indivíduos com mobilidade ascendente apresentavam concentrações séricas de triglicerídeos mais altos, comparados àqueles que sempre estiveram no grupo de alto NSE¹¹.

Em relação ao colesterol total, foi observada uma associação entre alto NSE e alta concentração sérica de colesterol total^{1, 5, 6, 64}.

As discrepâncias observadas entre os resultados podem ser atribuídas às diferenças metodológicas, como a variável utilizada para medir NSE, a idade e as características das populações estudadas.

Em geral, os resultados dos estudos realizados em países com renda alta foram semelhantes aos de renda média, é importante destacar que não foram encontrados estudos em países com renda baixa e que os dois estudos realizados em país de renda média foram realizados no Brasil, utilizando como desfecho a PCR, portanto para os outros desfechos todos os estudos incluídos na revisão são de países de renda alta.

Como síntese da revisão, verificou-se que o NSE está associado com a gordura corporal, no sentido de que quanto menor o NSE ao longo na vida, maior a gordura corporal. No entanto, são necessários mais estudos que corroborem este resultado. Em relação aos biomarcadores, a revisão aponta uma relação entre a PCR e o NSE, no sentido de que, quanto menor o NSE maior a concentração sérica de PCR. Os estudos são unânimes em dizer que a acumulação de baixo NSE está associada com concentrações séricas elevadas de PCR na vida adulta, porém ainda não está claro se existe um período crítico, como o perinatal, a infância ou a vida adulta. Quanto ao fibrinogênio, os estudos indicam que a acumulação de baixo NSE está associada com maiores concentrações séricas de fibrinogênio. Porém, assim como para a PCR, não está elucidado se existe um período crítico. Somente um estudo avaliou a adiponectina e seus resultados mostram que um NSE baixo na infância se associa com valores mais elevados de adiponectina na vida adulta. Da mesma forma que para fibrinogênio e gordura corporal, são necessários mais estudos, principalmente em países de renda baixa e média.

Em relação ao perfil lipídico, os estudos são consistentes mostrando que quanto menor o NSE, menor a concentração sérica de HDL, mesmo não ficando claro qual o período crítico para esta associação. Para o LDL, os estudos observaram que quanto menor o NSE, maior a concentração sérica de LDL, apontando a infância como um período crítico. Em relação aos triglicérides, assim como para o LDL, a associação encontrada foi no mesmo sentido: quanto menor o NSE, maior a concentração sérica de triglicérides. Para este biomarcador assim como todos os outros anteriormente citados são necessários mais estudos que esclareçam o período crítico. Para colesterol total as investigações mostram uma relação positiva, ou seja, maior NSE associado com maior concentração sérica de colesterol total.

4 JUSTIFICATIVA

O Brasil, assim como outros países de renda média e alta, enfrentou grandes mudanças sociodemográficas nas últimas décadas. Passou de um país predominantemente rural para um país urbano, com uma população que envelhece rapidamente^{65, 66}. A desigualdade e a pobreza têm diminuído acentuadamente nos últimos anos devido às políticas de combate à pobreza, incluindo o aumento do salário mínimo, os programas de transferência de renda e as melhorias no sistema de saúde pública⁶⁷. Portanto, uma parcela importante da população tem experimentado mobilidade socioeconômica ascendente⁶⁸. No entanto, o país permanece com um dos índices de Gini mais altos do mundo⁶⁹.

Nos últimos anos, vários estudos têm sido realizados para demonstrar a associação entre o nível socioeconômico e diversos indicadores de saúde, principalmente em determinadas fases da vida, como na infância e na vida adulta^{7, 24, 39, 40, 63, 70, 71}.

A maneira que o NSE é mensurado e analisado é muito importante para que sejam interpretados os resultados de um estudo. Se o NSE é medido em apenas uma fase da vida é difícil mensurar o seu impacto na saúde ao longo do ciclo vital. Existem estudos mostrando que há um efeito da mudança de NSE nas doenças crônicas não transmissíveis, como por exemplo na obesidade, embora os dados ainda sejam controversos⁷²⁻⁷⁵.

Embora já esteja evidenciado que o NSE baixo está relacionado com um maior risco de diversas enfermidades crônicas, a sua relação com a forma subclínica da doença, importante em termos de prevenção de doenças, é pouco investigada. Marcadores metabólicos e inflamatórios, como a PCR, o fibrinogênio, a adiponectina, o HDL e o LDL estão envolvidos em processos patogênicos e são utilizados como preditores de saúde cardiovascular e metabólica. Há evidências o NSE se associa negativamente com estes marcadores, exceto com o HDL^{11, 17, 19, 23, 63}.

Assim como para os biomarcadores, existe vasta literatura evidenciando a relação entre o NSE e a gordura corporal, no entanto, estudos que tenham utilizado métodos indiretos, como o DXA, para avaliar a gordura corporal são escassos, grande parte dos estudos utilizam IMC, que é um *proxy* da gordura corporal e não distingue massa gorda de massa livre de gordura.

Portanto, o presente estudo pretende avaliar a relação do NSE com os desfechos gordura corporal e marcadores metabólicos e inflamatórios, com o intuito de averiguar se a mobilidade social e a acumulação de desvantagem socioeconômica têm influência nos respectivos desfechos e ainda, se há períodos críticos de exposição ao NSE.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Estudar a relação do nível socioeconômico ao longo da vida com gordura corporal e marcadores metabólicos e inflamatórios no início da vida adulta.

5.2 Objetivos específicos

- Revisar sistematicamente estudos longitudinais que investigaram a associação entre nível socioeconômico ao longo da vida e índice de massa corporal.
- Verificar o modelo que melhor se ajusta (período cumulativo, período crítico e mobilidade social) para gordura corporal e marcadores metabólicos e inflamatórios em relação ao modelo saturado.
- Analisar o efeito do NSE, segundo as hipóteses de período cumulativo, período crítico e mobilidade social, do nascimento aos 22 anos de idade, sobre a gordura corporal aos 22 anos de idade, segundo sexo;
- Analisar o efeito do NSE, segundo as hipóteses de período cumulativo, período crítico e mobilidade social, do nascimento aos 22 anos de idade, sobre a distribuição da gordura corporal (gordura androide e ginoide) aos 22 anos de idade, segundo sexo;
- Analisar o efeito do NSE, segundo as hipóteses de período cumulativo, período crítico e mobilidade social, do nascimento aos 22 anos de idade sobre o perfil lipídico e concentrações séricas de fibrinogênio, adiponectina e proteína C-reativa aos 22 anos de idade, segundo sexo;
- Avaliar se existe mediação da gordura corporal na associação entre NSE e marcadores metabólicos e inflamatórios.

6 HIPÓTESES

- Entre os homens o modelo que melhor se ajustará para gordura corporal será o modelo de período crítico na infância, para colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos será o modelo de período cumulativo.
- Entre as mulheres o modelo que melhor se ajustará para gordura corporal será o modelo de período cumulativo, para triglicerídeos será o modelo de período crítico na infância e para colesterol total e HDL será o modelo de mobilidade social.
- Entre homens e mulheres, o modelo que melhor se ajustará para PCR será o de período cumulativo.
- Entre as mulheres, a acumulação de desvantagem socioeconômica estará associada com aumento da gordura corporal e de triglicerídeos e com a diminuição do HDL.
- Entre os homens, a acumulação de desvantagem socioeconômica estará associada com aumento da gordura corporal e de triglicerídeos.
- Em ambos os sexos, um baixo NSE tanto na infância quanto na idade adulta estará associado com maior gordura corporal e com maior razão da gordura androide/ginoide.
- A acumulação de desvantagem socioeconômica estará associada com maiores concentrações séricas de PCR e fibrinogênio na vida adulta.
- A associação entre nível socioeconômico ao longo da vida e marcadores metabólicos e inflamatórios será mediada pela gordura corporal e pelo tabagismo.

7 MÉTODOS

7.1 Delineamento

Estudo longitudinal prospectivo da coorte de nascimentos de 1993 da cidade de Pelotas/RS. Esta coorte de base populacional recrutou, no ano de 1993, todos os nascimentos hospitalares de mulheres que residiam na zona urbana de Pelotas e acompanhou, aos 11, 15, 18 e 22 anos, todos os indivíduos que integravam o estudo.

7.2 Breve histórico da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas/RS

Todos os partos hospitalares (99% de todos) ocorridos na cidade de Pelotas, entre os dias 1º de janeiro a 31 de dezembro de 1993 foram visitados por um integrante da pesquisa. Além disso, 42 mulheres tiveram seus filhos em casa e posteriormente foram levadas para o hospital. O número total de partos, nesse ano, foi 6.410.

A linha de base do estudo foi composta por 5.320 crianças, sendo que sete mães não foram encontradas, e nove recusaram-se a participar da pesquisa, totalizando uma taxa de perdas e recusas perinatais de 0,3%. Além disso, houve 55 natimortos, portanto a população final da coorte de 1993 foi composta por 5.249 crianças nascidas vivas, cujas mães residiam na zona urbana da cidade de Pelotas/RS que foram localizadas nos hospitais e que aceitaram participar do estudo.

A partir da linha de base, outros acompanhamentos foram realizados com a amostra total e com subamostras. Abaixo, a Figura 1 sintetiza os principais acompanhamentos realizados na coorte de 1993.

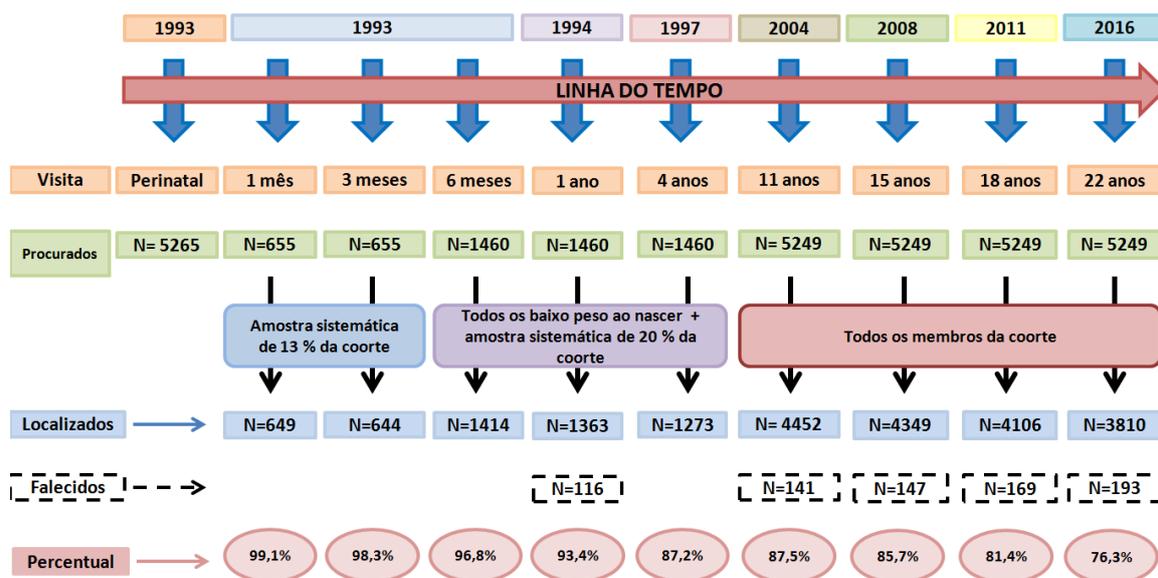


Figura 1: Principais acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993 na cidade de Pelotas/RS.

O último acompanhamento ocorreu de outubro de 2015 a julho de 2016, quando os jovens tinham, em média, 22 anos de idade.

Detalhes metodológicos dos acompanhamentos ocorridos até os 18 anos, são encontrados em publicações metodológicas específicas.⁷⁶⁻⁷⁹

7.3 População alvo do estudo

A população em estudo são todos os nascidos vivos de mães que residiam na zona urbana de Pelotas-RS em 1993 (n=5.249), cujos partos ocorreram em hospitais.

7.4 Critérios de inclusão

- Ter participado dos acompanhamentos da coorte de 1993 no nascimento, aos 11, 18 e 22 anos de idade;

7.5 Critérios de exclusão

- Nascimentos hospitalares de mulheres que residiam na zona rural de Pelotas;
- Nascimentos em outra cidade;
- Nascimentos no domicílio.
- No acompanhamento dos 18 e 22 anos, para realização dos exames de composição corporal, foram excluídas jovens grávidas ou com suspeita de estarem grávidas, participantes utilizando gesso e cadeirantes.

7.6 Instrumentos

7.6.1 Instrumentos para a coleta dos desfechos

Gordura corporal:

Para o desfecho gordura corporal, serão utilizadas as informações coletadas com o equipamento DXA da marca Lunar GE, quando o participante tinha 22 anos de idade.

Para a realização do exame, todos recebiam roupas adequadas, como top e bermuda confeccionados em elastano de média compressão. As avaliações ocorreram conforme procedimentos a seguir:

- Avaliação do corpo inteiro (Figura 2):

- Posicionamento do jovem no centro da mesa, na direção em que está o braço mecânico do DXA (cinco cm da linha superior), utilizando a linha central do equipamento como referência;
- De barriga para acima, com as pernas unidas, mãos viradas para o lado com os polegares para cima, palmas direcionadas para as pernas e os braços estendidos ao longo do corpo.
- Uso de faixas de velcro ao nível dos joelhos e tornozelos.

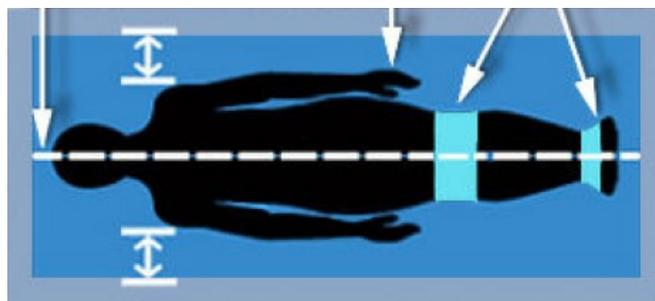


Figura 2: Avaliação da massa mineral óssea do corpo inteiro.

Marcadores metabólicos e inflamatórios:

Para o desfecho marcadores metabólicos e inflamatórios, foi realizada uma coleta de sangue por punção venosa periférica à vácuo, no acompanhamento dos 22 anos de idade. Esta coleta foi realizada quando os participantes compareceram na clínica, sem exigir jejum prévio.

Foram utilizados diferentes tubos na coleta de sangue para a obtenção de diferentes amostras biológicas. Tubos com gel separador foram deixados 30 minutos à temperatura ambiente antes de ser centrifugados. Os tubos de coleta foram

centrifugados à 3500 rpm/15 minutos em centrífuga clínica (Centribio/ 80-2B) para separação das diferentes amostras de soro, plasma com EDTA e plasma com citrato. As amostras foram armazenadas à -80°C para posterior análise.

As dosagens bioquímicas séricas de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeos serão realizadas por método enzimático colorimétrico automatizado no analisador químico BS-380, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, China). Os coeficientes de variação (CV) inter-ensaio serão os seguintes: 2,0% para colesterol total; 4,5% para HDL; 5,0% para LDL; 2,4% para triglicerídeos.

A proteína-C reativa ultrasensível será medida no soro pela técnica de turbidimetria automatizada usando o analisador químico BS-380, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, China). O CV inter-ensaio será de 4,2%.

A concentração do fibrinogênio será medida em amostra de plasma citratado através do ensaio baseado no método de Clauss (método de referência/NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standards), em aparelho semi-automatizado para dosagem coagulométrica, HumaClot Junior (Human Diagnostics Worldwide, Wiesbaden, Germany). Os CVs intra-ensaio e inter-ensaio serão 0,53% e 0,82%, respectivamente.

A adiponectina total sérica será medida por imunoenensaio com kit de ELISA (ELISA Quantikine Human Total Adiponectin Immunoassay kit–R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA) com leitura da densidade ótica em espectrofotômetro de microplaca SpectraMax 190 (Molecular Devices Corp, Califórnia, USA). Os CVs intra-ensaio e inter-ensaio serão 6% e 16%, respectivamente.

7.6.2 Instrumento para a coleta da exposição

A exposição principal, NSE ao longo da vida, será construída utilizando a variável renda familiar, coletada através das seguintes perguntas obtidas por meio de questionários aplicados por entrevistadores, no perinatal, aos 11, 18 e 22 anos de idade.

Perinatal:

- No mês passado, quanto receberam as pessoas da casa?
- A família tem outra fonte de renda? Quanto?

11 anos:

- No mês passado, quanto receberam as pessoas que moram na casa?
- No mês passado, a família teve outra fonte de renda? Quanto?

18 anos:

- Quanto recebeste no mês passado?
- No mês passado, quantas pessoas que moram contigo receberam alguma renda?

Qual renda <PESSOA 1> em reais?

- No mês passado a família teve outra fonte de renda? Quanto?

22 anos:

- Quanto recebeste no mês passado somente pelo teu trabalho?
- Quanto tu recebeste decorrente de mesada, pensão ou qualquer outra fonte de renda que não seja o trabalho?
- No mês passado, quantas pessoas que moram contigo receberam alguma renda?

Qual é a renda <PESSOA 1> ?

- No mês passado a família teve outra fonte de renda? Quanto?

7.7 Operacionalização das variáveis

7.7.1 Variáveis dependentes - artigos analíticos

Artigo 2: Nível socioeconômico ao longo da vida e gordura corporal aos 22 anos: coorte de nascimentos de 1993, Pelotas-RS (artigo original)

A variável dependente será a gordura corporal (total, androide e ginoide) em kg, aos 22 anos de idade, dos participantes da coorte de nascimentos de 1993.

Os percentuais de gordura corporal (total, androide e gineoide) serão estimadas utilizando o DXA, após a varredura de corpo inteiro, o programa fornece estas estimativas⁸⁰. A região androide será aferida na área ao redor da cintura, entre o ponto médio da coluna lombar e na parte superior da pelve, e a área gineoide aproximadamente entre a cabeça do fêmur e o meio da coxa (Figura 3).

Além destas estimativas fornecidas pelo DXA será calculado o IMG, que consiste na divisão da MG pela altura elevada ao quadrado⁸¹ e a razão da gordura androide/gineoide (divisão da gordura androide pela gordura ginoide) onde os valores mais altos indicam uma maior concentração de gordura no abdome do que nos quadris).

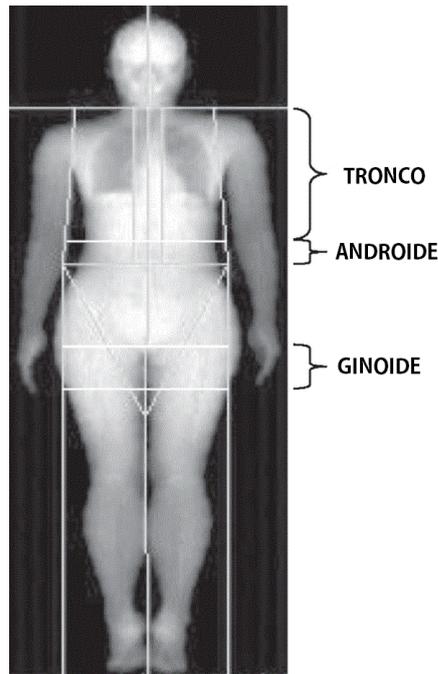


Figura 3: Regiões de interesse para a composição corporal regional

Artigo 3: Nível socioeconômico ao longo da vida e marcadores metabólicos e inflamatórios aos 22 anos: coorte de nascimento de 1993, Pelotas-RS (artigo original).

As variáveis dependentes serão adiponectina, fibrinogênio, proteína C-reativa, HDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos e serão analisadas de forma contínua.

7.7.2 Variáveis independentes - artigos analíticos

A variável de exposição de interesse para o presente estudo será o NSE avaliado através da renda familiar em cada período estudado (perinatal, 11, 18 e 22 anos). Para todas as hipóteses (período cumulativo, período crítico e mobilidade social) será utilizada uma variável dummy (pobre/não pobre) que será construída por meio dos quintis de renda, onde o primeiro e o segundo quintil de renda serão classificados como “pobres” e os quintis restantes serão classificados como “não pobres”.

7.7.3 Potenciais mediadores e/ou fatores de confusão

Além da exposição principal, uma série de outras variáveis serão utilizadas como potenciais mediadores, fatores de confusão e/ou modificadores de efeito nas análises dos artigos 2 e 3.

Fatores de confusão:

- IMC materno pré-gestacional (kg/m^2): contínua
- Fumo materno na gravidez: dicotômica (não/sim)
- Cor da pele do jovem (autorreferida): dicotômica (branca/não branca)

Modificador de efeito:

- Sexo do jovem: dicotômica (masculino/feminino)

Mediadores:

- Peso ao nascer: contínua
- Duração da amamentação (meses): numérica discreta
- Tabagismo atual (22 anos): dicotômica (não/sim)
- Consumo de álcool (22 anos): categórica ordinal (nunca ou < 1 vez por mês/2-4 vezes por mês/2-3 vezes por semana/>4 vezes por semana)
- Gordura corporal do jovem (18 anos): contínua
- IMC do jovem (11 anos): contínua
- Prática de atividade física (22 anos): contínua
- Ingestão calórica (11, 18 e 22 anos): contínua

7.8 Cálculo do poder estatístico do estudo

Não há dados suficientes na literatura para estimar com confiança as medidas de efeito esperadas, portanto não foi realizado um cálculo de tamanho de amostra. Os cálculos de poder estatístico serão realizados *a posteriori*, baseados nas análises a serem conduzidas.

7.9 Seleção e treinamento de entrevistadores

Para a realização dos exames de composição corporal e entrevistas sobre saúde e comportamento dos participantes da coorte de 1993, foram selecionados e treinados pessoas com ensino médio completo e maiores de dezoito anos de idade. Todos os selecionados, como parte de um treinamento pré-trabalho de campo, participaram de um estudo piloto, realizado durante dois turnos para que as condições de logística da pesquisa fossem avaliadas.

7.10 Trabalho de campo

Algumas variáveis a serem utilizadas neste estudo já foram coletadas nos acompanhamentos anteriores ao dos 22 anos, portanto esta seção será dedicada a descrever sucintamente o trabalho de campo do acompanhamento dos 22 anos da coorte de 1993. Detalhes logísticos referentes aos acompanhamentos anteriores da coorte de 1993 podem ser encontrados em outras publicações⁷⁶⁻⁷⁹.

7.10.1 Logística do acompanhamento dos 22 anos da coorte de 1993

Desde 2012, a atualização do banco de endereços dos jovens, estava sendo realizada, com ligações telefônicas para atualização dos endereços e telefones obtidos no último acompanhamento.

A partir de 2015, além das ligações, também foi utilizado o banco do cartão SUS para identificar os jovens cujo contato telefônico não estava disponível, o rastreamento dos jovens que não eram encontrados pelo telefone e a busca em redes sociais.

Com o banco de endereços atualizado, em outubro de 2015, os participantes da coorte foram contatados pelo telefone conforme a ordem da data de nascimento, na intenção de não contatar inicialmente aqueles adolescentes que ainda não haviam completado 22 anos. Durante a ligação, a auxiliar de pesquisa da coorte convidava o jovem a visitar a clínica das coortes localizada nas dependências do Centro de Pesquisas em Saúde Amilcar Gigante da Universidade Federal de Pelotas, para responder algumas perguntas sobre sua saúde, trabalho e estilo de vida, assim como realizar alguns exames.

Todos os jovens que visitaram a clínica responderam a um questionário aplicado por entrevistadora, através de um netbook, preencheram o questionário de frequência alimentar (QFA) e o questionário confidencial, realizaram testes psicológicos, exames de composição corporal (Pletismografia e DXA), de sangue, avaliação das dimensões corporais (Photonic Scanner), espirometria, DLCO, velocidade de onda pulso, antropometria (circunferência da cintura, altura e altura sentado) e pressão arterial. Ainda, receberam um monitor de atividade física (acelerômetro) para permanecer anexo ao punho por um período de uma semana.

Os jovens que não compareceram à clínica foram visitados e os principais questionários e exames foram realizados no domicílio. Os jovens que se deslocaram até a clínica receberam ajuda de custo e lanche.

7.11 Estudo pré-piloto e piloto

Foram realizados dois estudos pré-piloto e um estudo piloto. O estudos pré-piloto permitiram verificar o tempo gasto e, principalmente, a compreensão por parte dos entrevistados. O estudo piloto foi teve como objetivo estabelecer o fluxo a ser adotado, desde a chegada do jovem à clínica até a saída, incluindo todas as etapas do estudo como a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a realização dos exames e dos questionários, além disso, ajudou a estimar o tempo gasto para realização de todas as medidas.

Ambos, estudos pré-piloto e estudo piloto, foram realizados com jovens não pertencentes à coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas/RS.

8 SUPERVISÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

Os acompanhamentos da coorte de 1993 seguiram diferentes procedimentos para garantir a qualidade dos dados coletados. Dentre os principais estão:

- Treinamento e aplicação de instrumentos de forma padronizada;
- Treinamento, padronização e repadronização durante o trabalho de campo das medidas antropométricas;
- Calibração periódica dos equipamentos de aferições;
- Reuniões entre pesquisadores e supervisores, e deles com a equipe para padronização da solução de problemas e imprevistos;
- Repetição de 10% das entrevistas;
- Checagem de inconsistências no banco de dados em tempo real.

No acompanhamento dos 22 anos, realizado em 2015-2016, os doutorandos, juntamente com a supervisora do trabalho de campo, controlavam diariamente o desenvolvimento do trabalho dos entrevistadores. As dúvidas eram resolvidas no momento da coleta.

Além disso, 10% da amostra estudada foi sorteada e contatado por telefone para responder sete perguntas, cinco do questionário geral, uma das medidas e uma para avaliação do atendimento na clínica. As respostas foram utilizadas para análise de concordância.

Para facilitar o controle de entrevistas e exames realizados, os participantes usavam um crachá com código de barras em que eram marcados os procedimentos realizados, facilitando, assim, o fluxo dos jovens dentro da clínica.

9 PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados de questionários impressos foram digitados e, após esse processo, os bancos de dados foram reunidos e transformados para as análises no programa STATA 12.1.

Os dados gerados pelos questionários através da plataforma eletrônica Research Electronic Data Capture (REDCap), eram transferidos eletronicamente para as bases de dados. O REDCap foi desenvolvido com o intuito de oferecer uma ferramenta intuitiva e reutilizável para a comunidade científica; na coleta, armazenamento e difusão de dados de pesquisa. Possui uma interface acessível que permite ao usuário inserir dados de estudos de forma segura e acurada⁸².

10 ANÁLISE DOS DADOS

As análises estatísticas serão realizadas no pacote estatístico Stata 12.1. A análise planejada para cada artigo será apresentada a seguir.

Artigo 1: A revisão será realizada por meio de uma pesquisa sistemática nas bases de dados PubMed, SciELO e Web of Science, utilizando termos de indexação e palavras-chaves identificados a partir dos artigos mais relevantes. Além disso, serão revisadas as referências dos artigos e publicações selecionadas. Será criado um protocolo para a seleção dos artigos, com definição dos critérios de inclusão e exclusão, assim como ferramentas de avaliação da qualidade dos artigos. A seleção será feita por dois pesquisadores independentes.

Artigo 2 e Artigo 3: Para as análises dos artigos 2 e 3 serão utilizadas as informações dos participantes da coorte de 1993 obtidas no período perinatal, aos 11 anos, aos 18 anos e aos 22 anos.

Será testada a normalidade de todas as variáveis contínuas, para aquelas com distribuição assimétrica serão realizadas transformações logarítmicas. Para a análise descritiva, as variáveis categóricas serão apresentadas por meio de prevalências e seus respectivos intervalos de confiança. As variáveis contínuas serão descritas por meio de média e desvio padrão, quando tiverem distribuição normal, e mediana e intervalo interquartil, quando a distribuição for assimétrica.

As análises brutas serão realizadas testando a associação entre cada variável de exposição (período cumulativo, crítico e mobilidade social) e o desfecho – gordura corporal para o artigo 2 e biomarcadores para o artigo 3, utilizando regressão linear. Além disso, será realizada análise de regressão linear ajustada para possíveis fatores de confusão. Todas as análises serão estratificadas por sexo.

No artigo 3, será realizada uma análise de mediação, utilizando modelagem com equações estruturais, considerando mediadoras as variáveis que estão na cadeia causal entre o NSE ao longo da vida e os biomarcadores (peso ao nascer, duração da amamentação, tabagismo, consumo de álcool, gordura corporal e atividade física).

Os modelos de acumulação de risco, de período crítico e de mobilidade social serão testados em relação a um modelo saturado, seguindo a metodologia adotada por

Misrha e colaboradores, onde os p-valores maiores ou iguais a 0,05 representarão um melhor ajuste do modelo específico em relação ao modelo saturado³.

Para tal, o NSE será transformado em uma variável dummy (S) na qual o valor “1” representará o indivíduo da categoria “não-pobre” e o valor “0” representará o indivíduo da categoria “pobre” (operacionalização da variável está descrita na seção dos métodos), formando o vetor $S = (S_1, \dots, S_j)$, que foi mensurado no t1, t2, t3, t4 (perinatal, 11, 18 e 22 anos).

No modelo saturado o valor esperado do desfecho (Y) será expresso em função de uma combinação linear de todos S_j , através da seguinte equação:

$$E(Y) = \alpha + \beta_1 S_1 + \beta_2 S_2 + \beta_3 S_3 + \beta_4 S_4 + \theta_{12} S_1 S_2 + \theta_{13} S_1 S_3 + \theta_{14} S_1 S_4 + \theta_{23} S_2 S_3 + \theta_{24} S_2 S_4 + \theta_{34} S_3 S_4 + \theta_{123} S_1 S_2 S_3 + \theta_{124} S_1 S_2 S_4 + \theta_{134} S_1 S_3 S_4 + \theta_{1234} S_1 S_2 S_3 S_4$$

Este modelo considera que o desfecho está relacionado com o NSE do indivíduo em todos os momentos coletados, além disso leva em conta as interações entre os momentos, sempre comparando com o valor esperado de Y para a categoria “sempre pobre”. Contra este modelo serão testados os outros modelos.

Modelo de Acumulação de risco:

Neste modelo quanto mais períodos o indivíduo permanecer na categoria “pobre”, maior será o risco em relação ao desfecho, independente do momento em que o NSE for mensurado. Portanto, um indivíduo com NSE “não-pobre” em todos os momentos apresentará um risco diferente do aquele que permaneceu na categoria “sempre pobre” em todas as fases averiguadas. Este modelo assume que o efeito de (S_1, S_2, S_3, S_4) é idêntico sobre o desfecho e que as oscilações socioeconômicas ao longo da vida são irrelevantes $(\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4; \theta_{12} = \theta_{23} = \theta_{13} = \theta_{14} = \theta_{24} = \theta_{34} = \theta_{123} = \theta_{124} = \theta_{134} = \theta_{234} = \theta_{1234} = 0)$. A seguinte equação representa o modelo de acumulação de risco:

$$E(Y) = \alpha + \beta \sum_j S_j$$

O indicador de NSE, nos diferentes períodos estudados, é somado para obter um escore de NSE ao longo da vida, onde os valores podem variar de 0 a 4 pontos.

Modelo de período crítico

A hipótese para este modelo é que o NSE baixo em um determinado momento da vida do indivíduo interfere irreversivelmente no desfecho estudado. Portanto este

modelo assume que apenas um momento de NSE está associado com o desfecho, independente dos outros momentos. Para testar se o período perinatal é um período crítico utiliza-se a seguinte equação:

$$E(Y)=\alpha+\beta_1S_1$$

Onde $\beta_2=\beta_3=\beta_4$; $\theta_{12}=\theta_{23}=\theta_{13}=\theta_{14}=\theta_{24}=\theta_{34}=\theta_{123}=\theta_{124}=\theta_{134}=\theta_{234}=\theta_{1234}=0$, da mesma forma é possível testar se outras fases da vida são períodos críticos para o desfecho estudado.

Modelo de mobilidade social

Para este modelo a hipótese é que ascender ou descender em termos de NSE influenciará no desfecho.

É possível testar a mobilidade intrageracional e intergeracional. Para a mobilidade intrageracional utilizam-se os dois momentos da vida adulta (t3 e t4), representada pela seguinte equação:

$$E(Y)=\alpha+\beta_3S_3+\beta_4S_4+\theta_{34}S_3S_4$$

Para a mobilidade intergeracional, se adiciona ao modelo a mudança a partir do momento t1 e pode ser reescrito como:

$$E(Y)=\alpha+\beta_1S_1+\beta_2S_2+\beta_3S_3+\beta_4S_4+\theta_{12}S_1S_2+\theta_{13}S_1S_3+\theta_{14}S_1S_4+\theta_{23}S_2S_3+\theta_{24}S_2S_4+\theta_{34}S_3S_4$$

Nesta equação os termos de interação S_1S_2 , S_1S_3 , S_1S_4 , S_2S_3 e S_2S_4 capturam o efeito sobre o valor esperado de Y da mobilidade intergeracional.

11 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo de Coorte de Nascimentos de 1993 na cidade de Pelotas tem a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Em todos os acompanhamentos do estudo foi/foram coletado/os o/os consentimento/os dos participantes e/ou seus responsáveis.

12 CRONOGRAMA

As atividades que serão desenvolvidas durante o curso de doutorado seguirão o cronograma apresentado no quadro 3. A defesa da tese está prevista para o primeiro trimestre de 2018.

Quadro 3. Cronograma.

Atividades	2015				2016				2017				2018			
	Trimestre															
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisão de Literatura	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Submissão do plano de trabalho		■														
Trabalho de campo			■	■	■	■	■									
Elaboração do projeto					■	■	*	■	■	■						
Defesa do projeto											■					
Análise de dados											■	■	■	■	■	■
Redação dos artigos											■	■	■	■	■	■
Defesa da tese																■

* *Licença maternidade*

13 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados deste trabalho serão divulgados em diferentes veículos de comunicação. Os artigos científicos produzidos serão publicados em periódicos científicos indexados, nacionais e/ou internacionais, sendo a escolha do periódico relacionada à adequação do artigo à revista e ao público que se deseja atingir. Além disso, será enviado um comunicado à imprensa, com texto resumido e em linguagem acessível, permitindo a divulgação dos resultados do estudo na imprensa local.

14 FINANCIAMENTO

Para a criação da coorte de 1993, os pesquisadores contaram com o financiamento da Comunidade Econômica Europeia. Desde então, diversas instituições têm contribuído, tais como: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); *Wellcome Trust*; Programa Nacional para Centros de Excelência; Conselho Nacional de Pesquisa; Ministério da Saúde do Brasil; CNPq; FAPERGS e Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO).

15 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Figueiredo FP, Silva AAM, Bettiol H, Barbieri MA, Batista RFL, Lamy Filho F, et al. Early life, current socioeconomic position and serum lipids in young adulthood of participants in a cohort study initiated in 1978/1979. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007;40:1267-76.
2. Volp ACP, Alfenas RG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52 (3):537-9.
3. Mishra G, Nitsch D, Black S, De Stavola B, Kuh D, Hardy R. A structured approach to modelling the effects of binary exposure variables over the life course. *International journal of epidemiology*. 2009;38(2):528-37. Epub 2008/11/26.
4. Kuh D, Ben-Shlomo Y. *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology; Tracing the Origins of Ill-health from Early to Adult Life*. Oxford: Oxford University Press,1997.
5. Blane D, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, Hole DJ, Hawthorne VM. Association of cardiovascular disease risk factors with socioeconomic position during childhood and during adulthood. *BMJ*. 1996;313(7070):1434-8. Epub 1996/12/07.
6. Smith GD, Hart C, Blane D, Gillis C, Hawthorne V. Lifetime socioeconomic position and mortality: prospective observational study. *BMJ*. 1997;314(7080):547-52. Epub 1997/02/22.
7. Matthews KA, Kiefe CI, Lewis CE, Liu K, Sidney S, Yunis C. Socioeconomic trajectories and incident hypertension in a biracial cohort of young adults. *Hypertension*. 2002;39(3):772-6. Epub 2002/03/19.
8. Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: a systematic review. *BMC public health*. 2005;5:7. Epub 2005/01/22.
9. Gustafsson PE, Persson M, Hammarstrom A. Socio-economic disadvantage and body mass over the life course in women and men: results from the Northern Swedish Cohort. *European journal of public health*. 2012;22(3):322-7. Epub 2011/05/28.
10. Na-Ek N, Demakakos P. Social mobility and inflammatory and metabolic markers at older ages: the English Longitudinal Study of Ageing. *Journal of epidemiology and community health*. 2017;71(3):253-60. Epub 2016/09/21.
11. Savitsky B, Manor O, Friedlander Y, Burger A, Lawrence G, Calderon-Margalit R, et al. Associations of socioeconomic position in childhood and young adulthood with cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-Up Study. *Journal of epidemiology and community health*. 2017;71(1):43-51. Epub 2016/07/16.
12. World Health Organization (WHO). *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. WHO: Geneva; 2000. WHO Technical Report Series, no. 894.
13. Bullo M, Casas-Agustench P, Amigo-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvado J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public health nutrition*. 2007;10(10A):1164-72. Epub 2007/11/21.
14. Cindik N, Baskin E, Agras PI, Kinik ST, Turan M, Saatci U. Effect of obesity on inflammatory markers and renal functions. *Acta Paediatr*. 2005;94(12):1732-7. Epub 2006/01/20.
15. Jones R, Hardy R, Sattar N, Deanfield JE, Hughes A, Kuh D, et al. Novel coronary heart disease risk factors at 60-64 years and life course socioeconomic position: the 1946 British birth cohort. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):70-6. Epub 2014/12/02.
16. Bann D, Cooper R, Wills AK, Adams J, Kuh D. Socioeconomic position across life and body composition in early old age: findings from a British birth cohort study. *Journal of epidemiology and community health*. 2014;68(6):516-23. Epub 2014/02/26.

17. Murray ET, Mishra GD, Kuh D, Guralnik J, Black S, Hardy R. Life course models of socioeconomic position and cardiovascular risk factors: 1946 birth cohort. *Annals of epidemiology*. 2011;21(8):589-97. Epub 2011/07/09.
18. Loucks EB, Pilote L, Lynch JW, Richard H, Almeida ND, Benjamin EJ, et al. Life course socioeconomic position is associated with inflammatory markers: the Framingham Offspring Study. *Soc Sci Med*. 2010;71(1):187-95. Epub 2010/05/01.
19. Gustafsson PE, Janlert U, Theorell T, Westerlund H, Hammarstrom A. Fetal and life course origins of serum lipids in mid-adulthood: results from a prospective cohort study. *BMC public health*. 2010;10:484. Epub 2010/08/18.
20. Pollitt RA, Kaufman JS, Rose KM, Diez-Roux AV, Zeng D, Heiss G. Cumulative life course and adult socioeconomic status and markers of inflammation in adulthood. *Journal of epidemiology and community health*. 2008;62(6):484-91. Epub 2008/05/15.
21. Tabassum F, Kumari M, Rumley A, Lowe G, Power C, Strachan DP. Effects of socioeconomic position on inflammatory and hemostatic markers: a life-course analysis in the 1958 British birth cohort. *American journal of epidemiology*. 2008;167(11):1332-41. Epub 2008/03/28.
22. Pollitt RA, Kaufman JS, Rose KM, Diez-Roux AV, Zeng D, Heiss G. Early-life and adult socioeconomic status and inflammatory risk markers in adulthood. *European journal of epidemiology*. 2007;22(1):55-66. Epub 2007/01/18.
23. Kivimaki M, Lawlor DA, Juonala M, Smith GD, Elovainio M, Keltikangas-Jarvinen L, et al. Lifecourse socioeconomic position, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(10):2197-202. Epub 2005/08/27.
24. Blane D, Harding S, Rosato M. Does social mobility affect the size of the socioeconomic mortality differential?: evidence from the Office for National Statistics Longitudinal Study. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 1999;162(Pt. 1):59-70. Epub 2002/09/26.
25. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry*. 1974;131(10):1121-3.
26. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2008;11(5):566-72. Epub 2008/08/08.
27. Behnke AR, Jr., Feen BG, Welham WC. The specific gravity of healthy men. Body weight divided by volume as an index of obesity. 1942. *Obesity research*. 1995;3(3):295-300. Epub 1995/05/01.
28. Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. Densitometric Analysis of Body Composition: Revision of Some Quantitative Assumptions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1963;110:113-40. Epub 1963/09/26.
29. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Médicale*. 1947;30:339-40.
30. Donahue RP, Abbott RD. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet*. 1987;2(8569):1215. Epub 1987/11/21.
31. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6428):1401-4. Epub 1984/05/12.
32. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiological reviews*. 2000;80(2):649-80. Epub 2000/04/04.
33. Gallagher AM, Robson PJ, Livingstone MB, Cran GW, Strain JJ, Murray LJ, et al. Tracking of energy and nutrient intakes from adolescence to young adulthood: the experiences of the Young Hearts Project, Northern Ireland. *Public health nutrition*. 2006;9(8):1027-34. Epub 2006/11/28.
34. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50:216-29.

35. US Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and prevention (CDC), Hyattsville M. The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Dual Energy X-Ray Absorptiometry – Android/Gynoid Measurements (DXXAG_C).
36. Gibson R. Principles of nutritional assessment. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
37. Gomes F, Anjos L, Vasconcellos M. Antropometria como ferramenta de avaliação do estado nutricional coletivo de adolescentes. *Revista de Nutrição*. 2010;23:591-605.
38. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(5):1083-9. Epub 2011/03/05.
39. Machado AF. Dobras cutâneas: localização e procedimentos. *Motricidade*. 2008;4:41-5.
40. Motta JvS, Lima NP, Olinto MTA, Gigante DP. Social mobility and smoking: a systematic review. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015;20:1515-20.
41. Amaro Júnior E, Yamashita H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001;23:2-3.
42. Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2005;8(3):305-9. Epub 2005/04/06.
43. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;69(3):89-95. Epub 2001/03/10.
44. Puntmann VO. How-to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *Postgraduate medical journal*. 2009;85(1008):538-45. Epub 2009/10/01.
45. Gottlieb MG, Bonardi G, Moriguchi EH. Physiopathology and inflammatory aspects of atherosclerosis. *Sci med*. 2005;15(3):203-7.
46. Poledne R, Lorenzova A, Stavek P, Valenta Z, Hubacek J, Suchanek P, et al. Proinflammatory status, genetics and atherosclerosis. *Physiological research*. 2009;58 Suppl 2:S111-8. Epub 2009/01/01.
47. Wu CK, Yang CY, Lin JW, Hsieh HJ, Chiu FC, Chen JJ, et al. The relationship among central obesity, systemic inflammation, and left ventricular diastolic dysfunction as determined by structural equation modeling. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(4):730-7. Epub 2011/03/12.
48. Montgomery JE, Brown JR. Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Vascular health and risk management*. 2013;9:37-45. Epub 2013/02/07.
49. Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2007;34(1):18-22. Epub 2007/02/14.
50. Azevedo WF, Cantalice ASC, Gonzaga NC, Simões MDS, Guimarães ALV, Carvalho DF, et al. Fibrinogen: cardiometabolic risk marker in obese or overweight children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2015;91:464-70.
51. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *Jama*. 2005;294(14):1799-809. Epub 2005/10/13.
52. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):911-9; quiz 20. Epub 2005/05/04.
53. Guimarães DED, Sardinha FLdC, Mizurini DdM, Carmo MdGTd. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Adipocinas: a new view of adipose tissue*.
54. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226-8. Epub 2003/01/28.
55. Funahashi T, Matsuzawa Y, Kihara S. Adiponectin as a potential key player in metabolic syndrome: Insights into atherosclerosis, diabetes and cancer. *International Congress Series*. 2004;1262:368-71.

56. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2007;88:2-19.
57. Slopen N, Loucks EB, Appleton AA, Kawachi I, Kubzansky LD, Non AL, et al. Early origins of inflammation: An examination of prenatal and childhood social adversity in a prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:403-13. Epub 2014/12/03.
58. Camelo LV, Giatti L, Neves JA, Lotufo PA, Bensenor IM, Chor D, et al. Life course socioeconomic position and C-reactive protein: mediating role of health-risk behaviors and metabolic alterations. *The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)*. *PloS one*. 2014;9(10):e108426. Epub 2014/10/14.
59. Nazmi A, Oliveira IO, Horta BL, Gigante DP, Victora CG. Lifecourse socioeconomic trajectories and C-reactive protein levels in young adults: findings from a Brazilian birth cohort. *Soc Sci Med*. 2010;70(8):1229-36. Epub 2010/02/09.
60. Gimeno D, Brunner EJ, Lowe GD, Rumley A, Marmot MG, Ferrie JE. Adult socioeconomic position, C-reactive protein and interleukin-6 in the Whitehall II prospective study. *European journal of epidemiology*. 2007;22(10):675-83. Epub 2007/08/02.
61. Stringhini S, Batty GD, Bovet P, Shipley MJ, Marmot MG, Kumari M, et al. Association of lifecourse socioeconomic status with chronic inflammation and type 2 diabetes risk: the Whitehall II prospective cohort study. *PLoS medicine*. 2013;10(7):e1001479. Epub 2013/07/12.
62. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Socioeconomic position in childhood and adulthood and insulin resistance: cross sectional survey using data from British women's heart and health study. *BMJ*. 2002;325(7368):805. Epub 2002/10/12.
63. Brunner E, Shipley MJ, Blane D, Smith GD, Marmot MG. When does cardiovascular risk start? Past and present socioeconomic circumstances and risk factors in adulthood. *Journal of epidemiology and community health*. 1999;53(12):757-64. Epub 2000/02/03.
64. Ferrie JE, Shipley MJ, Stansfeld SA, Smith GD, Marmot M. Future uncertainty and socioeconomic inequalities in health: the Whitehall II study. *Soc Sci Med*. 2003;57(4):637-46. Epub 2003/06/25.
65. Vasconcelos AMN, Gomes MMF. Transição demográfica: a experiência brasileira. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2012;21(4):539-48.
66. Leone ET, Maia AG, Baltar PE. Mudanças na composição das famílias e impactos sobre a redução da pobreza no Brasil. *Economia e Sociedade*. 2010;19:59-77.
67. Silva AAMd. A desigualdade de renda no Brasil está diminuindo? *Cadernos de saúde publica*. 2015;31:1125-6.
68. Antigo MF, Machado AF. Mobilidade intrageracional de rendimentos no Brasil. *Revista de Economia Política*. 2013;33:166-78.
69. United Nation Development Programme (UNDP) Human Development Report 2016: Human Development for Everyone. 2016.
70. Malhotra R, Malhotra C, Chan A, Ostbye T. Life-course socioeconomic status and obesity among older Singaporean Chinese men and women. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2013;68(1):117-27. Epub 2012/11/20.
71. Melchior M, Berkman LF, Kawachi I, Krieger N, Zins M, Bonenfant S, et al. Lifelong socioeconomic trajectory and premature mortality (35-65 years) in France: findings from the GAZEL Cohort Study. *Journal of epidemiology and community health*. 2006;60(11):937-44. Epub 2006/10/21.
72. Neuman M, Finlay JE, Davey Smith G, Subramanian SV. The poor stay thinner: stable socioeconomic gradients in BMI among women in lower- and middle-income countries. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(5):1348-57. Epub 2011/10/14.
73. Subramanian SV, Perkins JM, Ozaltin E, Davey Smith G. Weight of nations: a socioeconomic analysis of women in low- to middle-income countries. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(2):413-21. Epub 2010/11/12.

74. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Income-specific trends in obesity in Brazil: 1975-2003. *American journal of public health*. 2007;97(10):1808-12. Epub 2007/09/01.
75. Jones-Smith JC, Gordon-Larsen P, Siddiqi A, Popkin BM. Is the burden of overweight shifting to the poor across the globe? Time trends among women in 39 low- and middle-income countries (1991-2008). *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(8):1114-20. Epub 2011/09/14.
76. Goncalves H, Assuncao MC, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG, et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *International journal of epidemiology*. 2014;43(4):1082-8. Epub 2014/04/15.
77. Victora CG, Araujo CL, Menezes AM, Hallal PC, Vieira Mde F, Neutzling MB, et al. Methodological aspects of the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Revista de saude publica*. 2006;40(1):39-46. Epub 2006/01/18.
78. Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International journal of epidemiology*. 2008;37(4):704-9. Epub 2007/09/12.
79. Araujo CL, Menezes AM, Vieira Mde F, Neutzling MB, Goncalves H, Anselmi L, et al. The 11-year follow-up of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study: methods. *Cadernos de saude publica*. 2010;26(10):1875-86. Epub 2010/10/22.
80. US Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and prevention (CDC), Hyattsville M. The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Dual Energy X-Ray Absorptiometry – Android/Gynoid Measurements (DXXAG_C). .
81. VanItallie TB, Yang MU, Heymsfield SB, Funk RC, Boileau RA. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52(6):953-9. Epub 1990/12/01.
82. 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. *Journal of biomedical informatics*. 2009;42(2):377-81. Epub 2008/10/22.

II. MODIFICAÇÕES DO PROJETO

Nesta seção, são detalhadas as mudanças realizadas nos artigos propostos no projeto original.

Artigo 1: Nível socioeconômico ao longo da vida e índice de massa corporal: uma revisão sistemática

O título do artigo 1, inicialmente proposto como *Nível socioeconômico ao longo da vida e índice de massa corporal: uma revisão sistemática*, foi alterado para: “*Socioeconomic status throughout life and body mass index: a systematic review and meta-analysis*”.

O artigo foi inicialmente submetido para a Revista de Saúde Pública e após para a *Nutrition Reviews*, sendo recusado por ambas. As principais sugestões apontadas pelos revisores foram aprofundar a discussão e melhorar a apresentação dos resultados. Após realizar as modificações sugeridas, o artigo foi submetido para a revista Cadernos de Saúde Pública. As principais sugestões foram: realizar uma avaliação da qualidade da evidência, aprofundar a discussão e realizar metanálises. Sendo assim, foram incluídas no artigo quatro metanálises que não estavam planejadas no projeto inicial.

Artigo 2: Nível socioeconômico ao longo da vida e gordura corporal aos 22 anos: coorte de nascimentos de 1993, Pelotas-RS

O título do artigo 2, inicialmente proposto como Nível socioeconômico ao longo da vida e gordura corporal aos 22 anos: coorte de nascimentos de 1993, Pelotas-RS, foi alterado para: “*Life Course models of socioeconomic status and body mass index: The 1993 birth cohort*”.

A proposta inicial do artigo era utilizar o desfecho adiposidade, representado pela gordura corporal mensurada pelo DXA e pela distribuição da gordura corporal. No entanto, para facilitar a comparação com outros estudos foi decidido utilizar o IMC como desfecho.

Artigo 3: Nível socioeconômico ao longo da vida e HDL e LDL em adultos jovens: um estudo longitudinal de 22 anos

O título do artigo 3, inicialmente proposto como Nível socioeconômico ao longo da vida e marcadores metabólicos e inflamatórios aos 22 anos: coorte de nascimento de

1993, Pelotas-RS, foi alterado para: “Nível socioeconômico ao longo da vida e HDL e LDL em adultos jovens: um estudo longitudinal de 22 anos”.

A proposta inicial do artigo era avaliar a relação entre o NSE ao longo da vida e os seguintes marcadores: triglicerídeos, colesterol total, LDL, HDL, fibrinogênio, adiponectina e PCR. No entanto, como até o momento o fibrinogênio não foi dosado, não foi possível ser incluído nas análises. Além disso, foi decidido não incluir a adiponectina nas análises, uma vez que artigos recentes têm observado um efeito paradoxal da adiponectina com a mortalidade cardiovascular, ou seja, as concentrações séricas altas de adiponectina estão associados com mortalidade cardiovascular, o que não é esperado, uma vez que, indivíduos com peso normal têm concentrações séricas mais altas que indivíduos acima do peso. Portanto, embora existam evidências epidemiológicas sobre as associações entre concentrações séricas baixas de adiponectina e resistência à insulina e diabetes tipo 2, estudos com randomização mendeliana sugerem que não há uma relação de causa-efeito, o que indica que a adiponectina é apenas um marcador.

Além disso, após a defesa, foi sugerido avaliar apenas os marcadores HDL e LDL, para facilitar a interpretação dos achados.

Outra modificação diz respeito a análise estatística. Para avaliar a mediação da associação entre a NSE ao longo da vida e os marcadores metabólicos aos 22 anos seriam utilizadas equações estruturais. No entanto, como existem variáveis pós-confundidoras foi decidido realizar as análises de mediação com *G-computation*, que permite incluir essas variáveis na análise.

III RELATÓRIO DE TRABALHO DE CAMPO

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

Relatório do Trabalho de Campo

COORTE93
ACOMPANHAMENTO

22
ANOS

Refletindo
sobre o futuro!

COORTE DE NASCIMENTOS DE 1993 DE PELOTAS-RS: ACOMPANHAMENTO DOS 22 ANOS.

Pelotas - RS - Brasil
2015-2016



UFPEL



PPGE
Programa de
Pós-Graduação
em Epidemiologia



RESUMO:

O acompanhamento dos 22-23 anos dos jovens pertencentes à Coorte de nascimentos de 1993 foi realizado no período de outubro de 2015 a julho de 2016. Foram localizados 4.933 jovens, dos quais 193 (3,7%) eram óbitos, 175 (3,3%) recusaram participar do estudo e 3.810 foram entrevistados (76,3% de taxa de acompanhamento). As perdas totalizaram 1.071 (20,4%). A maior parte dos entrevistados era do sexo feminino (53,2%) e a média de idade foi de 22,6 anos (DP:0,3). O acompanhamento da 2ª geração da Coorte de 1993 foi realizado de janeiro a dezembro de 2016. Foram identificadas 1.629 crianças, das quais 1.213 foram avaliadas, totalizando uma taxa de acompanhamento de 74,5%. As crianças foram submetidas a testes psicológicos - o CBCL para crianças a partir de 1 ano e 4 meses e o teste de quociente de inteligência, para aquelas com idade a partir de 6 anos. Todas as crianças tiveram saliva e medidas antropométricas coletadas, sendo que aquelas a partir de 5 anos também realizaram BODPOD. Além das crianças, as mães e os pais não pertencentes à Coorte também responderam a algumas questões e realizaram coleta de saliva. Ao todo, foram entrevistadas 271 mães e 652 pais não pertencentes à Coorte. A maior parte das crianças entrevistadas era do sexo masculino (53,5%). A idade das crianças variou de zero até 10 anos, com média de 2,9 anos (DP:2,1).

1. HISTÓRIA BREVE DA COORTE DE NASCIMENTOS DE 1993: ACOMPANHAMENTOS DE 1993 A 2011

No ano de 1993 todos os nascidos vivos de partos hospitalares na zona urbana do município de Pelotas foram elegíveis para participarem do estudo de Coorte de 1993, que objetivou avaliar alguns aspectos da saúde de seus participantes. De primeiro de janeiro a 31 de dezembro de 1993, foram realizadas visitas diárias às cinco maternidades da cidade, com o intuito de identificar os elegíveis para o estudo. Das 5.265 crianças identificadas, 5.249 aceitaram participar do estudo, caracterizando o estudo perinatal e o tamanho de amostra dessa coorte.

No estudo perinatal foram coletados dados maternos e do recém-nascido, as mães responderam a um questionário contendo informações demográficas, socioeconômicas, reprodutivas, comportamentais, de assistência médica e de morbidade da família. Subamostras das crianças desta coorte foram visitadas posteriormente, com um mês, três e seis meses e com um, quatro, seis e nove anos de idade. Nos anos de 2004 (11 anos), 2008 (15 anos) todos os membros da coorte foram novamente procurados, os quais – junto a suas mães/responsáveis – responderam a questionários e tiveram as suas medidas antropométricas aferidas, amostra sanguínea coletada e realizaram alguns exames (ex.: espirometria). Em 2011 (18 anos), uma nova busca e acompanhamento foram realizados, somente os jovens foram chamados a participar, com o intuito de capturar dados sobre saúde, condições de vida e comportamentos, assim como ter medidas objetivas de saúde (ex.: composição corporal). Os detalhes metodológicos referentes aos acompanhamentos prévios da Coorte de 1993 já estão publicados (Victora, 2008; Gonçalves, 2014).

2. ACOMPANHAMENTO DOS JOVENS AOS 22-23 ANOS E DA 2ª GERAÇÃO DA COORTE DE 1993 (2015/2016)

O planejamento do acompanhamento dos 22-23 anos teve início em outubro de 2014. A equipe de pesquisa do acompanhamento foi composta pelas doutorandas Ana Paula Gomes, Andrea Wendt, Isabel Oliveira Bierhals, Luna Strieder Vieira e Paula Duarte de Oliveira; supervisora de campo Fernanda Mendonça e coordenadores do estudo: Ana Maria Baptista Menezes, Helen Gonçalves, Maria Cecília Assunção e Fernando Wehrmeister. Uma série de reuniões da equipe se sucederam até que o trabalho pudesse começar. Nestas reuniões foram escolhidas a logística, os instrumentos e determinado os exames a serem realizados pelos participantes.

O acompanhamento dos 22-23 anos foi realizado entre 13 de outubro de 2015 e 29 de julho de 2016, na clínica do Centro de Pesquisas Epidemiológicas Dr. Amílcar Gigante. Neste acompanhamento, diferentemente dos demais, os filhos dos participantes da Coorte também foram convidados a fazer parte do estudo, constituindo uma nova coorte a ser avaliada – a “Segunda (2ª) geração da Coorte de 1993”. Portanto, também foram entrevistados os pais ou mães dessas crianças que não são participantes da coorte original. Junto a eles foram coletadas algumas informações básicas de saúde materna/paterna e da criança e material genético (saliva dos pais e da criança), conforme será especificado posteriormente. O acompanhamento da 2ª geração teve seu início em 19 de janeiro, após a equipe estar suficientemente treinada para os instrumentos e exames e foi finalizado em dezembro de 2016.

A Figura 1 apresenta um breve resumo dos acompanhamentos e amostragens realizadas nessa coorte até 2015/2016. 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 conhecidos no período pelo número de nascidos vivos.

O presente relatório de trabalho de campo descreve, a seguir, todas as atividades desenvolvidas no acompanhamento dos membros e da 2ª geração da Coorte de 1993 em 2015/2016.

1993 Pelotas Birth Cohort Visits and follow-up rates

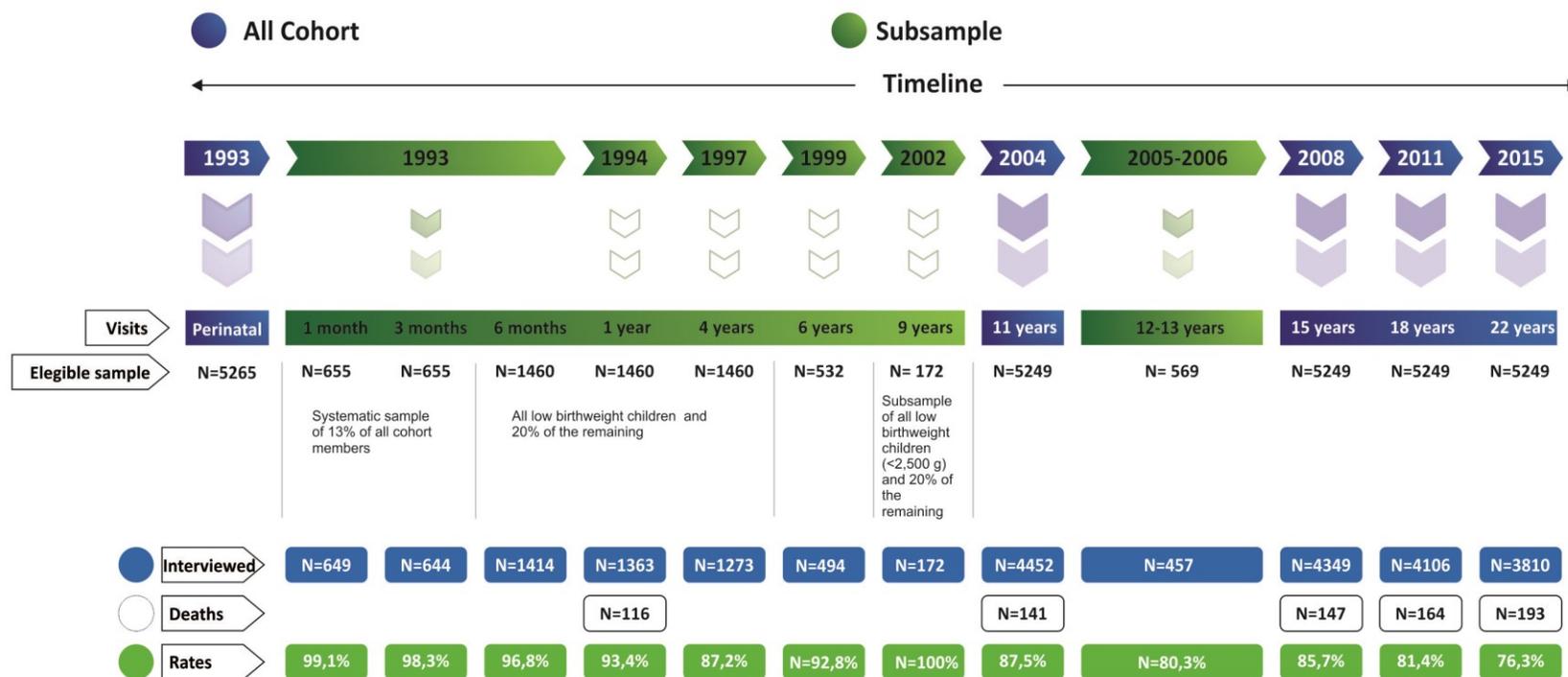


Figura 1. Visitas e taxas de acompanhamento da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

3. MEMBROS DA COORTE 1993

3.1 Localização dos participantes da coorte

Diversas estratégias de busca foram adotadas para localizar os participantes do estudo. Estas estratégias iniciaram antes do início do acompanhamento e se estenderam durante todo o acompanhamento, visando reduzir as perdas de acompanhamento. Quando localizados, tanto jovens e/ou pais ou responsáveis eram informados sobre a realização de uma futura visita. Cada um dos métodos utilizados será descrito na sequência dos acontecimentos.

✓ *Atualização do banco de endereços dos 18 anos (2011)*

Após o término do acompanhamento dos 18 anos da Coorte de 1993, em março de 2012, iniciou o período de atualização do banco de endereços dos jovens. A partir dos dados coletados no acompanhamento dos 18 anos, foram geradas listas impressas contendo dados de identificação como: número de identificação e nome do adolescente, nome dos pais, endereço e telefones do jovem e de pessoas conhecidas (quando disponíveis). Quatro bolsistas foram treinadas para realizar as atualizações de endereços, contatos telefônicos e de outras informações (como ponto de referência da residência, nome e/ou endereço da escola/universidade e/ou trabalho e contato de algum parente ou conhecido próximo). Foram realizadas ligações do Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE) para todos os contatos existentes no banco de dados do último acompanhamento.

✓ *Identificação dos jovens no banco do Cartão SUS*

A partir de março de 2015, foi utilizado o banco do cartão SUS (online: <https://portaldocidadao.saude.gov.br/portalcidadao/areaCadastro.htm>) para identificar os jovens cujo contato telefônico não estava disponível. Foram buscadas informações de endereço e telefone dos jovens a partir do nome da mãe ou do próprio jovem.

✓ ***Rastreamento dos jovens nos domicílios e entrega de folder sobre acompanhamento da Coorte de 1993 aos 22 anos***

Em setembro de 2015 foram contratados dois rastreadores para se deslocarem até os endereços dos jovens que constavam no banco de dados e cujo contato telefônico não foi possível ou não estava disponível. Uma vez localizado o domicílio do(a) jovem era atualizado os contatos e entregue um folder divulgando o acompanhamento de 2015-16, o qual convidava-o(a) a participar.

✓ ***Busca dos jovens em redes sociais***

A procura pelos jovens pelas redes sociais iniciou em setembro de 2015, através da rede social *Facebook*, utilizando a busca textual pelos nomes dos participantes. Nesta mesma rede social, também houve interação com os participantes e divulgação de informações sobre o acompanhamento via página (*fanpage*) da Coorte de 1993 (<https://www.facebook.com/coorte1993>). Em maio de 2016, foram efetuados anúncios impulsionados na *fanpage*, durante três semanas consecutivas, tendo como alvo aqueles jovens na faixa etária do estudo. Tais postagens informavam sobre o encerramento do acompanhamento e divulgavam as facilidades oportunizadas para que os participantes comparecessem ao CPE, como disponibilidade de van (transporte gratuito até a clínica, ofertado pelo estudo), fornecimento de atestado de comparecimento ao local (para trabalhadores ou estudantes) e possibilidade de realização das entrevistas por telefone (sendo esta a última opção). Neste mesmo período, devido a grande ausência de resposta aos telefonemas no final do trabalho de campo, iniciou-se a busca dos jovens através do aplicativo *Whatsapp*.

✓ ***Outras estratégias de busca dos jovens***

- **Indicação de membros da Coorte:** Desde o início do acompanhamento dos 22 anos perguntava-se ao jovem se conhecia outro jovem participante da Coorte de 1993 para indicar. Em caso afirmativo, era solicitado nome e telefone deste participante.
- **Matérias veiculadas em meios de comunicação locais:** Com o objetivo de divulgar o acompanhamento da Coorte de 1993 e trazer mais participantes do estudo para a clínica, foram divulgadas matérias na RBS TV, Rádio Universidade e Jornal Diário Popular. Elas ocorreram, conforme local, em:

- **07 de dezembro de 2015:** Reportagem sobre a Coorte de 1993 no jornal local (Diário popular).
- **14 de dezembro de 2015:** Entrevista com a pesquisadora Maria Cecília Assunção e doutoranda Isabel Bierhals na Rádio Universidade;
- **4 de abril de 2016:** Entrevista com a pesquisadora Ana Menezes do Jornal do Almoço (RBS TV).

3.2 Instrumentos de pesquisa

A confecção dos questionários (geral, confidencial e de saúde mental) utilizados no estudo começaram no ano anterior ao início do acompanhamento. Após várias discussões sobre os temas, instrumentos e a apresentação destes, as perguntas foram agrupadas em blocos e, então, inseridas na plataforma eletrônica *Research Electronic Data Capture (REDCap)*.

O *REDCap* foi desenvolvido e implantado inicialmente na Universidade Vanderbilt, com o intuito de oferecer uma ferramenta intuitiva e reutilizável para a comunidade científica; na coleta, armazenamento e difusão de dados de pesquisa. Possui uma interface acessível que permite ao usuário inserir dados de estudos de forma segura e acurada (Harris *et al.*, 2009).

Todos os questionários dos 22 anos foram planejados para serem aplicados em *netbooks* ou *notebooks*, sendo acessados através de qualquer *browser*. Prevendo possíveis problemas técnicos com os computadores e/ou sistema, uma versão impressa de todos os questionários, com exceção de um teste (teste de faces), foi preparada. Uma apresentação mais detalhada de cada instrumento é fornecida a seguir.

- ✓ **Questionário geral:** constituiu-se por 276 questões e foi dividido em nove blocos que abordavam diversos temas: Bloco A: Identificação; Bloco B: Estudos; Bloco C: Trabalho; Bloco D: Família, moradia e renda; Bloco E: Gravidez; Bloco F: Saúde; Bloco G: Trânsito; Bloco H: Atividade física; Bloco I: Lazer; Bloco J: Eventos estressores; Bloco K: Fumo e discriminação; Bloco L: Álcool; Bloco M: Saúde mental (SRQ-20).
- ✓ **Questionário confidencial:** composto por 76 questões sobre diferentes temas, como consumo de bebidas alcoólicas, uso de drogas, violência, bem-estar, vida sexual e

contracepção. O questionário era preenchido pelos jovens, preferencialmente em *netbook*, imediatamente após o término do questionário geral. Caso o participante apresentasse dificuldades para utilizar o computador, poderia utilizar a versão impressa. Os questionários confidenciais realizados em papel eram inseridos em envelope, “lacrados” pelos jovens e depositados em uma urna. Semanalmente, as doutorandas recolhiam os questionários e digitavam as respostas diretamente no *REDCap*.

- ✓ **Testes psicológicos aplicados por psicólogos:** composto pelo Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI (Sheehan *et al.*, 1998; Amorim, 2000) e o SPAN de dígitos (Wechsler, 1997; Nascimento, 2004).
 - **MINI** - trata-se de um entrevista diagnóstica de curta duração (15 a 30 minutos) que visa classificar os entrevistados forma compatível com os critérios do DSM-V e da CID-10. Dentre os transtornos mentais avaliados pelo MINI, foram investigados na Coorte de 1993 aos 22 anos:
 - Episódio depressivo maior e risco de suicídio;
 - Transtorno Bipolar;
 - Fobia social;
 - Transtorno de ansiedade generalizada;
 - Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade;
 - Transtorno da personalidade antissocial;
 - Transtorno de estresse pós-traumático.
 - O **SPAN de dígitos** é um subteste da escala WAIS-III, que avalia o Quociente de Inteligência - QI. O subteste Dígitos é composto de oito séries para ordem direta e sete para inversa, havendo um aumento gradual da quantidade de dígitos em cada série. A ordem direta é aplicada em primeiro lugar, seguida pela inversa, que é administrada independentemente se o examinando fracassa totalmente na ordem direta. Cada item é formado de dois conjuntos de dígitos constituindo em duas tentativas, sendo ambas aplicadas. A pontuação máxima no subteste é de 30 pontos, sendo que o resultado bruto máximo na ordem direta é de 16 pontos enquanto na ordem inversa é de 14 pontos.
- ✓ **Testes psicológicos autoaplicados:** constituído ao todo por 57 questões, oriundas de diferentes instrumentos:

- **Escala de Prazer Snaith-Hamilton** (Snaith *et al.*, 1995): composta por 14 questões para avaliar anedonia (perda da capacidade de sentir prazer, comum aos estados gravemente depressivos). Escores elevados nesta escala indicam níveis elevados do estado de anedonia;
- ***Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised (CESD-R)*** (Eaton *et al.*, 2004): é um teste de *screening* para depressão composto por 20 perguntas. A pontuação total varia de 0 a 60 pontos e um escore igual ou acima de 16 indica uma pessoa em risco de depressão.
- **Escala Transversal de Sintomas de Nível 1** (Narrow *et al.*, 2013): constituído por 23 questões que avaliam domínios de saúde mental importantes entre os diagnósticos psiquiátricos. Esta versão para adultos consiste em 23 perguntas que avaliam 13 domínios psiquiátricos, incluindo:
 - Depressão
 - Raiva
 - Mania
 - Ansiedade
 - Sintomas somáticos
 - Ideação suicida
 - Psicose
 - Distúrbio do sono
 - Memória
 - Pensamentos e comportamentos repetitivos
 - Dissociação
 - Funcionamento da personalidade
 - Uso de substâncias

Cada domínio consiste de 1 a 3 perguntas. Cada item investiga o quanto (ou com que frequência) o indivíduo tem sido perturbado pelo sintoma específico durante as duas últimas semanas. O item deve ser classificado em uma escala de 5 pontos (0 = nada ou de modo algum; 1 = muito leve ou raramente; 2 = leve ou vários dias; 3 = moderado ou mais da metade dos dias; e 4 = grave ou quase todos os dias). Uma pontuação igual ou superior a

2 é definida como o nível limiar para cada domínio, com a exceção de "uso de substâncias, cujo limiar foi fixado em uma pontuação igual ou superior a 1.

- ✓ **Teste de faces** (Facial Expression Recognition Brazilian Task - FERBT): respondido pelo jovem diretamente no netbook, com o intuito de avaliar o reconhecimento de emoções (Vasconcellos, 2014).
- ✓ **Questionário de Frequência Alimentar (QFA)**: composto por 94 itens alimentares, o QFA foi desenvolvido com base nos questionários alimentares de outros acompanhamentos. O questionário semiquantitativo 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 jovens. O QFA era preenchido pelo próprio jovem diretamente no computador, salvo aqueles com dificuldade para manusear o equipamento, os quais foram auxiliados pela monitora da sala.

3.2 Manuais de instruções

Os manuais de instruções do estudo serviram como guia e apoio para os entrevistadores e responsáveis dos equipamentos. Foram sempre utilizados nos casos de dúvidas, tanto no registro de informações no *netbook*, quanto para esclarecer sobre os critérios de exclusão dos procedimentos, erros dos equipamentos, etc. Exemplares dos mesmos permaneciam em cada sala de entrevista e exames.

3.3 Testagem dos instrumentos (estudos pré-piloto)

A versão impressa dos questionários geral, confidencial e de saúde mental autoaplicado foi testada, através de um pré-piloto, entre julho e agosto de 2015, em pessoas da faixa etária próxima a do estudo. Esta estratégia permitiu avaliar o tempo despendido nas entrevistas e, principalmente, a compreensão das perguntas pelos entrevistados. Após esse primeiro teste, os questionários foram inseridos no formato digital. O doutorando Cauane Silva foi responsável por esta tarefa.

No dia 21 de setembro de 2015 foi realizado outro pré-piloto, com o objetivo de testar as questões do questionário geral na versão eletrônica. As doutorandas despenderam dois turnos no auditório do CPE para a aplicação do questionário geral e do questionário confidencial em oito jovens com idade entre 20 e 24 anos, trabalhadores ou bolsistas do CPE, que não faziam parte do estudo. A duração média das entrevistas foi de 1 hora e 20 minutos, sendo aproximadamente 1 hora e 10 minutos para a realização do questionário geral completo e cerca de 10 minutos para o preenchimento do questionário confidencial.

3.4 Recrutamento e seleção de pessoal

A maior parte da equipe que atuou nesta etapa do estudo já se encontrava trabalhando na clínica, no trabalho de campo da Coorte 2004 (acompanhamento dos 11 anos de idade). Apenas algumas vagas precisaram ser preenchidas, são elas: entrevistadoras (2 vagas); psicólogos (3 vagas); exames, como espirometria, DLCO (Difusão pulmonar de monóxido de carbono), VOP (Velocidade da onda de pulso), coleta de sangue e DXA (Absorciometria de dupla energia de raios-X) (7 vagas) e auxiliares de pesquisa para o “Quartel general –QG” (2 vagas).

A seleção e recrutamento de pessoal para as vagas remanescentes ocorreram entre julho e agosto de 2015 (15 a 30/07 – inscrições; 01 a 05/08 – entrevistas). A supervisora de campo da Coorte, Fernanda Mendonça, analisou 55 currículos de candidatos de ambos os sexos, com ensino superior completo. Após análise dos currículos e entrevistas, foram escolhidas 40 pessoas com disponibilidade de tempo e perfil para a vaga. Destas, foram selecionados 20 candidatos para participarem do treinamento do questionário geral e confidencial e outros 13, com formação específica em Psicologia, que fizeram parte do treinamento da saúde mental. Os demais pré-selecionados foram chamados apenas para o treinamento dos exames. Para o questionário geral foram treinadas apenas mulheres, enquanto que para o treinamento dos psicólogos e equipamentos alguns candidatos homens também foram incluídos.

Para o cargo de coletador de sangue, o recrutamento foi feito separadamente pelas professoras Isabel Oliveira (responsável técnica) e Luciana Tovo Rodrigues e pela supervisora Fernanda Mendonça. Inicialmente, o campo iniciou com duas coletadoras que já trabalharam em acompanhamentos anteriores das coortes. Posteriormente, uma

das coletadoras foi demitida e nova seleção para o cargo foi realizada em março de 2016. Foram entrevistadas dez candidatas e apenas uma foi selecionada. Os critérios para seleção foram: experiência em coleta de sangue, disponibilidade de horários, planos de futuros (cursos ou viagens), horários e dias de trabalho, salário e experiência no ramo.

3.5 Treinamentos e seleção de equipe

Seguindo uma ordem cronológica, os treinamentos que serviram para capacitar pessoal e compor a equipe da coorte de 1993 estão abaixo descritos. O período de treinamento foi de 14/09 até 07/10 de 2015.

✓ *Treinamento de equipamentos de composição corporal e espirometria*

No período de 14 a 25 de setembro de 2015 foram treinados os candidatos designados para o manejo dos equipamentos. O treinamento previa a capacitação de pessoal para manipular os seguintes equipamentos: 3D Photonic Scanner, Pletismografia por deslocamento de ar (BodPod), DXA, Espirômetro, DLCO e VOP. Em resumo:

BodPod, DXA e 3D Photonic Scanner

- Responsáveis pelo treinamento: Isabel Bierhals e Luna Strieder
- Número de participantes: 2
- Contratados: 2

Espirometria e DLCO

- Responsável pelo treinamento: Paula Oliveira
- Número de participantes: 8
- Contratados: 4

VOP

- Responsáveis pelo treinamento: Andrea Wendt e Carolina Viana (médica convidada)
- Número de participantes: 4
- Contratados: 4

Antropometria e pressão arterial

-Responsáveis pelo treinamento: Isabel Bierhals, Luna Strieder e Bruna Schneider (nutricionista com expertise em medidas)

-Número de participantes: 4

-Contratados: 4

Coleta de sangue

-Responsáveis pelo treinamento: Isabel Oliveira e Luciana Tovo Rodrigues

-Número de participantes: 2

-Contratados: 2

Acclerometria

-Responsável pelo treinamento: Andrea Wendt

-Número de participantes: 2

-Contratados: 2

✓ *Treinamento do questionário geral e confidencial*

O treinamento teórico-prático (aproximadamente 40 horas) foi realizado sob responsabilidade da professora Helen Gonçalves e conduzido por todas as doutorandas, entre os dias 30 de setembro e 2 de outubro de 2015. O treinamento incluiu: (a) leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções; (b) aplicações simuladas entre as próprias candidatas e (c) treinamento do manejo do *REDCap*.

Durante o treinamento foi ressaltada a necessidade de manipular perfeitamente o questionário no computador e consultar o manual de instruções ou a doutoranda de plantão em casos de dúvidas. O manual de instruções foi lido juntamente com as entrevistadoras com o objetivo de explicar o sentido das perguntas. Ao final de cada dia, dramatizações eram realizadas com a intenção de desenvolver a capacidade das candidatas no manejo do computador nas diversas situações e como uma forma de avaliar o desempenho de cada uma.

Ao final do treinamento, as candidatas realizaram uma prova teórica. A classificação das candidatas baseou-se na média entre a nota da avaliação subjetiva das doutorandas, professora, supervisora e do desempenho na prova teórica. Foram consideradas aprovadas aquelas que obtiveram média igual ou superior a 6,0. Das 20 candidatas que participaram do treinamento, seis já estavam selecionadas por terem trabalhado na Coorte de 2004. Das 14 candidatas restantes, foram selecionadas duas para o preenchimento das vagas remanescentes de entrevistadoras, conforme ordem de classificação nos testes. Outras duas candidatas foram selecionadas para auxílio no QG e agendamento. As demais candidatas aprovadas ficaram como suplentes.

✓ *Treinamento do QFA*

A capacitação de pessoas para orientar os jovens sobre o preenchimento do QFA eletrônico e autoaplicado, foi realizada no dia 5 de outubro de 2015, com duas candidatas que trabalharam na coorte de 2004 e que foram contratadas após treinamento. Ambas foram orientadas sobre como proceder com o questionário em papel e no computador. Somente em exceções (problemas com o programa ou computadores) os QFA deveriam ser aplicados em papel. O treinamento foi de responsabilidade da aluna de pós-doutorado Juliana Vaz, com auxílio das doutorandas Isabel Bierhals e Luna Strieder.

✓ *Treinamento dos testes psicológicos*

O treinamento foi realizado entre os dias 5 a 7 de outubro de 2015, nos turnos da manhã e da tarde, sob responsabilidade da psicóloga Luciana Anselmi, colaboradora da pesquisa, com auxílio da doutoranda Ana Paula Gomes. Do total de participantes do treinamento, quatro psicólogos já estavam selecionados por terem trabalhado na Coorte de 2004. Dentre os candidatos restantes, foram selecionados dois para comporem a equipe de psicólogos e um foi convidado e contratado para auxiliar no agendamento dos jovens.

3.6 Estudo piloto na clínica do CPE

No dia 9 de outubro de 2015 foi realizado o estudo piloto do acompanhamento 2015/2016. Coordenadores, supervisora de campo e doutorandas observaram toda a logística para o funcionamento da clínica da coorte de 1993.

Os candidatos selecionados para trabalharem no acompanhamento foram divididos em dois grupos, conforme equipes da manhã e da tarde, para que em um primeiro momento servissem de participantes para as entrevistas e exames e, posteriormente, fossem os responsáveis pelas suas funções de coleta de dados. Essa estratégia permitiu estabelecer o fluxo a ser adotado (desde a chegada do jovem à clínica) e ajudou a estimar o tempo gasto para realização de todos os procedimentos.

3.7 Confecção de roupas para a realização dos exames de composição corporal

O equipamento BodPod exige o uso de roupas e toucas justas e o 3D Photonic Scanner, além das roupas justas, não permite o uso de roupas de cor preta. Por isso, foram adquiridas toucas de borracha (de natação) e roupas confeccionadas especialmente para uso nos equipamentos: bermuda e top de elastano, em cor cinza clara, com tamanhos P, M, G e XG. As roupas foram confeccionadas em 2014 para o acompanhamento da Coorte de 2004 e reaproveitadas para uso no acompanhamento da Coorte de 1993. Para circulação dos participantes na área de exames, foram adquiridos pares de protetores de pés e roupões, ambos descartáveis, em TNT.

3.8 Início do trabalho de campo em 2015/2016

O trabalho de campo teve início no dia 13 de outubro de 2016, no turno da manhã (8:00 horas) nas dependências do prédio B do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. O atendimento aos adolescentes foi realizado de segunda a sexta, em dois turnos de trabalho de seis horas corridas, os quais aconteciam das 8:00às 14:00 (turno da manhã) e das 14:00às 20:00 (turno da tarde). Nos sábados o período de atendimento era das 9:00 às 17:00 horas.

3.8.1 Logística da Coorte de 1993 na clínica do CPE

A coleta de dados deste acompanhamento ocorreu na Clínica Médica de Pesquisa em Saúde Coletiva, localizada no Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amílcar Gigante, uma infraestrutura única, voltada para a operacionalização de pesquisas de base populacional na área da saúde. Todos os jovens eram convidados a comparecer na clínica mediante agendamento telefônico. A ordem das ligações obedecia a data de nascimento dos jovens, na intenção de não contatar inicialmente aqueles adolescentes que ainda não haviam completado 22 anos. Inicialmente foram agendados 16 adolescentes por dia, oito em cada turno de trabalho. Esse número foi sendo testado e foi aumentando gradativamente até chegar a 30 agendamentos por turno de trabalho, com o objetivo de que pelo menos 50 adolescentes visitassem a clínica por dia.

O jovem agendado, ao chegar à clínica, era atendido na recepção. Neste momento, era solicitado um documento de identificação (Carteira de Identidade; Carteira Nacional de Habilitação; Certidão de Nascimento; CPF ou Carteira de Trabalho) para certificação de que se tratava de um participante da Coorte de 1993 e para a realização do cadastro e digitalização do documento. O nome do jovem era conferido com o que constava no sistema (REDCap). Caso o jovem não estivesse com um documento, perguntava-se o nome completo da mãe e esse era conferido em um banco de dados. O documento apresentado era, após cadastro, digitalizado e anexado como pdf ao banco dos participantes. No caso do adolescente ter comparecido à clínica sem ter sido agendado, os dados eram procurados no sistema e o cadastro era realizado. Ainda na recepção, o jovem recebia um crachá, para usar durante todo o tempo que estivesse na clínica, e uma pulseira contendo o número de identificação. Este crachá além de identificar o jovem, mostrava todos os procedimentos pelos quais ele deveria passar, garantindo desta forma que o acompanhado respondesse a todos os questionários e realizasse todos os exames previstos.

Após a entrega do crachá e da pulseira, o recepcionista entrava em contato com o responsável pelo fluxo dos questionários (pessoa que coordenava qual o questionário deveria ser feito em cada momento), para que o mesmo disponibilizasse uma entrevistadora para a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todos os TCLE continham o número de identificação do jovem. Ao final da leitura do

TCLE, os jovens deveriam assinalar todos os procedimentos (questionários e exames) que estivessem de acordo em fazer. Para as participantes do sexo feminino que estavam grávidas ou suspeitassem estar grávidas, não eram realizados os exames. Nos casos em que o jovem tivesse dúvida sobre algum exame, a entrevistadora explicava o procedimento. Caso o jovem recusasse ou relatasse possuir algum impedimento para a realização do exame, a doutoranda de plantão era chamada para tentar reverter a recusa ou confirmar o critério de exclusão, assinalando no crachá: R = recusa; G = grávida; PG = possível gravidez ou CE = critério de exclusão, nos itens correspondentes, conforme o resultado da conversa com o participante.

Após assinatura do TCLE, o jovem era conduzido para os responsáveis pelo fluxo da clínica, os quais o encaminhavam para a realização dos procedimentos. A clínica ficou dividida em dois espaços, um para a aplicação dos questionários e outro para a realização de exames, com um responsável pelo controle do fluxo em cada.

Na seção de entrevistas eram aplicados os questionários geral e confidencial, o QFA e os testes psicológicos. Na parte dos exames eram realizados os seguintes procedimentos: BodPod, DXA, avaliação das dimensões corporais (3D Photonic Scanner), espirometria, DLCO, VOP, coleta de sangue, antropometria (circunferência da cintura, altura em pé e altura sentado) e pressão arterial. A ordem com que os jovens realizavam os testes (questionários ou equipamentos) era controlada pelos responsáveis pelo fluxo.

Entre a realização dos exames e dos questionários, os jovens eram encaminhados à sala de recreação (entretenimento), a qual era supervisionada por uma monitora. Nesta sala, era oferecido a eles um lanche (sanduíche integral, salada de frutas e suco) e acesso a *netbooks* com internet.

3.8.1.1 “Fluxo” das entrevistas

Na estação da clínica destinada aos questionários (geral, confidencial, saúde mental e QFA) não havia uma ordem preferencial para realização dos mesmos. Todas as entrevistas eram realizadas com o auxílio de *netbooks*. Excepcionalmente, em caso de algum problema no sistema, as entrevistas eram realizadas em papel. Ainda, para a aplicação do questionário confidencial, caso o jovem não conseguisse manusear o

computador, era oferecido a ele uma versão impressa. O QFA era aplicado em uma sala contendo quatro computadores e o seu preenchimento era supervisionado por uma monitora.

Todas as dúvidas que as entrevistadoras tinham sobre a resposta do jovem eram registradas no *REDCap*. Em alguns casos elas consultavam a doutoranda plantonista e, caso esta não soubesse solucionar a dúvida, a pesquisadora responsável pelos questionários (Helen Gonçalves) era consultada.

3.8.1.2 “Fluxo” dos exames

O membro da coorte era conduzido pela responsável pelo entretenimento ou fluxo até um vestiário para trocar sua roupa pela apropriada para os exames. Era necessária a retirada de qualquer objeto de metal para a realização dos exames de composição corporal. Com a troca de roupa, os jovens deixavam seus pertences em armários com cadeados e percorriam todos os exames de posse da sua chave. O fluxo da parte dos equipamentos seguia alguns pré-requisitos.

1) **BodPod**: sempre que possível era a primeira medida a ser realizada, pois nessa estação era aferida a altura e o peso do jovem e, ambos, anotados no crachá para que os esses dados fossem utilizados em outros equipamentos, como o DXA e a espirometria. Para a realização do exame, o participante permanecia dentro de uma câmara fechada e escura por alguns segundos e era orientado a não se mexer. Era obrigatório o uso de uma roupa específica (top e bermuda) e de uma touca de natação.

2) **DXA**: na sala do DXA o/a jovem permanecia na posição supina em uma cama anexa ao aparelho e era realizado um *scanner* do seu fêmur, coluna e corpo inteiro. O jovem não poderia ter pinos/placas nos ossos ou estar usando qualquer objeto de metal para a realização do exame.

3) **3DPhotonic Scanner**: nesta sala o jovem entrava na câmara escura, era posicionado e permanecia por alguns instantes sem se mexer. Neste aparelho o uso de qualquer roupa que não fosse a fornecida pela pesquisa, gesso ou tatuagens grandes e escuras, dificultava a formação da imagem 3D e a tomada de medidas. Para alguns casos,

quando o aparelho não foi capaz de gerar a imagem e registrar a medida, mesmo após diversas tentativas, o jovem era considerado como perda para este equipamento.

4) **VOP e pressão arterial:** A primeira medida a ser realizada era a de pressão arterial, que era evitada de ser aferida logo após a coleta de sangue. Era realizada com o paciente sentado duas vezes. Depois que a medida de pressão era realizada, o participante recebia uma breve explicação sobre os procedimentos do VOP. Em seguida, era solicitado a ele que deitasse em uma maca e realizasse o mínimo de movimentação possível. A técnica treinada procurava o ponto de maior pulsação da artéria carótida na região do pescoço e da artéria femoral na região da virilha. Eram realizadas duas medidas com uma fita métrica: a) distância da fúrcula esternal até o ponto de maior pulsação no pescoço e; b) distância da fúrcula esternal até o ponto de maior pulsação na virilha. Estas duas medidas eram inseridas no software do equipamento, assim como as medidas de pressão arterial. Em seguida, eram fixados ao indivíduo eletrodos nas partes internas dos punhos direito e esquerdo e na perna esquerda acima do tornozelo. Os eletrodos eram conectados aos plugues correspondentes. Após os procedimentos iniciais, a técnica iniciava o exame que consistia na tonometria para leitura das ondas nas duas regiões (carótida e femoral). Ao final do exame o software exibia um resultado sobre a qualidade da aferição das ondas e em casos de qualidade ruim o procedimento era repetido.

5) **Antropometria:** nesta sala, era verificada a altura com o jovem sentado, a circunferência da cintura e a dinamometria. Todas as medidas antropométricas eram coletadas duas vezes e quando apresentava diferença entre a medida um e dois acima do erro aceitável, a terceira medida deveria ser realizada. O erro aceitável para cada medida era: 0,7 cm para altura sentada e para altura em pé e 1 cm para a circunferência da cintura. Para a realização da dinamometria, o participante deveria tirar todos os anéis, pulseiras, braceletes, relógio ou demais adornos na região do braço, pulso ou mãos. Sentado, com os joelhos flexionados, pernas unidas com os pés apoiados no chão, com as costas no encosto do assento, o cotovelo flexionado em posição de 90°, com a palma da mão virada em direção ao corpo e com o polegar apontando para cima, o participante precisava apertar o dinamômetro com o máximo de força possível, três vezes em cada mão, alternativamente. Devido a força realizada pelo participante para a realização deste exame, o mesmo deveria ser realizado anteriormente à coleta de sangue.

6) **Espirometria**: era realizada em duas etapas, pré e pós broncodilatador (salbutamol 400 mcg). Era necessário um intervalo de cerca de 15 minutos entre o primeiro e o segundo exames, que eram compostos de pelo menos três sopros semelhantes através do aparelho. O jovem fazia o exame sentado e os procedimentos para execução correta da manobra espirométrica era detalhadamente orientado pelas examinadoras.

7) **DLCO**: Na mesma sala da espirometria era realizada a DLCO, que poderia ser feita após a espirometria ou em outro momento, conforme necessidades do melhor fluxo da clínica e do participante nela. Para este exame o participante permanecia sentado e no momento indicado inspirava através de um bocal uma mistura gasosa composta de oxigênio, monóxido de carbono e nitrogênio. O participante deveria segurar a mistura gasosa inalada por 10 segundos e exalar normalmente através do bocal. Eram realizadas no mínimo duas manobras.

8) **Coleta de sangue**: era feita através de sistema fechado (a vácuo) e com o jovem deitado em uma maca. Os tubos de coleta eram etiquetados com uma etiqueta branca contendo o ID da coorte, além de ser escrito à mão o nome do participante. Eram preparados:

- a) 1 tubo de 8,5mL com gel separador para coleta de soro (BD);
- b) 1 tubos de 4mL com EDTA (BD) para coleta de plasma e extração de DNA;
- c) 1 tubo de 4,5mL com citrato (BD) para coleta de plasma.

Os tubos eram colocados numa grade de suporte (Figura 2) e encaminhados ao laboratório.



Uma maior descrição dos equipamentos utilizados durante o acompanhamento encontra-se no item “11.3 Equipamentos”.

3.8.1.3 Acelerometria

Ao término de todos os procedimentos, o jovem era encaminhado à recepção

Uma maior descrição dos equipamentos utilizados durante o acompanhamento encontra-se no item “11.3 Equipamentos”.

3.8.1.3 Acelerometria

Ao término de todos os procedimentos, o jovem era encaminhado à recepção onde era colocado um acelerômetro no punho de seu braço não dominante, o qual deveria permanecer durante sete dias. 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 participantes. A coleta com acelerometria durante o acompanhamento dos 22 anos teve início em 10/10/2015 e foi finalizada em 28/07/2016.

✓ *Logística da acelerometria*

A preparação dos acelerômetros era realizada pelos funcionários Christian Lourenço e Bruno Iorio Könsgen e a busca dos acelerômetros na residência dos jovens por Lindomar Almeida Pires e Andrei Lieven, sob a coordenação da doutoranda Andrea Wendt e do pesquisador Inácio Crochemore Mohnsam da Silva. Os acelerômetros utilizados neste trabalho de campo foram da marca *ActiGraph*, modelos *wGT3X-BT*, *wGT3X* e *ActiSleep* (Figura 3a). Todos os modelos desempenham as mesmas funções. Durante o acompanhamento estavam disponíveis um total de 476 acelerômetros (Figura 3b). No entanto, semanalmente, eram utilizados, em média, 25 acelerômetros. A preparação dos acelerômetros foi realizada através do *software Actilife 6.13.2*, assim como a conferência inicial dos dados.



(A)



(B)

Figura 3. Acelerômetro *ActiGraph* – modelo *wGT3X-BT*.

Os aparelhos eram programados para captar dados a partir da zero hora do dia posterior ao dia de colocação até a zero hora do dia de coleta, totalizando seis dias completos de captação de dados. Por exemplo: se a colocação estava agendada para quarta-feira, o acelerômetro era programado para captar dados da zero hora de quinta-feira até a zero hora da quarta-feira da semana seguinte. 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 da Coorte e (b) primeiro nome e as iniciais do sobrenome. Além destas práticas, cabe ressaltar que para a preparação dos acelerômetros a bateria dos mesmos eram carregadas até 100% de sua capacidade antes de serem acionados.

Diariamente, a lista de agendamentos referente a cada turno era enviada para os responsáveis pela acelerometria. Com o ID e iniciais do nome do jovem, o aparelho era configurado em um software e, depois de ativado para uso, era levado para recepção a fim de ser colocado no pulso dos jovens. Caso o jovem chegasse à clínica para ser atendido sem agendamento prévio, realizava-se a programação enquanto eram realizados os exames e as entrevistas.

Na recepção, o jovem era orientado sobre o uso do acelerômetro e era entregue a ele um guia de orientações sobre a utilização do equipamento. Era questionado ao

participante qual era a sua mão dominante, sendo o aparelho colocado no braço não dominante e com os pinos voltados para a direção dos dedos. O(A) recepcionista orientava sobre a necessidade de utilizar o equipamento durante as 24 horas do dia, inclusive no banho, para dormir ou 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.



Figura 4. Posição correta do acelerômetro para fixação ao pulso.

Após colocar o aparelho no jovem, o(a) recepcionista explicava o uso e entregava as instruções. Ainda, registrava em uma planilha específica a data, a hora, o número de identificação do acelerômetro, um telefone para contato e o local para coleta do monitor após o período de uso. Depois deste processo, o responsável pela acelerometria preparava uma planilha de coleta que era entregue aos coletores (motoqueiros) para a busca dos aparelhos no local e horário marcado previamente. Esta planilha era entregue aos coletores um dia antes das coletas, que eram orientados a

retirar o aparelho do pulso do jovem sempre que possível. Esta era a logística mais comum.

Algumas exceções ocorriam quando o participante não poderia colocar o acelerômetro na semana que visitou a clínica. Isto ocasionava 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 por meio dos mesmos funcionários que coletavam os aparelhos de outros participantes. Alguns participantes que se recusaram a comparecer à clínica tiveram suas entrevistas realizadas em domicílio e, ainda assim, o acelerômetro era colocado. Entrevistados por telefone também não utilizaram o acelerômetro.

Posteriormente ao recolhimento do aparelho pelo *motoboy* e chegada do acelerômetro na clínica do CPE, eram iniciados os procedimentos de *download* dos arquivos com os registros contidos nos monitores em um computador exclusivo para este fim (Figura 5), sendo os arquivos gerados e armazenados nesta máquina e no serviço de armazenamento e partilha de arquivos Dropbox®. Os dados eram armazenados em dois formatos distintos, *AGD* e *GT3X*. Os arquivos em formato *AGD* eram gerados com uma *epoch* de cinco segundos. Sempre após o *download*, o acelerômetro era colocado para carregar sua bateria e era disponibilizado para uso novamente.

Ao fazer o *download* do dado, o *software* utilizado permitia ver quantos dias o adolescente havia utilizado o acelerômetro. Para o dado ser considerado válido neste momento, o participante deveria ter mantido o aparelho fixado no pulso por um período equivalente a, no mínimo, três dias, do contrário este dado precisaria ser novamente coletado. Nestes casos, era realizado um novo contato telefônico com o(a) participante, explicando a necessidade de recolocação do aparelho. Caso o indivíduo não aceitasse recolocar, ele passava a ser contabilizado como perda.



Figura 5. Acelerômetros conectados para download dos dados.

Os acelerômetros não eram colocados em participantes em algumas situações específicas, sendo as seguintes: (a) ter alguma limitação física ou mental que impedisse o uso do monitor; (b) estar grávida; (c) jovens que trabalhavam em locais onde não era permitido o uso de qualquer tipo de pulseira, relógios, etc. (ex.: algumas fábricas, padarias, etc.); (d) residir na zona rural do município ou em outra cidade; (e) entrevista realizada por telefone. Este procedimento foi necessário devido a dificuldades logísticas para recolhimento do aparelho (situações c, d ou e) ou questões éticas (situações a e b). Os casos a,b foram considerados critérios de exclusão para o exame, enquanto que os casos c,d/e foram considerados perdas para a Coorte. No acompanhamento dos 18 anos, os casos c,d/e eram considerados critérios de exclusão, mas durante o acompanhamento dos 22 anos a coordenação decidiu que seriam considerados como perda para o estudo.

Para fins de controle de qualidade, o banco de dados da acelerometria era verificado periodicamente, juntamente com a planilha de controle. A partir dessa rotina, eram identificados e corrigidos possíveis problemas na programação dos acelerômetros (acelerômetros programados para captar mais ou menos de sete dias), pendências e inconsistências. Além disso, semanalmente, era realizado um monitoramento em relação ao número de elegíveis, dados coletados, acelerômetros em uso no momento, pendências de colocação, perdas e recusas. Maiores detalhes sobre a logística da

acelerometria podem ser encontrados no “Relatório da acelerometria”, desenvolvido pela doutoranda Andrea Wendt e Inácio Crochemore Mohnsam da Silva.

3.8.1.4 Encerramento dos procedimentos

Antes de deixar a clínica o jovem recebia uma ajuda de custo pelo tempo dispensado por sua participação no estudo (R\$50,00 ou este valor somado ao valor de passagens de ônibus, quando residiam fora de Pelotas), mediante assinatura de um recibo do valor pago. Para confecção do recibo era necessário que o participante apresentasse o RG e CPF (necessidade informada no agendamento), caso o jovem não os trouxesse no momento do acompanhamento, deveria retornar em outro momento portando os documentos para que a ajuda de custo fosse liberada. Em casos de impossibilidade de o jovem apresentar seus documentos, foi aceito que os pais ou responsáveis recebessem em nome do jovem. O jovem poderia solicitar atestados para comprovar falta na escola/universidade ou no trabalho, o qual era prontamente fornecido. Tais documentos ficavam à disposição na recepção e eram assinados pela supervisora de campo.

Alguns resultados de exames também eram fornecidos ao final, como o percentual de gordura medido pelo *BodPod* e a força apresentada na dinamometria, conforme documento. Também foi entregue o resultado do exame de sangue dos 18 anos de idade para aqueles que o realizaram. Os exames dos 18 anos ficaram prontos pouco antes do acompanhamento de 22 anos.

3.8.1.5 Tempo de permanência do jovem na clínica

O tempo de permanência dos jovens na clínica variou bastante durante o trabalho de campo. Inicialmente os jovens ficavam cerca de 4 horas na clínica. Conforme a equipe e fluxo tornaram-se mais familiarizadas com o acompanhamento este tempo foi reduzido para em média, 3 horas. Na Tabela 2 são apresentadas as médias de tempo gastas em cada estação.

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

ESTAÇÃO	MÉDIA DE TEMPO
Equipamentos – tempo total	1h 20 min
BodPod	8 min
DXA	15 min
Photonic	8 min
VOP e pressão arterial	10 min
Sangue	5 min
Espirometria 1	10 min
Espirometria 2	5 min
DLCO	6 min
Antropometria e dinamometria	5 min
Questionários – tempo total	1h 40 min
Geral	40 min
Confidencial	15 min
QFA	15 min
Testes Psicológicos	35 min
TEMPO TOTAL NA CLÍNICA	3h*

*Tempo estimado se o fluxo dos exames e questionários corria normalmente.

3.9.1 Entrevistas domiciliares

As visitas domiciliares começaram a ser realizadas a partir de 15 de março de 2016. Um motorista foi contratado para deslocar parte da equipe utilizando um carro (van) até a residência dos jovens, de segunda a sábado. A van percorria os vários bairros da cidade em busca de jovens que não compareceram na clínica após vários agendamentos telefônicos ou que o contato telefônico não tinha sido possível. A equipe era formada por uma doutoranda, uma entrevistadora, uma antropometrista e um psicólogo. A entrevistadora era responsável por aplicar o questionário geral e uma versão reduzida do QFA, orientar o preenchimento do questionário confidencial (em papel) e colocar o acelerômetro no participante. A antropometrista realizava a coleta de medidas antropométricas (peso, altura e circunferência da cintura) e também a

espirometria, pressão arterial e coleta de saliva, sendo previamente treinada e padronizada para esse fim. O/A psicólogo/a era responsável por aplicar o questionário MINI. Os demais testes psicológicos não eram realizados em domicílio.

Os participantes eram inicialmente convidados a comparecerem à clínica. Se aceitassem, a van os conduzia até o CPE, caso contrário eles eram entrevistados no domicílio. Todas as entrevistas no domicílio foram realizadas em *tablets* e os dados eram posteriormente sincronizados para o servidor situado no Centro de Pesquisas. Os jovens cujas entrevistas eram realizadas nos domicílios não recebiam ajuda de custo, salvo se comparecessem posteriormente à clínica para realizar os demais procedimentos. Para esses casos, o jovem recebia uma ajuda de custo de R\$ 50,00. Ao todo, 17 jovens realizaram o acompanhamento no domicílio.

3.9.2 Jovens residentes em outros municípios e entrevistas telefônicas

Alguns jovens estavam residindo fora da cidade de Pelotas. Para esses casos, era feita a proposta de agendarem a visita, incluindo final de semana, e quando aceita eram ressarcidos com o valor gasto com passagens até Pelotas no ato da apresentação das notas fiscais. Para aqueles que não puderam se deslocar até a cidade foram oferecidas as entrevistas por telefone.

A partir de 13 de abril de 2016 deu-se início às entrevistas por telefone com os jovens residentes fora de Pelotas e 3 de junho para os residentes de Pelotas, que recusaram à visita à clínica. As entrevistadoras ficavam responsáveis por entrar em contato com o jovem e aplicar o questionário geral e uma versão reduzida do QFA. Uma psicóloga era responsável por aplicar o MINI, exceto o bloco referente ao risco de suicídio, que por questões éticas convencionou-se não aplicar por telefone. Ao término da aplicação dos instrumentos, tentava-se convencer novamente o(a) jovem a visitar a clínica para realização dos exames de composição corporal, entre outros. Ao todo, foram realizadas 153 entrevistas telefônicas.

3.9.3 Reversão de recusas

Os jovens que recusaram participar do acompanhamento durante o agendamento ou aceitavam o agendamento várias vezes, mas não compareciam foram contatados, ao

longo do acompanhamento pelas responsáveis pelos agendamentos. Estas ligavam para tentavam reverter tal situação por meio de propostas como: trocar horários, agendar visita domiciliar ou telefônica, ou negociar sobre os procedimentos que despertavam medo ou desconfiança por parte dos jovens, como a coleta de sangue. Ainda, aqueles que não atendiam aos telefonemas recebiam visitas domiciliares, e-mails ou mensagens pelo *Whatsapp*.

4. SEGUNDA GERAÇÃO DA COORTE DE 1993 (filhos dos participantes)

4.1 Localização dos responsáveis

Durante a atualização de contatos dos participantes da Coorte 1993, foi questionado ao jovem ou seu familiar se este possuía filhos. Diante de resposta afirmativa, era questionado o nome e idade de cada criança e o local em que ela residia. Esta estratégia permitiu estimar o número de crianças elegíveis para o estudo da 2ª geração. Os jovens com filhos eram avisados que neste acompanhamento as crianças também seriam acompanhadas e começaram a ser agendados a partir de janeiro de 2016. Ou seja, o estudo com os membros da coorte começou com os sabidamente sem filhos e, posteriormente, passou a agendar visita à clínica com jovens que possuíam filhos.

4.2 Questionários e manuais

A seleção e preparação dos instrumentos a serem aplicados às crianças e pais não pertencentes à coorte iniciou em junho de 2015. Foram checadadas as perguntas contidas nos questionários das Coortes de 1982, 1993 e 2004 de Pelotas e da Coorte inglesa de ALSPAC. Essa estratégia permitiu definir quais seriam os principais temas a serem investigados e garantir uma posterior comparabilidade dos dados. Após a definição das perguntas, o questionário foi organizado em blocos e inserido no *REDCap*. A equipe de coordenação da Coorte entendeu que o questionário para os não participantes da coorte deveria ser bastante resumido, em virtude dos custos e tempo de estudo com crianças (com diferentes idades) na clínica. Uma versão impressa de cada questionário também foi preparada. Estes dois formatos foram testados pelas doutorandas em agosto de 2015, em indivíduos que possuíam filhos pequenos e não eram membros da coorte. Os questionários foram novamente testados em dezembro, quando uma participante da Coorte, que iria sair da cidade, compareceu ao acompanhamento com seus filhos. Este momento permitiu não somente testar os questionários, como também a observar aspectos logísticos que precisariam ser melhorados. Foram elaborados manuais de instruções para cada questionário, que estavam disponíveis nas salas das entrevistadoras.

4.2.1 Questionário geral da criança

O questionário das crianças foi composto por três blocos. São eles:

- ✓ **BLOCO A** (Identificação): composto por informações de nome, data de nascimento e nome dos pais.
- ✓ **BLOCO C** (Cuidado da criança, saúde e escola): contemplou aspectos gerais sobre cuidados da criança, vida escolar e informações de saúde das crianças eram explorados. Os aspectos de saúde investigados abrangeram a presença de problemas de saúde, uso de medicamentos de uso contínuo, vacinação e hospitalizações.
- ✓ **BLOCO D** (Alimentação): tendo em vista a ampla faixa etária das crianças, foram preparadas duas versões de questionário de alimentação, uma versão para ser aplicada às crianças menores de um ano e outra para ser aplicada para crianças com idade igual ou superior a um ano. Para as crianças menores de um ano, foram investigadas questões sobre amamentação e introdução dos alimentos. Para as crianças maiores, além das perguntas sobre amamentação, eram investigadas as características do consumo alimentar habitual e do comportamento alimentar da criança, como o número de refeições realizadas e hábito de comer assistindo televisão.

Este questionário era preferencialmente respondido pela mãe da criança. Em alguns casos, quando esta não convivia com a criança ou quando não comparecia à clínica, o questionário era respondido pelo pai ou por outro responsável que convivesse com a criança.

4.2.2 Questionário de saúde mental da criança

A avaliação da saúde mental era feita para crianças com idade a partir de um ano e quatro meses de idade. Para essa avaliação, foi aplicado o questionário *Child Behaviour Checklist* (CBCL) às mães biológicas (pertencentes ou não à coorte) das crianças, desde que estas convivessem com a criança e tivessem condições de responder sobre seu comportamento. Caso contrário, outro familiar, que convivesse com a criança, poderia responder ao questionário. Duas versões deste instrumento eram aplicadas: a versão pré-escolar (Achenbach, 2000), para crianças com idade entre um ano e quatro meses e cinco anos, contendo 100 perguntas referentes aos últimos dois meses; e a versão escolar (Achenbach, 2001), para crianças a partir de seis anos de idade, composta por 113 perguntas cujo período recordatório era os últimos seis meses.

Este questionário era aplicado pelos psicólogos. O registro das respostas era feito em um sistema eletrônico próprio, o *Achenbach System of Empirically Based Assessment* (ASEBA). Por ser uma plataforma, cujas instruções estavam na língua inglesa, as psicólogas tinham uma versão impressa, em português, para leitura das perguntas. O CBCL fornece uma estimativa dos principais transtornos mentais que acometem crianças dessa faixa etária. Todos os transtornos possíveis de serem obtidos pelo teste, bem como os pontos de corte utilizados encontram-se descritos abaixo.

- **Escores do CBCL versão pré-escolar**

Escores totais

- 1) Total de problemas de comportamento
- 2) Problemas de internalização
- 3) Problemas de externalização

Síndromes

- 1) Reatividade emocional
- 2) Queixas somáticas
- 3) Ansiedade e depressão
- 4) Retraimento
- 5) Problemas com o sono
- 6) Problemas de atenção
- 7) Comportamento agressivo

Escalas baseadas no DSM-IV

- 1) Problemas de humor/afetivos

- 2) Problemas de ansiedade
- 3) Problemas de desenvolvimento
- 4) Problemas de déficit de atenção/hiperatividade
- 5) Problemas de comportamento desafiador e de oposição

- **Escores totais do CBCL versão escolar**

- 1) Total de problemas de comportamento
- 2) Problemas de internalização
- 3) Problemas de externalização

Síndromes

- 1) Ansiedade/depressão
- 2) Retraimento/depressão
- 3) Queixas somáticas
- 4) Problemas com o contato social
- 5) Problemas com o pensamento
- 6) Problemas de atenção
- 7) Rule-breaking behavior
- 8) Comportamento agressivo

Escalas baseadas no DSM-IV

- 1) Problemas de humor

- 2) Problemas de ansiedade
- 3) Problemas somáticos
- 4) Problemas de déficit de atenção/hiperatividade
- 5) Problemas de comportamento desafiador e de oposição
- 6) Problemas de conduta

- **Classificação dos pacientes como desviantes:**

- 1) Escore total de problemas, problemas de internalização e externalização: faixa limítrofe: 60 - 63 pontos (percentil 84-90); categoria clínica: >63 pontos (>percentil 90).
- 2) Escalas síndromes e orientadas pelo DSM: faixa limítrofe: 65 - 69 pontos (percentil 93-97); categoria clínica: >69 pontos (>percentil 97).

Dependendo dos objetivos do estudo, as categorias do CBCL podem ser reduzidas a "clínica" e "não clínica", com a inclusão dos casos "limítrofes" na categoria "clínica".

4.2.3 Questionário para avaliação do Quociente de Inteligência (QI) da criança

Os testes para avaliar inteligência foram aplicados pelos psicólogos em crianças com idade a partir de seis anos. Foram aplicados os subtestes cubos e vocabulário da 4ª edição da escala Wechsler - WISC-IV (Wechsler, 2004). Todas as respostas eram registradas em um formulário impresso, próprio para a aplicação dos testes. Após a aplicação, a pontuação total obtida pela criança em cada teste era também registrada no *REDCap*. A pontuação máxima bruta possível de ser obtida em cada um dos subtestes é 68 pontos.

4.2.4 Questionários mãe e pai (ou responsável) não coorte

Os questionários aplicados aos pais e mães não pertencentes à Coorte, foi elaborado de forma a conhecer aspectos gerais relacionados à condição socioeconômica e de saúde, bem como comportamentos durante a gestação da criança, como ingestão de

álcool e tabagismo. Algumas perguntas deste questionário são idênticas as do questionário geral, aplicado aos participantes da Coorte, de forma a garantir a comparabilidade das informações.

4.3 Treinamento

O treinamento da equipe para coleta de informações da 2^a geração ocorreu nos dias 13, 14 e 15 de janeiro de 2016, no CPE. O treinamento de antropometria foi realizado em uma creche, de forma que as técnicas de medidas pudessem ser treinadas em crianças com idade semelhante às da 2^a geração.

Durante este período, os questionários que seriam aplicados foram apresentados para as entrevistadoras e psicólogas, possibilitando o esclarecimento de dúvidas e manejo dos instrumentos. Orientações gerais sobre a logística a ser adotada também foram fornecidas.

4.4 Logística do acompanhamento da 2^a geração na clínica do CPE

O acompanhamento da 2^a geração iniciou em 19 de janeiro de 2016 e ocorreu simultaneamente ao acompanhamento dos membros da Coorte. Na primeira semana, o agendamento alternou entre dias com apenas jovens que tinham filhos (agendando 10 jovens com filhos por dia) e dias com jovens sem filhos. A partir da segunda semana, quando a logística já estava bem estabelecida, eram agendados diariamente tanto jovens com filhos quanto sem filhos. No agendamento, quando o(a) participante da Coorte informava que viria sozinho com seu filho(a), era solicitado que, se fosse possível, trouxesse um acompanhante para cuidar da criança enquanto os questionários e exames comuns a todos participantes do acompanhamento eram realizados.

Os membros da Coorte, juntamente com seus filhos e responsáveis não participantes da Coorte, na chegada à clínica, se identificavam na recepção. Conforme já mencionado anteriormente, era exigido aos participantes que apresentassem um documento de identificação próprio e da criança (certidão de nascimento e carteira de vacinação). Também era solicitado um documento do responsável não participante da Coorte. Os jovens eram avisados durante o agendamento da necessidade de apresentarem esses documentos. Nesse momento, era feito o cadastro dos participantes

no *REDCap*, sendo os documentos digitalizados e anexados ao sistema. A criança e o(a) responsável não participante e participante da Coorte recebiam, então, um crachá contendo informações como nome, número de identificação e todos os procedimentos que deveriam fazer. Recebiam, ainda, uma pulseira contendo o número de identificação em código de barras. Em seguida, era então lido o TCLE aos pais pertencentes e não pertencentes à Coorte (relativo a sua participação e a dos seus filhos) e o Termo de Assentimento para as crianças com mais de cinco anos. Neste momento, os responsáveis pelas crianças deveriam assinalar aqueles procedimentos que as autorizavam a realizar. Os participantes não pertencentes à Coorte também deviam assinalar aqueles procedimentos que estavam dispostos a fazer. Todas as dúvidas referentes aos procedimentos eram esclarecidas pelas entrevistadoras. Em caso de recusa ou em alguma situação especial, a doutoranda de plantão era acionada.

Após assinatura do TCLE, os participantes e seus filhos eram encaminhados para a realização dos procedimentos. Idealmente, iniciava-se com os procedimentos que exigiam a colaboração da criança (como a antropometria, BodPod, coleta de saliva e os testes de inteligência), para depois dar início a aplicação dos questionários da criança e dos responsáveis Coorte e não Coorte.

Nos casos em que os participantes com filhos compareciam na clínica sem os mesmos, o TCLE referente à criança também era assinado, e os questionários referentes à criança já eram aplicados.

4.4.1 Procedimentos realizados pelas crianças da 2ª geração

Os procedimentos que seriam realizados pelas crianças eram diferentes conforme a idade (Figura 6). Todas as crianças tinham saliva e medidas antropométricas coletadas. Crianças com idade a partir de cinco anos realizavam, adicionalmente, o BodPod e crianças com 6anos ou mais também realizavam os testes de QI.



Figura 6. Procedimentos realizados pelas crianças da 2ª geração, conforme a idade.

Saliva

A coleta de saliva para crianças menores de 4 anos era realizada através de *Swab*, para aumentar o número de células bucais coletadas. Para as 5 anos ou mais, era solicitado à criança para cuspir em um recipiente (Kit de coleta OG-500 – Oragene TM). Caso a criança não conseguisse cuspir no recipiente, a coleta por *swab* era feita. A coleta era realizada no mínimo 30 minutos após a última refeição ou mamada da criança.

✓ Antropometria e BodPod

Crianças de até dois anos e 29 dias: eram pesadas no colo da mãe e, em seguida, somente a mãe era pesada, sendo que o peso da criança era estimado a partir da diferença entre estas medidas. Para estimativa do comprimento, as crianças eram deitadas no infantômetro. A medida de perímetro cefálico também era obtida.

Crianças com idade entre 25 e 60 meses: eram pesadas diretamente na balança e tinham a altura em pé aferida no estadiômetro. Também realizavam a medida de perímetro cefálico.

Crianças de cinco anos ou mais: realizavam o BodPod e tinham o peso aferido na balança do próprio equipamento. A altura em pé também era aferida no estadiômetro localizado na sala do exame. Para a realização do BodPod, era

necessário que a criança vestisse as roupas especiais (bermuda e top) e a touca de natação. Algumas crianças ficaram com medo de entrar no aparelho. Quando não se conseguia reverter a situação, apenas peso e altura eram aferidos.

Todas as medidas eram tomadas com a criança vestindo o mínimo possível de roupa. Com exceção da medida de peso, as demais eram realizadas por duas antropometristas diferentes. Caso a diferença entre as medidas das antropometristas fosse superior ao limiar aceitável ($>0,7\text{cm}$ para altura e $>0,5\text{cm}$ para o perímetro cefálico), as medidas eram realizadas novamente, sendo registradas as quatro medidas. Uma carta contendo os resultados da antropometria da criança era entregue ao responsável ao final do acompanhamento.

✓ **Testes de inteligência**

Crianças com idade acima de seis anos realizavam também os testes de QI (WISC-IV). A aplicação deste teste era feita com a criança sozinha com o psicólogo (sem a presença da mãe).

4.4.2 Procedimentos realizados pelos responsáveis

Havia diferenças também nos procedimentos realizados pelos pais e mães pertencentes e não pertencentes à Coorte (Figura 7). As mães pertencentes à Coorte, além dos procedimentos realizados por todos os participantes (já descritos anteriormente), também respondiam ao questionário sobre seus filhos(as) e ao CBCL (questionário de saúde mental da criança). Os responsáveis não pertencentes à Coorte, além dos questionários, também realizavam coleta de saliva.



Figura 7. Procedimentos realizados pelos pais das crianças da 2ª geração, pertencentes ou não à Coorte.

Entre a realização dos exames e dos questionários era oferecido aos pais e as crianças um lanche (biscoitos e suco) e acesso a computadores com internet e televisão, na sala de recreação. Para as crianças que esperavam os exames de seus responsáveis finalizarem também eram oferecidos brinquedos e material de desenho.

Ao final de todos os procedimentos, os participantes eram encaminhados novamente à recepção para receberem a ajuda de custo. A participação na 2ª geração não implicava em recebimento de ajuda de custo adicional, exceto para os casos em que os responsáveis eram separados. Os participantes com filhos que compareciam ao acompanhamento sem os mesmos, recebiam a ajuda de custo somente após trazê-los, salvo casos de recusa não reversível ou impossibilidade absoluta da participação das crianças.

4.5 Entrevistas domiciliares e telefônicas

Para aqueles que recusavam visitar a clínica, no agendamento, foi oferecida a possibilidade de realização da entrevista em domicílio. As entrevistas domiciliares começaram a ser realizadas em março de 2016, juntamente com as entrevistas domiciliares dos jovens membros da Coorte. Em alguns casos, onde apenas o jovem participante da Coorte compareceu na clínica, a etapa da segunda geração foi realizada no domicílio, conforme consentimento do responsável. Nas crianças menores que cinco

anos, era possível realizar no domicílio todos os procedimentos que seriam realizados na clínica, não havendo prejuízo da coleta de informações. Para os maiores, o WISC era realizado pelo psicólogo no domicílio, ficando uma “perda” apenas para o BodPod. Neste mesmo período, entrevistas telefônicas começaram a ser realizadas, especialmente para os pais não pertencentes à Coorte. Essa medida foi adotada em razão da resistência desses participantes a comparecerem ao local, mesmo após diversas tentativas de agendamento. O acompanhamento da 2º geração, na clínica, terminou em julho de 2016. A partir de julho de 2016, as visitas domiciliares foram realizadas exclusivamente com o intuito de coletar a saliva dos responsáveis e crianças pendentes, enquanto que as entrevistas telefônicas eram feitas apenas para os responsáveis das crianças não participantes da Coorte. A coleta de saliva e as entrevistas telefônicas com responsáveis foram concluídas em dezembro de 2016.

5. SITUAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES NA CONDUTA

Durante o acompanhamento, ocorreram alguns problemas técnicos em alguns equipamentos e erros de programação nos questionários. Algumas alterações também foram feitas. Elas estão descritas a seguir.

- ✓ **DLCO:** De 18 de novembro até 15 de dezembro de 2015, o aparelho ficou sem a mistura gasosa necessária para o seu funcionamento. Os jovens que compareceram à clínica durante este período ficaram como perdas para este exame (n=644).
- ✓ **DXA:** O computador do aparelho apresentou problemas entre 2 e 20 de maio de 2016, impedindo a realização do exame. Um total de 148 jovens compareceu à clínica neste período e foram perdas para o exame.
- ✓ **Espirometria pós-broncodilatador:** No período compreendido entre 16 de outubro e 14 de dezembro, os jovens que não atingiam qualidade mínima C na espirometria pré-broncodilatador, não realizaram a espirometria pós-broncodilatador. Essa orientação foi alterada a partir desta data, quando todos os jovens passaram a realizar a espirometria pós-broncodilatador, independente da qualidade obtida no primeiro exame. Os jovens que não realizaram a espirometria pós-broncodilatador neste período foram considerados perdas para esta etapa do exame (n=127).
- ✓ **Questionários jovens da Coorte e segunda geração:** No período inicial das entrevistas, alguns erros de programação nos questionários foram identificados. Para esses casos, era feito contato telefônico com os jovens a fim de obter as respostas faltantes. Quando não foi possível o contato com o jovem, as questões ficaram como “*missing*”.

6. CONTROLE DO ANDAMENTO DO TRABALHO DE CAMPO

Um controle semanal para informar a evolução do trabalho de campo era realizado através de um relatório elaborado pela equipe de banco de dados. Esse relatório apresentava um resumo da produção a cada seis dias. Neste arquivo era apresentado o N geral do acompanhamento e por atividade/exame/procedimento realizado e as frequências (%). Esse conteúdo era enviado semanalmente pela equipe de dados para informar os pesquisadores, doutorandas e supervisora de campo sobre o andamento do trabalho de campo.

7. CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS

7.1 Entrevistas

No mês de novembro de 2015 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 360 jovens. O jovem sorteado era contatado por telefone e eram feitas 7 perguntas, sendo: 5 em relação ao questionário geral, 1 sobre a medida da circunferência da cintura e 1 para avaliação do atendimento na clínica. O CQ para as entrevistas (questionário geral da criança) da 2^a geração iniciou em março de 2016. De forma semelhante ao CQ dos membros da Coorte, era sorteado, semanalmente, 10% da amostra estudada, o que resultou em 94 responsáveis no total. O sorteio do CQ esteve sob responsabilidade das doutorandas Andrea Wendt e Ana Paula Gomes. As entrevistas foram realizadas por uma auxiliar de pesquisa (Rita Gheno) diretamente no *REDCap*. O banco foi transferido para o programa estatístico Stata 13.0 onde foram realizadas as concordâncias.

7.2 Espirometria e DLCO

Periodicamente, a doutoranda responsável (Paula Oliveira) realizava o *backup* dos dados e aplicava o controle de qualidade para detectar possíveis erros na realização dos exames de função pulmonar. Caso houvesse um alto percentual de má qualidade nos testes, o procedimento do exame era repassado com as técnicas responsáveis, as quais eram estimuladas ao máximo para conseguirem as melhores manobras dos jovens.

8. GERENCIAMENTO DOS DADOS

Dois doutorandos (Ana Paula Gomes e Cauane Silva) em conjunto com um pesquisador (professor Fernando Wehrmeister) ficaram responsáveis pelo manejo dos dados durante todo o acompanhamento.

Todos os *netbooks* e *tablets* utilizados para a coleta de dados eram vinculados ao programa *REDCap*, 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. No caso dos *tablets*, este acesso era realizado através do aplicativo móvel do *REDCap*. 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.

Os dados coletados na clínica eram registrados em tempo real com o servidor central do *REDCap*, para evitar que possíveis falhas do sistema acarretassem em perda de dados. O processo de extração de dados do servidor e a tradução destes dados para bancos Stata® eram feitos semanalmente. Durante o processo de tradução, um script fazia correções no banco de dados, como: corrigir datas, número de identificação (nquest), dígito verificador (dv) e formatar variáveis.

8.1 Dados dos 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. Também com frequência semanal, os dados obtidos a partir do BodPod eram vinculados ao instrumento de controle de aplicação de exames desenvolvido no *REDCap*.

3D Photonic Scanner: Este aparelho possibilita medir inúmeras dimensões corporais. No entanto, para este estudo foram escolhidas 60 medidas de interesse através dos “MEP Files”, que são arquivos de instruções que determinam quais medidas serão feitas no modelo 3D (ex.: cintura, peito, quadris, circunferência abdominal, etc.). Os

dados coletados foram armazenados em cinco pastas: BIN Files, OBJ Files, RBD Files, VRML Files e ORD Files.

BIN Files: arquivos contendo o mapa com as coordenadas tridimensionais de cada um dos milhares de pontos que compõe o corpo do indivíduo. Os pontos são marcados nos eixos (X, Y e Z).

OBJ Files: arquivos com definições geométricas, ou seja, a posição de cada vértice e a posição das texturas de membros superiores, inferiores e tronco.

RBD Files: arquivos contendo a imagem corporal em 3D e a aplicação do MEP File (descrito acima).

VRML Files: arquivos com formato texto que armazenam vértices e arestas de polígonos 3D.

ORD Files: arquivos de texto que contém as variáveis e valores de cada leitura do indivíduo (2 a 3 leituras/indivíduo). São gerados após a aplicação do MEP file no arquivo RBD.

A coleta foi feita a partir dos arquivos de texto ORD e gerado um banco em Stata® através do comando “infix” e do uso de um dicionário para tradução desses dados. Em seguida foi 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 paciente (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 Stat Transfer®: 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 jovem.

9. ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA

Semanalmente, era realizada uma análise das inconsistências do banco de dados, quando era conferida a coerência das respostas, tanto em relação às medidas antropométricas possíveis, quanto a questões respondidas nos questionários. Uma planilha com as inconsistências detectadas nas entrevistas era repassada às doutorandas, que conversavam com as entrevistadoras na busca de soluções para cada situação.

10. BANCO DE DADOS

Ao término do acompanhamento, foi feita a limpeza do banco de dados e criação de variáveis sociodemográficas e dos escores obtidos através das escalas padronizadas. As variáveis do banco de dados receberam um “label” com letra “L” no início para identificar o acompanhamento da coorte. No banco geral, algumas variáveis tinham a letra “D” no início, indicando que as perguntas eram do DECIT, comum as três coortes pertencentes a este projeto, enquanto que aquelas identificadas somente com a letra L foram exclusivas da Coorte de Pelotas.

10.1 CODIFICAÇÃO DE QUESTÕES ABERTAS E ESCORES

- **Questionário geral**

Questão I147a (uso de aplicativos de celular): os entrevistados, ao responderem que utilizam outro(s) aplicativo(s) de celular diferente daqueles já elencados nas variáveis I147__0 até I147__11, eram requisitados a citar o nome desse(s) aplicativo(s) para preenchimento da questão I147a. Com base nessa variável foi criada uma variável categórica, chamada I147b, composta pelas seguintes categorias: 1"App de jogos", 2"App de banco", 3"App de musica ou filme", 4"App redes sociais", 5"App mensagens", 6"App fotografia", 7"App produtividade", 8"App saude", 9"App servico" e 10"Outro app". Essas categorias foram criadas com base nas respostas mais frequentes fornecidas pelos entrevistados.

Questão Id049ha (Outro tipo de ajuda que o jovem recebe): Jovens que relataram que recebem auxílio com pagamento de estudos, as respostas foram incorporadas a pergunta prévia “pagam minhas contas” - Id049e.

Questão Id053a (Outro chefe da família): vários tipos de “outro chefe” da família foram relatados, principalmente esposo/esposa ou sogro/sogra, que não estavam previsto na categorização prévia do questionário. Além da limpeza da variável “string”, as categorias mais citadas foram incorporadas em uma nova variável categórica, nomeada Id053nova.

Questões d174a e d184a (Tipo de câncer dos pais): Foi realizada apenas a limpeza das variáveis, agrupando mesmos os tipos de câncer que foram escritos de formas diferentes.

Questão l055a (Outros locais que usou narguilé): foram criadas novas categorias conforme aquelas mais citadas – incorporadas em l055. Demais locais poucos citados foram mantidos em “outros”.

Questões d096a, d096b e d096c (motivo das internações): Realizou-se apenas a limpeza da variável, onde só foram agrupadas aquelas opções onde se teve absoluta certeza do seu motivo, por exemplo, que respondeu "rim" não foi agrupado em categorias como "infecção renal", "cálculo renal", pois não houve uma especificação. O mesmo vale para "apêndice", "cirurgia". Optou-se por não agrupá-los para que assim, que utilizar esses dados, realizar os agrupamentos que achar conveniente. Além da categorização inicial, fez-se uma nova categorização, mais abrangente, de acordo com os capítulos do CID-10, com o objetivo de se ter uma noção mais global dos motivos das internações.

Questão d018a (motivo para não estar trabalhando): Para aqueles que relataram que não estavam trabalhando porque fazem trabalho voluntário, criou-se uma nova categoria "faz trabalho voluntário"; Para aqueles que relataram que não estavam trabalhando porque não precisam, estão desanimados, não encontraram um trabalho que gostem, cansaram, não gostam, criou-se uma nova categoria "não gosta, não precisa, não quer"; Para aqueles que relataram que não estão trabalhando irão mudar de emprego, seja porque foram aprovados em um concurso, porque estão investindo no próprio negócio, porque irão trabalhar na empresa da família, criou-se uma nova categoria "porque irá mudar de emprego"; Para aqueles que relataram que não estão trabalhando porque mudaram ou estão mudando de cidade, criou-se uma nova categoria "porque mudou de cidade"; Para aqueles que relataram que não estão trabalhando porque cuidam de familiares, criou-se uma nova categoria "para cuidar de familiar"; Para aqueles que relataram que não estão trabalhando porque pediram demissão, criou-se uma nova categoria "porque pedi demissão"; Para aqueles que relataram que não estão trabalhando porque estão de licença saúde, maternidade sem maiores especificações, criou-se uma nova categoria "Licença saúde/maternidade não remunerada"; Para aqueles que

relataram que não estão trabalhando por algum motivo de saúde, que não seja "doença ou acidente (encostado do INSS)" conforme categoria preexistente, criou-se uma nova categoria "por motivo de saúde"; Para aqueles que relataram que não estão trabalhando por algum motivo diferente dos demais, criou-se uma nova categoria "Outro", onde inclui aqueles que estão de férias, que trabalham por temporada ou que estão com o veículo de trabalho estragado.

Questão d022g_1 (outro procedimento que é coberto pelo plano de saúde): Para aqueles que responderam "Outro" e especificaram qual, realizou-se novos agrupamentos. Foram criadas as categorias: cirurgia, dentista, funeral, exames de imagem, pronto atendimento, consultas com especialistas e fornecimento de equipamentos, como cadeira de rodas. As categorias dentista e funeral já existem, no entanto, como não foi especificado o nível de cobertura, optou-se por criar novas categorias.

Criação de escores/variáveis:

AUDIT: Foram criadas as variáveis *laudit* (contínua), *lauditdic* (dicotômica, ≥ 8 pontos – uso prejudicial de álcool) e *lauditdep* (≥ 15 pontos para homens e ≥ 13 pontos para mulheres – dependência alcoólica), conforme “dofile” utilizado no acompanhamento dos 18 anos de idade e pontos de corte sugeridos no artigo de validação da escala (Babor et al., 2001).

Fagerstrom: escala de dependência nicotínica. Criadas variáveis contínua (*lfagerstrom*) e grau de dependência nicotínica - categórica (*lfagerscat*) - muito baixo (0 – 2 pontos), baixo (3 – 4 pontos), médio (5 pontos), elevado (6 – 7 pontos), muito elevado (8 – 10 pontos) (Pietrobon et al., 2007).

Asthma Control Test (ACT): criado escore do controle de asma, variável contínua (escoreasma) e dicotomizada em 18 pontos (escoreasmadic), onde aqueles com maior pontuação são considerados com asma mais controlada (Roxo et al., 2010).

Variável renda familiar: para aqueles que relataram a renda em salários mínimos, foram utilizados para o cálculo os valores no salário mínimo nacional, 788,00 reais para entrevistas realizadas durante o ano de 2015 e 880,00 reais para entrevistas realizadas

durante o ano de 2016. Foram geradas duas variáveis, lrenfam levando em conta apenas a renda mensal normal dos moradores da casa e lrenfam2 levando em conta além na renda mensal, outra renda que a família tenha recebido no mês anterior a entrevista, este valor foi dividido por 12 meses. Também foi feita a variável da renda total (lrenfam2) dividida pelo número de moradores da casa (renda familiar per capita, variável lrenfam2p).

Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI): Para a criação do escore da PSQI, foram seguidas as instruções indicadas no artigo original de criação e validação da escala. O escore total da PSQI é formado por sete componentes com pontuações internas. A pontuação geral da escala pode variar de zero a 21. Também foi criada uma variável dicotômica de acordo com o ponto de corte da mesma referência. Nesta variável, indivíduos com pontuação maior que cinco pontos foram classificados com qualidade ruim do sono (Buysse, 1988). Neste escore, foram identificadas algumas inconsistências em 15 observações. Nestes casos o indivíduo respondia ter uma duração do sono de cerca de 8 horas, porém o tempo na cama poderia ser de até 23 horas. Observando estes casos mais de perto se observou que os sujeitos diziam ir dormir às 11 horas e às acordar 10 horas. Dessa forma, acredita-se que ocorreu um erro no registro do horário de ir dormir, devendo ser 23 horas, por exemplo. Essas 15 observações foram corrigidas e seus ids estão identificados no do file de criação do escore.

Epworth Sleepiness Scale (ESS): Para criação do escore da ESS foi utilizado como referência o artigo de elaboração da escala (Johns, 1997). Todas as oito questões foram somadas sendo que cada uma delas poderia somar de zero a três pontos. Para a variável dicotômica, foram considerados com sonolência diurna os indivíduos com escore superior a 10 pontos segundo a referência da escala.

Self Report Questionnaire (SRQ): O SRQ-20 é um instrumento de triagem para transtornos mentais comuns, desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) na década de 1970, que consiste na investigação de sintomas não-psicóticos no último mês, principalmente de depressão e ansiedade (WHO, 1994). O teste possui vinte questões, sendo quatro perguntas sobre sintomas físicos e dezesseis sobre sintomas emocionais, com duas possibilidades de resposta (sim/não) (WHO, 1994). São considerados com sintomas de depressão ou ansiedade os participantes do sexo

masculino com pontuação no SRQ ≥ 6 e as mulheres com pontuação ≥ 8 , conforme sugerido pelo estudo de validação no Brasil (MARI; WILLIAMS, 1986).

- **Questionário confidencial**

Questões dc004a_cat, dc005p_cat e dc018b_cat: foi feita a limpeza das variáveis outras bebidas (dc004a_cat) e outras drogas utilizadas por amigos (dc005p_cat) ou pelo participante (dc018b_cat). Bebidas ou drogas relatadas no campo aberto, mas que repetiam drogas pré-categorizadas, foi assinalado o campo correspondente e o campo aberto deixado em branco. Foi uma situação comum quando algumas drogas possuem outras nomenclaturas na linguagem popular. Tais outros nomes foram acrescentados nos rótulos das variáveis correspondentes que já existiam.

Questão Dc042a (outro tipo de arma): a questão Dc042a era respondida pelos jovens que disseram ter utilizado algum tipo de arma para agredir outra pessoa. Foi criada uma nova variável categoria, tentando agrupar a maior parte das respostas fornecidas pelos jovens. As principais categorias criadas foram: 1“Arma de fogo (revólver, pistola, arma)”, 2“Arma branca cortante (facas)” e 3“Outra arma branca (pedra, cassetete). Alguns jovens reponderam à questão com números. Esses casos foram transformados em “missing”.

Questão dc063a (motivo pelo qual suspeitou ter pego uma doença sexualmente transmissível): Para os participantes que relataram "1" e "não lembro", foi criada uma nova categoria "Ignorado (IGN)"; Para os participantes que relataram "infidelidade", "ele andava com outra mulher", "meu ex me traiu", "muito safada", "traição", "a pessoa transava com muitas outras sem proteção" foi criada uma nova categoria "Infidelidade do/a parceiro/a"; Para o participante que relatou ser neurótico, foi criada uma nova categoria "Participante era muito preocupado"; Para o participante que relatou que ex era bissexual foi criada uma nova categoria "Ex namorado/a era bissexual".

11. DADOS OBTIDOS PELOS EQUIPAMENTOS

VOP: Todos os dados foram analisados visualmente para identificar possíveis problemas de má qualidade da medida. Nesta inspeção visual foram consideradas a forma das ondas do sitio A (carótida) e sitio B (femoral), assim como a quantidade de pontos vermelhos nas ondas. Dessa forma, foram identificados oito dados com má qualidade. Estes dados não foram excluídos do banco de dados, sendo criada uma variável que identifica estes casos.

Acelerometria: A coleta de dados de acelerometria foi finalizada totalizando 3815 participantes com contato para tentativa de colocação de acelerômetro, 21 recusas, 290 perdas por trabalhar em local que não permite o uso do aparelho e morar na zona rural ou fora de Pelotas, 77 perdas por não conseguir contato ou devido a não utilização do dispositivo pelo participante, 10 indivíduos com alguma limitação física/mental, 55 gestantes, 205 dados incompletos (utilização inferior a três dias) e 3008 dados de acelerômetro com pelo menos três dias de uso. Os dados brutos de 3008 participantes foram extraídos no software Actilife 6.1 gerando uma planilha (.csv) para cada indivíduo. Posteriormente, os dados brutos passaram por um processamento onde foram realizados procedimentos como filtragem de movimento não-humano, validação de tempo de uso, calibração, entre outros. O Processamento foi realizado no pacote estatístico R. Esse processo gerou plots de qualidade dos dados para cada um dos participantes. Dos 3008 dados submetidos ao processamento 13 apresentaram problemas nesta fase não sendo possível a verificação dos filtros. Dos 2995 dados processados, 6 apresentaram problemas de qualidade após a inspeção visual dos plots de qualidade. Dos 2989 dados restantes, dois apresentaram erro de calibração superior à 0,02 sendo assim, excluídos. O banco final da acelerometria conta com 2896 dados.

12. EQUIPE DE TRABALHO

12.1 Estrutura de cargos do estudo

O acompanhamento de 2015/2016 foi coordenado pelos professores Ana Maria Baptista Menezes, Helen Gonçalves, Maria Cecília Formoso Assunção e Fernando Wehrmeister. As professoras Isabel Oliveira, Luciana Rodrigues e Juliana Vaz, e a psicóloga Luciana Anselmi também apoiaram todo o trabalho de campo e coordenaram a parte de coleta e processamento de sangue, do QFA e testes psicológicos, respectivamente. A supervisão geral e coordenação do trabalho de campo ficaram a cargo da nutricionista Fernanda Mendonça, a qual contou com a colaboração da coordenação das doutorandas, que através de uma escala de revezamento, realizavam seus plantões diários. A equipe de trabalho da clínica foi composta por 41 pessoas, distribuídas em diferentes cargos e em dois turnos, conforme demonstra a Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição da equipe conforme a função.

FUNÇÃO	NÚMERO DE PESSOAS
Recepção	4
Fluxo área dos questionários	2
Fluxo área dos equipamentos	2
Entrevistadoras	10
Psicóloga	6
Monitora do QFA	2
DXA	2
BodPod	2
Photonic	2
VOP e antropometria	4
Espirometria e DLCO	4
Coleta de sangue	2
Acelerometria	2
Agendamento	2
QG (secretária da coorte e auxiliar)	2
Atualização do cadastro	1
Entretenimento	2
Total	41

12.2 Reuniões de trabalho

12.2.1 Pesquisadores, supervisão e colaboradores

A equipe de professores pesquisadores, supervisora, colaboradores e doutorandos tinham reuniões quinzenais ou mensais para a discussão de estratégias de logística e busca de jovens, distribuição de tarefas e responsabilidades e atualização do trabalho de campo.

12.2.2 Equipe

Ao longo do trabalho de campo, reuniões com a equipe de trabalho foram realizadas com o objetivo de informar eventuais mudanças na logística, questionários, postura, etc. As reuniões eram organizadas pela supervisora do trabalho de campo (Fernanda Mendonça).

12.3 Confraternizações

Foi promovida uma confraternização com toda a equipe de pesquisa em dezembro de 2015. O objetivo principal desse encontro foi manter uma integração entre o grupo em um momento informal, onde todos eram informados sobre o andamento do trabalho de campo e incentivados a manter o espírito de equipe.

13. RECURSOS MATERIAIS E INFRAESTRUTURA

13.1 Infraestrutura

A clínica funcionou nas dependências do prédio anexo ao Centro de Pesquisas Epidemiológicas Dr. Amílcar Gigante. No Anexo 21 é apresentado o espaço utilizado para o acompanhamento dos 22 anos.

13.2 Móveis

13.2.1 Sala da corte de 1993 (QG)

Disponha de dois arquivos de metal, uma mesa redonda, seis mesas de escritório, dez cadeiras, cinco computadores, uma impressora, dois armários de madeira com chave, um armário de metal com chave, duas lixeiras, três quadros com ímã e oito estantes-prateleiras de metal.

13.2.2 Clínica do CPE

- **Sala de espera:** 12 assentos estufados, um rack com televisão, revistas e jornais.
- **Recepção:** duas mesas escritório, quatro cadeiras, um balcão, um armário e dois telefones.
- **Sala de entrevistas:** uma mesa de escritório, duas cadeiras estufadas, um armário de madeira com chave. A urna para colocar os confidenciais ficava no corredor da sala das entrevistas.
- **Sala QFA:** seis computadores, duas mesas para os computadores, sete cadeiras estufadas.
- **Entretenimento:** quatro *netbooks*, uma televisão 42', almofadas e *pufs*; três cadeiras estufadas, duas cadeiras para os computadores, duas mesas para os computadores e uma mesa redonda pequena.
- **Salas dos equipamentos:** cinco salas, cada uma com um armário de madeira com chave, uma mesa de escritório, uma cadeira estufada, um telefone e um computador.
- **Sala coleta de sangue:** uma maca, um balcão madeira, uma estante para o material da coleta, um apoio de braço para coleta, uma mesa escritório, um telefone, uma cadeira estufada e um computador.

13.2.3 Laboratório

Dispunha de três mesas de escritório, três computadores, três bancadas de granito, uma pia de granito, uma estante de ferro (uma na Sala dos Freezers), quatro armários de madeira, um balcão aéreo, seis cadeiras estofadas com rodinhas, sete cadeiras estofadas sem rodinhas, dois telefones, dois banhos Maria, um vórtex, um medidor de pH de bancada, um balança analítica, um agitador magnético, três centrífugas para 12 tubos de 15 mL (duas do laboratório e um do deutério), uma centrífuga refrigerada para 28 tubos de 15 mL, uma centrífuga refrigerada para 12 tubos de 15 mL e uma geladeira.

- **Sala dos freezers anexa ao laboratório:** contava com cinco freezers verticais (-80 °C), três freezers horizontais (-20 °C) e duas geladeiras (-4 °C).
- **Sala dos freezers- andar térreo ao laboratório:** contava com três freezers verticais (-80 °C), três freezers horizontais(-40 °C) e dois freezers verticais (-20 °C).
- **Sala de limpeza (DML):** continha uma estufa para esterilização e secagem, duas autoclaves, um destilador de água, uma máquina de gelo, um purificador de água, um barrilete para estocagem de água e um armário de madeira.

13.3 Equipamentos

- **BodPod:** O BodPod[®] Gold Standard – Body Composition Tracking System – é um pletismógrafo que calcula o volume corporal dos indivíduos através do deslocamento de ar.
- **DLCO:** aparelho EasyOne Pro[™], que realiza entre diversos exames respiratórios o exame de difusão de monóxido de carbono que permite avaliar a capacidade de difusão dos pulmões. Para tal é necessária mistura de gás especial (hélio 10%, monóxido de carbono 0,3%, oxigênio 18 a 25%, restante nitrogênio) que foi adquirida através da representante Oxipel – unidade fornecedora local da White Martins.

- **Acelerômetros:** O monitor de atividade física utilizado foi o Actigraph® o qual coleta a aceleração na forma tri axial (eixos x, y e z), com posicionamento de uso no punho e à prova de água.
- **Dinamômetros:** Equipamento da marca *Jamar Plus* que funciona com pilhas que devem ser trocadas conforme a necessidade.
- **Estadiômetro:** desmontável (alumínio e madeira), com precisão 0,1 cm.
- **Infantômetro**
- **Banco de madeira:** com 75 cm de altura para a aferição da altura sentada.
- **Fita métrica:** da marca CESCORF®, inextensível, com comprimento total de 200 cm e precisão de 0,1 cm.
- **Esfigmomanômetro digital:** aparelho automático para medir a pressão arterial, modelo HEM-705CPINT com manguitos de braço da marca Omron. Este aparelho era composto por um monitor e uma braçadeira para pessoas de peso normal e outra para obesos. Nesse aparelho, a insuflação é automática e ocorre por meio de uma bomba elétrica. A deflação ocorre por meio de uma válvula ativa de liberação de pressão automática. Possui capacidade para medir pressões entre 0 e 299 mmHg, pode ser utilizado em pessoas com arritmias e foi validado clinicamente pela BHS (*British Hypertension Society*) e pela AAMI (*Association for the Advancement of Medical Instrumentation*).

14. DESCARTE DE MATERIAL BIOLÓGICO

Os materiais biológicos e de consumo (ponteiras, tubos tipo falcon, luvas, agulhas, entre outros) provenientes da coleta e do processamento do sangue, bem como, da extração de DNA eram autoclavados antes do descarte (calor úmido: 15 minutos, 120°C). A solução resultante da lise das hemácias realizada no protocolo de extração de DNA era armazenada em garrafas plásticas de 500 mL. Todo lixo contaminado era armazenado em sacos brancos leitosos (lixo hospitalar). O recolhimento desse lixo era realizado uma vez por semana, por uma empresa especializada, contratada pela Universidade, via Coordenadoria de Qualidade Ambiental, a qual era responsável pelo descarte por incineração.

15. ASPECTOS FINANCEIROS

O controle financeiro da pesquisa ficou a cargo da coordenadora Ana Maria Baptista Menezes e do administrador do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas, Luis Fernando Barros. A supervisora de campo informava mensalmente ao administrador o total a ser pago para cada membro da equipe. A equipe de entrevistadoras recebia salários mensais fixos, enquanto que motoboys entre outros recebiam salários de acordo com a produção.

16. QUESTÕES ÉTICAS

O acompanhamento dos 22 anos da Coorte de 1993 e da segunda geração foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Pelotas através do protocolo 1.250.366. Todos os participantes assinaram o TCLE e tiveram a garantia de sigilo das informações fornecidas. Jovens em risco de suicídio recebiam orientações gerais dos psicólogos e eram orientados a procurar serviço de atendimento médico. Uma lista dos serviços de saúde disponíveis na cidade era entregue aos jovens. Além disso, era feito contato pelos responsáveis pelo jovem para também fornecer uma melhor orientação sobre sua condição de saúde.

17. PERCENTUAIS DE LOCALIZAÇÃO, PERDAS E RECUSAS

Das 5.249 crianças nascidas vivas em 1993, 4.933 foram localizadas por meio de contato telefônico ou nas redes sociais. Foram detectados 193 (3,7%) óbitos (até julho de 2016) e 175 jovens (3,3%) recusaram participar do acompanhamento. Ao todo, 3.810 jovens foram entrevistados e 3.816 realizaram, no mínimo, um procedimento. Dessa maneira, optou-se por considerar no acompanhamento aqueles indivíduos que completaram as entrevistas, os quais, somados aos óbitos, representaram um percentual de acompanhamento de 76,3%. As perdas totalizaram 1.071 (20,4%). No banco de dados oficial, estes números podem ser verificados por meio da variável “amostra22anos”. A maior parte dos entrevistados era do sexo feminino (53,2%) e a média de idade foi de 22,6 anos (DP: 0,3).

Com relação à segunda geração, foram identificadas 1.629 crianças e dentre essas 1.213 foram entrevistadas, representando uma taxa de acompanhamento de 74,5% (considerando as entrevistas + óbitos). A maior parte das crianças entrevistadas era do sexo masculino (53,5%). A idade das crianças variou de zero até 10 anos, com média de 2,9 anos (DP: 2,1).

18. PANORAMA GERAL DO ACOMPANHAMENTO

18.1 NÚMERO DE MEMBROS DA COORTE AVALIADOS

- QUESTIONÁRIOS

Quadro 1. Número de jovens de acordo com a situação nos questionários.

QUESTIONÁRIOS	N de avaliados				N não avaliados			
	Clínica	Domicílio	Telefone	Total	CE	Recusa	Perdas	Total
Geral	3.640	17	153	3810	-	-	-	-
Confidencial	3.607	12	NSA	3.619	25	10	156	191
MINI	3.620	15	146	3.781	19	1	9	29
SPAN de dígitos	3.621	NSA	NSA	3.621	20	1	168	189
Saúde mental autoaplicado	3.611	NSA	NSA	3.611	30	2	167	199
Teste de Faces	3.607	NSA	NSA	3.607	33	1	169	203
QFA	3.648	12	128	3.788	0	1	21	22

NSA: Não se aplica, ou seja, o teste não era aplicado nessas situações.

MOTIVOS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO E PERDAS DE QUESTIONÁRIOS

- **Questionário confidencial**

- ✓ **Motivos critérios de exclusão (n=25)**

- Problema mental/déficit intelectual/Síndrome de Down (n=15)

- Jovens surdos ou com deficiência visual (n=4)

- Síndrome de West (n=1)

- Participante não sabe ler e escrever/não fala (n=4)

- Participante não consegue responder (sem maior detalhamento no banco de dados) (n=1)

- ✓ **Motivos perdas (n=156)**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=147)

- Jovem veio à clínica, mas não respondeu ao questionário (n=9)

- **MINI**

- ✓ **Motivos critérios de exclusão (n=19)**

- Problema mental/déficit intelectual/Síndrome de Down (n=16)

- Jovens surdos (n=2)

- Jovem não compreendia as perguntas (n=1)

- ✓ **Motivos perdas (n=9)**

- Jovem veio à clínica, mas não respondeu ao questionário (n=9)

- **SPAN de dígitos**

- ✓ **Motivos critérios de exclusão (n=20)**

- Problema mental/déficit intelectual/Síndrome de Down (n=17)

- Jovens surdos (n=2)

- Jovem não conhece números (n=1)

- ✓ **Motivos perdas (n=168)**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=146)

- Entrevistas realizadas no domicílio (n=12)

- Jovem veio à clínica, mas não respondeu ao questionário (n=10)

- **SM autoaplicado**

- ✓ **Motivos critérios de exclusão (n=30)**

- Problema mental/déficit intelectual/Síndrome de Down (n=19)

- Deficiência visual ou auditiva (n=5)

- Participante não sabe ler ou escrever (n=6)

- ✓ **Motivos perdas (n=167)**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=146)

- Entrevistas realizadas no domicílio (n=13)

- Jovem veio à clínica, mas não respondeu ao questionário (n=8)

- **Teste de faces**

- ✓ **Motivos critérios de exclusão (n=33)**

- Problema mental/déficit intelectual/Síndrome de Down (n=14)
 - Deficiência visual ou auditiva (n=5)
 - Participante não sabe ler ou escrever (n=7)
 - Participante não sabe manusear o computador (n=6)
 - Motivo não registrado (n=1)

- ✓ **Motivos perdas (n=169)**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=146)
 - Entrevistas realizadas no domicílio (n=11)
 - Jovem veio à clínica, mas não respondeu ao questionário (n=8)
 - Problemas no computador (n=4)

- **QFA**

- ✓ **Motivos perdas (n=22)**

- Jovem veio à clínica, mas não respondeu ao questionário (n=4)
 - A aplicação do QFA por telefone iniciou após o início da aplicação do questionário geral por telefone. Os coordenadores decidiram que não seria feito um novo contato telefônico ao jovem e que esses casos seriam, portanto, perdas para este questionário (n=17)

- **Exames de composição corporal**

Quadro 2. Número de jovens de acordo com a situação nos equipamentos de composição corporal.

EXAMES	N de avaliados	N de não avaliados			
		CE	Recusas	Perdas	Total
Acelerometria	2986*	65	20	739	824
Antropometria	3592	66	0	152	218
Circunferência da cintura	3592	66	0	152	218
Altura sentada	3575	66	0	169	235
Altura em pé	3589	65	3	153	221
Peso	3588	66	3	153	222
BodPod	3559	74	9	168	251
DXA	3349	105	5	351	461
Espirometria 1 (pré)	3509	134	13	154	301
Espirometria 2 (pós)	3348	142	23	297	462
DLCO	2805	81	6	918	1005
Photonic**	3559	73	5	173	251
VOP	3525	65	12	208	285
Pressão arterial	3589	61	4	156	221

* Considerando apenas os dados válidos. **Considerando que o exame foi realizado, no mínimo, duas vezes.

MOTIVOS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO E PERDAS EXAMES

- **Acelerometria**

- ✓ **Motivos critérios de exclusão (n=65)**

- Gestante ou possível gestante (n=55)
- Portador de necessidades especiais (n=10)

- ✓ **Motivos perdas (n=739)**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=147)
- Jovem trabalha em local que não permite o uso do aparelho, mora na zona rural ou em outra cidade (n=290)
- Não utilização do dispositivo pelo participante ou sem contato com o participante (n=77)
- Dados incompletos (utilização inferior a três dias) (n=205)
- Dados com qualidade ruim após o processamento (n=22)

- **Antropometria**

- ✓ **Motivos critérios de exclusão (n=66):**

- Gestante ou possível gestante (n=58)
- Portador de necessidades especiais (n=8)

- ✓ **Motivos perdas (n=152):**

- Entrevista telefônica (n=146)
- Jovem veio à clínica, mas não realizou o exame (n=6)
- Entrevistas domiciliares (n=17) → somente para altura sentada.

- **BodPod**

- ✓ **Motivos critérios de exclusão (n=74):**

- Gestante ou possível gestante (n=58)
 - Portador de necessidades especiais (n=10)
 - Peso acima da capacidade do aparelho (n=3)
 - Fratura de membros (uso de gesso) (n=2)
 - Participante passou mal durante o exame e não pode continuar (n=1)

- ✓ **Motivos perdas (n=168):**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=146)
 - Entrevistas realizadas no domicílio (n=11)
 - Jovem veio à clínica, mas não realizou o exame (n=11)

- **DXA**

- ✓ **Motivos critérios de exclusão (n=105)**

- Gestante ou possível gestante (n=57)
 - Portador de necessidades especiais (n=8)
 - Acima do peso/altura suportado pelo aparelho (n=40)

- ✓ **Motivos perdas (n=351)**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=146)
 - Entrevistas realizadas no domicílio (n=11)
 - Problema no computador do DXA (n=194)

- **Espirometria pré-broncodilatador**

✓ **Motivos critérios de exclusão (n=134)**

- Gestante ou possível gestante (n=58)
- Portador de necessidades especiais (n=21)
- Tem tuberculose ou está em tratamento para a doença (n=2)
- Internado nos últimos três meses por problema no coração (n=2)
- Fez cirurgia no peito ou abdominal nos últimos três meses (n=41)
- Descolamento de retina ou fez cirurgia ocular nos últimos três meses (n=3)
- Fratura no nariz e dor nas costelas (acidente de moto recente) (n=1)
- Cirurgia no cérebro (n=1)
- Alérgico a medicamentos (n=1)
- Tem problema cardíaco (n=1)
- Não registrado o motivo (n=1)
- Médico restringiu esforço físico (n=1)
- Crise asmática forte (n=1)

✓ **Motivos perdas (n=154)**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=146)
- Jovem veio à clínica, mas não fez exames (n=8)

• **Espirometria pós-broncodilatador**

✓ **Motivos critérios de exclusão (n=142)**

- Gestante ou possível gestante (n=58)

- Portador de necessidades especiais (n=21)
- Tem tuberculose ou está em tratamento para a doença (n=3)
- Internado nos últimos três meses por problema no coração (n=2)
- Fez cirurgia no peito ou abdominal nos últimos três meses (n=41)
- Descolamento de retina ou fez cirurgia ocular nos últimos três meses (n=3)
- Fratura no nariz e dor nas costelas (acidente de moto recente) (n=1)
- Cirurgia no cérebro (n=1)
- Alérgico a medicamentos ou ao broncodilatador (n=5)
- Não registrado o motivo (n=1)
- Tem problema cardíaco (n=4)
- Médico restringiu esforço físico (n=1)
- Crise asmática forte (n=1)

✓ **Motivos perdas (n=297)**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=146)
- Jovem veio à clínica, mas não fez exames (n=8)
- Entrevistas realizadas no domicílio (n=15)
- Espiro pré-broncodilatador insuficiente (n=128)

• **DLCO**

✓ **Motivos critérios de exclusão (n=81)**

- Gestante ou possível gestante (n=57)
- Portador de necessidades especiais (n=18)

- Tem tuberculose ou está em tratamento para a doença (n=2)
- Medico proibiu de fazer esforço fisico (n=1)
- Fratura no nariz (acidente de moto recente) (n=1)
- Crise asmática forte (n=1)
- Motivo não registrado (n=1)

✓ **Motivos perdas (n=918)**

- Problema no equipamento ou falta de gás (n=754)
- Entrevistas realizadas por telefone (n=146)
- Entrevistas realizadas no domicílio (n=11)
- Jovem veio à clínica, mas não fez os exames (n=7)

• **Photonic Scanner**

✓ **Motivos critérios de exclusão (n=73)**

- Gestante ou possível gestante (n=60)
- Portador de necessidades especiais, portador de síndrome de Down, problemas mentais, cadeirantes (n=11)
- Fratura em um dos membros (n=1)
- Jovem que apresentava inúmeras manchas pretas no corpo (n=1)

✓ **Motivos perdas (n=173)**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=146)
- Entrevistas realizadas no domicílio (n=11)
- O equipamento não foi capaz de formar a imagem corporal, mesmo após sucessivas tentativas (n=5)

- Jovem veio à clínica, mas não realizou o exame (n=11)

- **VOP**

- ✓ **Motivos critérios de exclusão (n=65)**

- Gestante ou possível gestante (n=58)

- Portador de necessidades especiais (n=6)

- Pressão arterial sistólica abaixo do limite aceitável (n=1)

- ✓ **Motivos perdas (n=208)**

- Entrevistas realizadas por telefone (n=146)

- Entrevistas realizadas no domicílio (n=12)

- Não foi possível realizar o exame (não formou a “onda”) (n=36)

- Jovem veio à clínica, mas não realizou o exame (n=14)

18.2 NÚMERO DE CRIANÇAS DA SEGUNDA GERAÇÃO AVALIADAS

Quadro 3. Número de avaliados da segunda geração da Coorte de 1993.

Procedimento	N avaliados	Recusa	Critério de exclusão	Perdas
Questionário da criança	1.213	-	-	-
CBCL da criança > 1 ano e 4 meses (n elegíveis: 876)	861	1	2	12
Teste de QI da criança > 6 anos (n elegíveis: 116)	105	0	0	11
Saliva da criança	1.152	5	0	57
Antropometria < 5 anos (n elegíveis: 995)	940	7	0	48
Bod Pod da criança > 5 anos (n elegíveis: 219)	180	13	0	26
Questionário mãe não coorte (n elegíveis: 282)	271	0	0	11
Questionário pai não coorte (n elegíveis: 823)	652	14	0	157
Total de amostras de saliva de responsáveis não coorte coletadas (n elegíveis: 1.105)***	742	20	11	147

MOTIVOS PERDAS 2º GERAÇÃO

- **CBCL da criança**
 - ✓ **Motivos perdas (n=12)**
 - Questionário ficou pendente.

- **Teste de QI da criança**
 - ✓ **Motivos perdas (n=12)**
 - Entrevistas realizadas no domicílio, por telefone ou ficou pendente.

- **Questionário mãe não coorte**
 - ✓ **Motivos perdas (n=11)**
 - Não compareceu à clínica (n=9)
 - Questionário ficou pendente (n=2)

- **Questionário pai não coorte**
 - ✓ **Motivos perdas (n=157)**
 - Não compareceu à clínica (n=156)
 - Questionário ficou pendente (n=1)

- **Saliva da criança**
 - ✓ **Motivos perdas (n=57)**
 - Entrevistas telefônicas (n=23)
 - Pendências (n=34)

- **Antropometria**
 - ✓ **Motivos perdas (n=48)**

- Entrevistas telefônicas (n=21)

-Pendências (n=27)

- **Bod Pod**

- ✓ **Motivos perdas (n=26)**

- Entrevistas telefônicas (n=4)

- Entrevistas domiciliares (n=9)

- Falha no equipamento ou criança não conseguiu realizar o exame (n=5)

- Pendências (n=8)

19. REFERÊNCIAS

Achenbach, T.M., & Rescorla, L.A. (2000). *Manual for the ASEBA Preschool forms and Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry. ISBN 0-938565-68-0

Achenbach, T.M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA School-Age Forms and Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families. ISBN 0-938565-73-7

Amorim, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.22, p.106-115, 2000.

Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. The Alcohol Use Disorders Identification Test - Guideline for Use in Primary Care. WHO 2001

Buyse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213

Eaton WW, Muntaner C, Smith C, Tien A, Ybarra M. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: Review and revision (CESD and CESD-R). In: Maruish ME, ed. *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment*. 3rd ed. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum; 2004:363-377

Gonçalves, H., Assunção, M. C., Wehrmeister, F. C., Oliveira, I. O., Barros, F. C., Victora, C. G., Menezes, A. M. Cohort Profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up visits in adolescence. *International Journal of Epidemiology*, 2014. 43(4): 1082-1088. <http://doi.org/10.1093/ije/dyu077>

Johns M, Hocking B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep* 1997; 20: 844-9.

MARI, J. J.; WILLIAMS, P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. **Br J Psychiatry**, v.148, p.23-6, Jan, 1986.

Narrow WE, Clarke DE, Kuramoto SJ et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part III: development and reliability testing of a cross-cutting symptom assessment for DSM-5. *Am J Psychiatry*, 2014, 170(1) :71-82. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12071000

Nascimento, E. (2004). Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira. Em D. Wechsler, *WAIS-III: manual para administração e avaliação*. São Paulo: Casa do Psicólogo.

Pietrobon RC, Barbisan JN, Manfroi WC. Utilização do teste de dependência à nicotina de Fagerström como um instrumento de medida do grau de dependência. *Rev HCPA* 2007;27(3):31-6.

Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Validação do teste de controle da asma em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):159-166.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, et al. (1998) The MiniInternational Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20: 22-33;quiz 34-57.

Snaith RP, Hamilton S, Morley A, Humayan D, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone. The Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry*. 1995;167: 99- 103.

Vasconcellos, Silvio José Lemos et al . Psychopathic traits in adolescents and recognition of emotion in facial expressions. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre , v. 27, n. 4, p. 768-774, Dec. 2014 .

Victoria, C.G., et al., Cohort Profile: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *International Journal of Epidemiology*, 2008. **37**(4): p. 704-709

Wechsler, D. (1997). *WAIS-III: administration and scoring manual*. San Antonio: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2004). *The Wechsler intelligence scale for children—fourth edition*. London: Pearson.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **A user's guide to the Self Reporting Questionnaire (SRQ)**. Geneva, 1994.

IV. ARTIGOS

Artigo 1

Aceito para publicação na revista Cadernos de Saúde Pública

**“SOCIOECONOMIC STATUS THROUGHOUT LIFE AND BODY MASS
INDEX: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS”**

Luna Strieder Vieira¹; Isabel Oliveira Bierhals¹; Juliana Vaz¹; Fernanda Meller²;
Fernando César Wehrmeister¹; Maria Cecília Formoso Assunção¹

¹Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas – Federal University of Pelotas, Brazil

² Graduate Program in Public Health, University of Extreme South Catarinense, Criciúma, Brazil

Corresponding Author

Luna Strieder Vieira

Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas.

Rua Marechal Deodoro, 1160-3º Piso. Pelotas RS, Brazil.

Zip code: 96020-220 – Mailbox: 464 Tel/fax +55 (53) 3284 - 1300

E-mail address: luna.stri@gmail.com

Abstract

Objective: to systematically review the association between socioeconomic status (SES) according to the life course models and the body mass index (BMI) in adults. Methods: a review was performed by following the guidelines of the PRISMA. The studies were identified in the MEDLINE/PUBMED, LILACS and Web of Science databases. The eligible articles investigated the association between at least one life course model (risk accumulation, critical period or social mobility) and BMI. In order to assess the quality of the selected articles, the NOS checklist was applied to each study. Results: 11 articles were selected for the systematic review and seven articles were selected for the meta-analysis. The average score and the median in the NOS checklist were 6.4, within a maximum possible score of 8 points. The most used model was social mobility. Regarding meta-analysis, there was association between lower life course SES and BMI among women. BMI mean difference (MD) was higher among those who remained with low SES throughout life compared with those who maintained a high SES (MD: 2.17 95% CI: 1.48;2.86). Before that, the BMI mean difference was higher among those with upward mobility compared with those who maintained a high SES throughout life (MD: 1.20 (95% CI: 0.73;1.68). The risk of overweight was also higher among women who maintained low SES (summary RR: 1.70, 95% CI: 1.05;2.74), however, according to the GRADE the studies presented very low quality evidence. For men, no association was observed. Conclusion: having low SES sometime during the life is associated with higher BMI in adulthood. Systematic review registration number: CRD42018093713.

Key words: review; body mass index; socioeconomic status; life course.

Introduction

It is well established that obesity is one of the most important risk factors for mortality and morbidity and that it has been increasing globally in all age groups.^{1,2} The prevalence of global obesity tripled between 1975 and 2014.² According to the World Health Organization (WHO), in 2014 an estimated over 1.9 billion adults (39% of the adults aged 18 or older) were overweight and, out of these, over 600 million were obese (13%).²

The body mass index (BMI) is a simple index, calculated by dividing the weight in kilograms by the height squared in meters. It is commonly used to classify underweight, overweight and obesity in adults.³

In an attempt to capture the cumulative and dynamic nature of the socioeconomic status (SES), several life course models have been developed. The social mobility model considers the process by which people move up or down the social hierarchy throughout their life cycle. This model presupposes that changes in the socio-economic position throughout life can affect the adult's health⁴ and considers both intragenerational (within the same generation) and intergenerational (between two or more generations) trajectories.⁵ The SES accumulation model refers to the continuation of the childhood social conditions throughout life and assumes that environments and/or experiences throughout life accumulate, with a dose-response effect – since the impact on an individual's health would increase as the number, duration and intensity of those exposures increased – and have an effect on the risk of becoming sick in adulthood.⁴ The critical period model presupposes that there are time windows within which exposure can cause irreversible effects in the structure and functions of organs and tissues, which in the future can trigger illnesses.⁴

Although several studies have tried to demonstrate the association between SES and various health indicators, such as childhood and adulthood, particularly in certain phases of life,⁶⁻¹² there are still very few studies that used SES throughout life as exposure for BMI in adulthood. Many studies have limited themselves to investigating the effect of the social conditions on only one life stage and, consequently, the temporal nature of this association has not been considered, leading to a partial explanation of how SES contributes to health outcomes.¹³ Besides, there is no record of a systematic review that has evaluated the effect of SES throughout life, encompassing the three life course models, on BMI in adulthood. Newton et al. performed a systematic review and meta-analysis, however, the authors only evaluated a lifelong SES model (social

mobility) by comparing individuals who remained with low SES throughout life with those who maintained a high SES throughout life.¹⁴

The present systematic review aimed to identify longitudinal studies that have evaluated socioeconomic status throughout life through the life course models and verify its association with BMI. Moreover, it intended to identify the most used models and to summarize its data with a meta-analysis.

Methods

Data sources and literature search

The present study is a systematic review, following the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), a protocol that defines the main items that must be reported in systematic reviews and meta-analyses.¹⁵ The identification of the articles was carried out by searching LILACS, PubMed/MEDLINE and Web of Science databases, as well as by tracking down bibliographical references from the articles selected for analysis. The protocol of the systematic review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), registration number: CRD42018093713.

The search was carried out from September 2017 to December 2017 (an update was conducted in December 2018 and no new publication was identified) and included three groups of terms for identifying the articles. The first group comprised the terms related to socioeconomic status: (“life course epidemiology”, “socioeconomic status”, “socio-economic position”, “socioeconomic trajectories”, “socioeconomic status changes”, “socioeconomic position”, “social mobility”, “life course socioeconomic position”, “accumulation of risk”, “critical period” and “life course models”). The second group consisted of terms related to body mass index (“obesity”, “body mass index”, “adiposity” and “body composition”). Finally, the third group comprised terms that outline the study's design (“cohort studies” and “longitudinal studies”). The operator "or" was used within each of those groups, whereas the operator "and" was used between the three groups. Only terms in English were used. The search was complemented with the investigation of the citations from the selected articles.

The search strategy was limited to publications of original investigations done with human beings, but with no restrictions as for age, date and language. The articles found were transferred to the software EndNote for the reading of titles and abstracts, and for selecting full texts.

Study selection and data extraction

Two reviewers (IOB and LSV) selected the articles to be included in the review, and the disagreements between them were settled by a third reviewer (MCFA). The reviewers excluded articles which did not evaluate at least one of the life course models (critical period, risk accumulation and social mobility) with the BMI outcome, and those which did not assess BMI in adults or did not take into account background and life experiences when assessing socioeconomic status, that is, those studies that did not measure SES in at least two life phases.

Studies were included in the meta-analysis if they reported a quantitative estimate (e.g. odds ratio (OR), relative risk (RR), mean BMI, prevalence) and standard errors or standard deviation or 95% confidence interval between life course SES and BMI.

Quality assessment

The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) checklist was applied to each study. The NOS assesses the quality of nonrandomized studies with case-control or cohort designs. The scale judges three perspectives: study groups selection, comparability of the groups and the assortment of exposure or outcome, providing a general score with values that range from 0 to 9.¹⁶ The Newcastle-Ottawa Scale was applied independently by the two reviewers (IOB and LSV).

In addition to evaluating the methodological quality of the studies using the Newcastle-Ottawa Scale the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) was used to summarize the general quality of the evidence. GRADE classifies the quality of evidence and the strength of recommendation provided by systematic reviews, scientific advice, and clinical guidelines.^{17, 18} It is a way of representing confidence in the information provided, by classifying the level of evidence and by expressing the emphasis so that a particular conduct is adopted or rejected in the case of reviews of clinical trials. The starting point is the appreciation of the research design. Outcomes from randomized clinical trials started the evaluation with high quality score (4 points), while those generated by observational studies started as low quality (2 points). Next, a weighting is performed to decrease or increase the quality of evidence. Five factors may lead to rating down the quality of evidence and three factors may lead to rating up.¹⁷

The risk of bias (lack of randomization, lack of allocation concealment, and lack of blinding), the inconsistency (when there is significant and unexplained variability in

results from different trials), the indirectness of evidence, the imprecision (when wide confidence intervals mar the quality of the data) and the publication bias (when studies with ‘negative’ findings remain unpublished) may lead to rating down the quality of evidence.¹⁷

The large effect (when the effect is so large that bias common to observational studies cannot possibly account for the result), the dose-response relationship (when the result is proportional to the degree of exposure) and all plausible biases only reducing an apparent treatment effect (when all possible confounders would only diminish the observed effect. It is likely thus that the actual effect is larger than the data suggests) may lead to rating up the quality of evidence.¹⁷

Using these criteria, the level of evidence was classified, among the four levels presented by the GRADE: high quality, moderate quality, low quality and very low quality. In high quality evidences, it is very unlikely that additional research change the prevalence estimate presented by the systematic review. When the study presents very low quality evidence, its prevalence estimate is very uncertain, thus new studies are necessary.^{17, 18}

Statistical analysis

To strengthen the study was conducted a meta-analysis with the model of social mobility and the outcome studied. We performed meta-analyses regarding BMI mean difference in adulthood comparing individuals who remained in low SES category throughout life with individuals who remained in high SES throughout life, comparing individuals with upward mobility with individuals who remained in high SES throughout life and comparing individuals with downward mobility with individuals with upward mobility throughout life. Besides that we performed meta-analyses regarding prevalence of obesity in adulthood comparing individuals who remained in low SES category throughout life with individuals who remained in high SES throughout life. For this, we use the random-effects models.

We assessed heterogeneity across studies using the I^2 statistic to approximate the proportion of total variation in the estimates due to between-study heterogeneity. All statistical analyses were performed using STATA software, version 12.1 (Stata Corp, College Station, Texas USA).

Results

Selection of articles

We identified 6942 articles. After excluding duplicates, 5620 titles were screened, 53 articles were selected for full text assessment and 11 manuscripts were included in the review. Seven articles were included in the meta-analysis. Of these four articles that were not included, one did not evaluate social mobility and three did not report data required for meta-analysis (Figure 1).

General characteristics

As for the general characteristics, the oldest publication dated from 2003; two articles were from middle-income countries^{7,19} and 9 were from high-income countries.²⁰⁻³² The size of the samples ranged from 623 to 13701 individuals (Table 1). Concerning the quality assessment of the articles, the average score and the median in the NOS scale were 6.4 and 6, respectively, within a maximum possible score of 8 points. The greatest limitations in the articles assessed were: not describing differential losses, not indicating the rate of follow-up, inadequate adjustment or lack of adjustment for confounding variables and not describing the results by sex (see supplementary table).

Evaluation of the outcome

The method used for analyzing the outcome was very heterogeneous among the articles: 7 articles assessed the outcome as average and standard deviation of BMI^{7, 19, 24, 28-30,32} and four articles assessed BMI by categorizing it in overweight and/or obesity.^{20, 23, 31, 33} Besides that, the BMI categorizations were not the same: one study used the category "overweight" for BMI between 25-29.9 kg/m² and "obesity" for BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ ²⁰; one study assessed excess weight (BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$)²⁶; two studies used the category "overweight" for BMI 25-30 kg/m² and "obesity" for BMI $>30\text{kg/m}^2$ ^{23, 31} and one study assessed only "obesity" (BMI $>30\text{kg/m}^2$)³³ (Table 1).

Exposure assessment

There was heterogeneity concerning the variables used for constructing the SES variable throughout life. The variables used included: level of education, occupation, family income, employment status and home ownership (Table 1).

Concerning the periods assessed of SES throughout life, seven studies assessed SES in childhood and adulthood (intergenerational mobility)^{7, 19, 20, 28-30, 32}; three assessed it from adolescence to adulthood (intergenerational mobility)^{23, 24, 33}; and one article assessed SES from 40 to 60 years old (intragenerational mobility)³¹ (Table 1).

As for "socioeconomic status throughout life", only two studies assessed the three life course models (risk accumulation, critical period and social mobility) simultaneously^{30, 31}; seven studies assessed only social mobility^{7, 19, 20, 28, 29, 32, 33}; one study assessed critical period and SES accumulation²⁴ and one study investigated social mobility and SES accumulation²³(Table 1).

Social mobility

Out of the seven articles that analyzed social mobility among women,^{7, 19, 23, 29-31, 33} five verified that women who remained with low SES throughout life had a higher mean BMI^{7, 19, 29, 31} or higher prevalence of obesity³³ and one study found that women that had downward social mobility were more likely to be overweight or obese compared to those who maintained a high SES throughout life.²³

Among men, out of the seven studies that assessed social mobility,^{7, 19, 23, 29-31, 33} six did not find associations.^{7, 19, 23, 30, 31, 33} One study verified that men with low SES throughout life had, on average, a higher BMI.²⁹

The forest plots of the meta-analyses of the BMI mean difference between individuals of both sexes who remained in a low SES category and those who remained in a high SES category throughout life are displayed in figure 2. With regard to the BMI mean difference between men who remained in a low SES category and those who remained in a high SES category throughout life, there was no significant difference (Mean Difference [MD]: 0.38, 95% CI: -0.34 to 1.11). Among females, the mean BMI difference was higher among those who remained with low SES throughout life compared with those who maintained a high SES throughout life; the pooled estimate of the mean BMI difference was 2.17 (95% CI: 1.49;2.85). Results for females were consistent across all included studies, while two studies for males reported lower mean BMI difference among lower life course SES adults^{7, 31}. There was evidence of significant heterogeneity across the included studies (males: $I^2=85.3\%$, $p\text{-value}=0.000$) and females: $I^2=71.9\%$, $p\text{-value}=0.007$).

The forest plots of the meta-analyses of the BMI mean difference between individuals of both sexes with upward mobility and those who remained in a high SES category throughout life are displayed in figure 3. With regard to the BMI mean difference between men with upward mobility and those who remained in a high SES category throughout life, there was no significant difference (Mean Difference: 0.12, 95% CI: -0.61 to 0.86). Among females, the BMI mean difference was higher among those with upward mobility compared with those who maintained a high SES

throughout life; the pooled estimate of the BMI mean difference was 1.20 (95% CI: 0.73;1.68). There was evidence of significant heterogeneity across the included studies (males: $I^2=83.1\%$, p-value=0.000) and females: $I^2=58.5\%$, p-value=0.047).

Regarding to the BMI mean difference between men and women with downward mobility and those with upward mobility among both sexes. Mean difference for men: 0.34, 95% CI: -1.20 to 0.52 and mean difference for women: 0.03, 95% CI: -0.48 to 0.54 (data presented in supplementary figure).

In relation to the categorical data, only two studies were included in meta-analysis (Figure 4). There was no significant difference in the relative risk of overweight by lifecourse SES among males (summary RR: 1.19, 95% CI: 0.77;1.85). As for females, females who remained with low SES throughout life had significantly higher relative risk of overweight compared those who maintained a high SES throughout life (summary RR: 1.70, 95% CI: 1.05;2.74).

Regarding the GRADE assessment for the association between SES throughout life and BMI mean difference and prevalence of obesity in adulthood, the association was considered of very low quality because of problems regarding study design and high statistical heterogeneity.

Risk accumulation

Risk accumulation was assessed in four articles.^{23, 24, 30, 31} It was observed that, among women, the accumulation of socioeconomic disadvantage throughout life was associated with a higher average in BMI in adulthood and higher prevalence of excess weight, as compared to the women who did not show accumulation of socioeconomic disadvantage throughout life.^{24, 30, 31}

Gustafsson et al. showed that, among women with low SES accumulation, 16 to 43 years of age, BMI was on average, 0.8 kg/m² higher than women who did not accumulate low SES (β : 0.80 95% (0.47, 1.14)).²⁴ Boylan et al, also evaluating women, showed that the ratio of odds of overweight/ obesity among those who accumulated low SES, from 17 to 38 years of age, was 3.6 times greater (95% CI: 1.7; 7.7) than those who accumulated high SES.²³ Murray et al. showed that among women, 1-unit increase in SES score (higher score means lower SES) was associated with an increase in BMI at age 53 of 0.91 (95% confidence intervals [CI]: 0.66, 1.61).³⁰ Among men, out of the four studies, only Gustafsson et al. found the same results observed among women²⁴ and the other three did not observe any associations.^{23, 30, 31} Gustafsson showed that, among men with low SES accumulation, 16 to 30 years of age, BMI was on average,

0.34 kg/m² higher than men who did not accumulate low SES (β : 0.34 95% CI (0.05 ; 0.63)).”²⁴

Critical period

The critical period model was analyzed in three studies.^{24, 30, 31} Out of those, Padyab et al. did not observe an association with BMI for any of the sexes.³¹ Gustafsson et al. verified that, among women, the adolescence (16 years old) was a critical period, that is, the BMI of adolescents with low SES was, on average, 1.54 kg/m² times higher compared to adolescents who did not present low SES (β : 1.54 IC95% (0.77;2.32)).²⁴ Gustafsson et al. found no association between men.²⁴ Murray et al. showed that, among men, childhood was a critical period, indicating that the BMI of boys with low SES was, on average, 1.46 kg/m² times higher compared to boys who did not present low SES (β : 1.46 IC95% (1.14;1.77)).³⁰

Social mobility, risk accumulation and critical period

Two studies assessed the three life course models.^{30, 31} Both of the studies found that the model that best explains the association between SES throughout life and BMI, among women, is the risk accumulation model, as it was concluded that the more periods with low SES throughout life, the higher the BMI.^{30, 31} Among men, only one study observed an association,³⁰ showing that the critical period in childhood was the model that best matched (the critical period model showed a match as good as the one of the saturated model, which includes all the hypotheses, and better than the social mobility and risk accumulation).³⁴ Therefore, men that were exposed to a low SES in childhood showed, on average, a higher BMI in adulthood.³⁰

Discussion

The BMI of women with upward mobility was, in general, higher than the BMI of those who kept a high SES throughout life. Before that, women who remained with low SES throughout life had a higher mean BMI or higher prevalence of obesity as compared to those who maintained a high SES throughout life. Findings among men were less consistent. Newton et al. found similar results despite having used longitudinal and cross-sectional studies in metanalysis.¹⁴ This pattern is consistent with the hypothesis of risk accumulation, in which a greater duration of exposure to low SES is associated with a bigger risk of high BMI.⁴ The risk accumulation may also be due to the clustering of exposures, for example, individuals with lower SES are more likely to

be born with low birth weight³⁵, to have unhealthy diets³⁶ and to be less physically active during leisure time³⁷ and, therefore, had a greater risk of high BMI.

The fact that individuals with upward mobility show BMI values higher than individuals that kept a high SES throughout life suggests that childhood can be a critical period. It is likely that these individuals with low SES in childhood had less access to healthcare and information, as compared to those who kept a high SES throughout life.

The evidence of heterogeneity among the studies included studies is an important point. Although it is not possible to perform subgroup analyzes because of the small number of studies included in the meta-analyzes, it is possible to highlight some divergent aspects among the studies included in the meta-analysis, especially among men. While Murray et al.³⁰ and Langenberg et al.²⁹ showed a negative effect between SES and mean BMI difference (men who maintained low lifetime SES had a mean BMI difference greater than those who maintained high SES throughout life), Padyab et al.³¹ and Aitsi-Selmi et al.⁷ showed a positive effect between SES and mean BMI difference (men who maintained low SES throughout life had a mean difference in BMI lower than those who maintained high SES throughout life). The converging points between Murray et al. and Langenberg et al. are as follows: both accompanied the individuals from birth to 53 years of age, both were performed in high-income countries, both used the occupation to assess the SES and the results of the two studies were statistically significant. Aitsi-Selmi et al. followed birth individuals at 23/25 years of age in a middle-income country, used the income to assess SES, and adjusted the analyzes for birth weight. Padyab, meanwhile, followed the individuals from birth to 60 years of age and used the occupation to evaluate the SES. Padyab and Aitsi-Selmi did not find statistically significant results.

Concerning the critical period, further research is necessary to elucidate the results, as only two out of the three articles evaluating the critical period found an association with BMI in adulthood, one found an association among women (critical period in adolescence)²⁴ and one among men (critical period in childhood).³⁰

About the different results between men and women, the literature shows that it can be explained by differences in the eating behavior, parity, social pressure for women to be thin and occupation.^{38, 39} Assumpção et al., in a population-based study, evinced a better quality diet among women, as opposed to men, especially due to higher consumption of fruit, vegetables and milk and dairy.⁴⁰ Concerning parity, there is evidence that women's level of education is inversely related to birth rate.^{41, 42} Since childbirth is associated with a long-term increase in obesity,^{43, 44} this could explain why

the association between SES and BMI is stronger among women than among men. In relation to social pressure, there is evidence that it is heavier against overweight and obesity in women and this pressure is even greater among women with a higher SES.^{38, 45}

Besides that, some evidence suggests that obesity is associated with occupation, where weight discrimination is comparable to the rates of color and age discrimination, especially among women. After using the microdata from the National Longitudinal Survey of Youth, carried out in the United States, Cawley (2004) reported that, among women, an increase in two standard deviations in weight is associated with a 9% decrease in salaries, an effect equivalent to one and half years of education or three years of work experience.⁴⁶ When it comes to men, there is no consensus. Also based on the microdata from NLSY, Loh (1993)⁴⁷ and Majumber (2013)⁴⁸ found a positive effect of obesity on salary whereas Pagan and Davila (1997)⁴⁹ did not find significant effects.

It is important to discuss the reverse causality of our findings. The meta-analysis conducted by Kim and von der Knersebeck (2018) evaluated the bidirectionality of the socioeconomic level and BMI. The authors observed a consistent relationship between obesity and subsequent income⁵⁰. One possible explanation is the greater discrimination in workplaces, people with obesity have lower wages, spend more time unemployed, are classified as less qualified and work longer hours than people with healthy average weight peso normal⁵⁰⁻⁵³. Consequently, discrimination may lead to adverse effects on the individual's health such as impairment of psychosocial well-being, social isolation, lack of health care, binge eating, shame and guilt related to the body and development and development of obesity^{54, 55}.

The strengths of this review include the search in multiple bibliographical bases, the manual revision of the list of references from the articles included, the independent search for duplicates to minimize selection errors, the use of a protocol following established guidelines and a scale to assess the quality of the articles, the exclusion of studies that measured retrospectively the childhood SES (cross-sectional studies) and and the fact that there is not any systematic review about SES throughout life and BMI in adulthood that encompasses the three life course models.

An important limitation to be highlighted is the scale to evaluate the quality of the articles. If a study has a single major flaw (e.g. lack of adjustment for important confounders) that would decreased our confidence in its results, it would still receive a high quality rating despite the fact that methodological flaw alone should decrease substantially our trust in the results of the study. Another relevant limitation was the

very low quality of the evidence from the studies included in this review, mainly due to the observational design and several methodological limitations that compromised the quality of the evidence; thus our results should be interpreted with caution.

It is recommended that future longitudinal studies evaluate the relationship between socioeconomic level throughout life and BMI in adult life with greater methodological rigour, taking into account the importance of not adjusting for mediating variables, but rather for confounding variables. Besides, more studies are needed to evaluate the critical period and risk accumulation models. About one third of the articles did not adjust the analyses for potential confusion factors^{23, 28-30} and adjusted their analyses for mediators such as alcohol drinking, smoking, physical activity and diet, which may have led to an underestimation of the effect measure.^{7, 24, 31} None of the studies indicated whether the individuals were different in relation to the participation in the study according to the models assessed, that is, whether individuals that kept a low SES throughout life participated more than individuals that kept a high SES throughout life, which could lead to a selection bias. Another possible bias present in the articles assessed are the losses to follow-up, inherent to cohort studies. Moreover, the majority of the studies used only one life course model (social mobility), therefore the meta-analysis was only performed for this model.

Concerning the heterogeneity of the indicators used for evaluating SES throughout life, it is possible to observe that in high-income countries, the indicators chosen were occupation and level of education, while in middle-income countries, the preferred indicator was family income. Both middle-income studies were carried out in Brazil, a country that has had a widespread expansion in education, as well as several incentives for the access to higher education by those layers of society that were before left out. Therefore, it is reasonable to assume a reduction in the discriminating effect of the level of education for younger generations and, consequently, a preference for family income as a more discriminating factor, given that occupation, in countries such as Brazil, poses limitations due to the lack of precision in measurement and classification.⁵⁶ It was also found that a large number of the studies used dichotomous variables for SES (high/low), which were usually limited to two points in time, such as childhood and adulthood. This may have led to a disregard of a possible important variation in SES because a long period was not assessed. Studies on SES throughout life that include three or more points in time enable the analysis of more informative trajectories than studies assessing only two points.

Maintaining a low SES throughout life, particularly among women, is associated with higher BMI values. Studies that assess the causal mechanisms of this association are necessary for indicating interventions that can minimize this effect.

References

1. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
2. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *The lancet*. 2016;387.
3. World Health Organization. Health-topics. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
4. Kuh D, Ben-Shlomo Y. *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology; Tracing the Origins of Ill-health from Early to Adult Life*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
5. Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: a systematic review. *BMC public health*. 2005;5:7. Epub 2005/01/22.
6. Matthews KA, Kiefe CI, Lewis CE, Liu K, Sidney S, Yunis C. Socioeconomic trajectories and incident hypertension in a biracial cohort of young adults. *Hypertension*. 2002;39(3):772-6. Epub 2002/03/19.
7. Aitsi-Selmi A, Batty GD, Barbieri MA, Silva AA, Cardoso VC, Goldani MZ, et al. Childhood socioeconomic position, adult socioeconomic position and social mobility in relation to markers of adiposity in early adulthood: evidence of differential effects by gender in the 1978/79 Ribeirao Preto cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(3):439-47. Epub 2012/05/09.
8. Blane D, Harding S, Rosato M. Does social mobility affect the size of the socioeconomic mortality differential?: evidence from the Office for National Statistics Longitudinal Study. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 1999;162(Pt. 1):59-70. Epub 2002/09/26.
9. Brunner E, Shipley MJ, Blane D, Smith GD, Marmot MG. When does cardiovascular risk start? Past and present socioeconomic circumstances and risk factors

in adulthood. *Journal of epidemiology and community health*. 1999;53(12):757-64. Epub 2000/02/03.

10. Malhotra R, Malhotra C, Chan A, Ostbye T. Life-course socioeconomic status and obesity among older Singaporean Chinese men and women. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2013;68(1):117-27. Epub 2012/11/20.

11. Melchior M, Berkman LF, Kawachi I, Krieger N, Zins M, Bonenfant S, et al. Lifelong socioeconomic trajectory and premature mortality (35-65 years) in France: findings from the GAZEL Cohort Study. *Journal of epidemiology and community health*. 2006;60(11):937-44. Epub 2006/10/21.

12. Poulton R, Caspi A, Milne BJ, Thomson WM, Taylor A, Sears MR, et al. Association between children's experience of socioeconomic disadvantage and adult health: a life-course study. *Lancet*. 2002;360(9346):1640-5. Epub 2002/11/30.

13. Davey-Smith G, Lynch J. Life course approaches to socioeconomic differentials in health. . In: Press OU, editor. *A life course approach to chronic disease epidemiology*. Oxford, UK2004. p. 77-115.

14. Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(5):e0177151. Epub 2017/05/17.

15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264-9, W64. Epub 2009/07/23.

16. Weng SF, Redsell Sa Fau - Swift JA, Swift Ja Fau - Yang M, Yang M Fau - Glazebrook CP, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. (1468-2044 (Electronic)).

17. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-94. Epub 2011/01/05.

18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6.

19. Bernardi JR, Goldani MZ, Pinheiro TV, Guimaraes LSP, Bettiol H, da Silva AAM, et al. Gender and social mobility modify the effect of birth weight on total and central obesity. (1475-2891 (Electronic)).

20. Albrecht SS, Gordon-Larsen P. Socioeconomic gradients in body mass index (BMI) in US immigrants during the transition to adulthood: examining the roles of parental education and intergenerational educational mobility. *Journal of epidemiology and community health*. 2014;68(9):842-8. Epub 2014/05/23.
21. Ball K, Mishra GD. Whose socioeconomic status influences a woman's obesity risk: her mother's, her father's, or her own? *International journal of epidemiology*. 2006;35(1):131-8. Epub 2005/11/15.
22. Bennett GG, Wolin KY, James SA. Lifecourse socioeconomic position and weight change among blacks: The Pitt County study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(1):172-81. Epub 2007/01/18.
23. Boylan SM, Gill TP, Hare-Bruun H, Andersen LB, Heitmann BL. Associations between adolescent and adult socioeconomic status and risk of obesity and overweight in Danish adults. (1871-403X (Print)).
24. Gustafsson PE, Persson M, Hammarstrom A. Socio-economic disadvantage and body mass over the life course in women and men: results from the Northern Swedish Cohort. *European journal of public health*. 2012;22(3):322-7. Epub 2011/05/28.
25. Hart CL, Smith GD, Blane D. Social mobility and 21 year mortality in a cohort of Scottish men. *Soc Sci Med*. 1998;47(8):1121-30. Epub 1998/09/02.
26. Heraclides A, Brunner E. Social mobility and social accumulation across the life course in relation to adult overweight and obesity: the Whitehall II study. *Journal of epidemiology and community health*. 2010;64(8):714-9. Epub 2009/09/10.
27. James SA, Fowler-Brown A, Raghunathan TE, Van Hoewyk J. Life-course socioeconomic position and obesity in African American Women: the Pitt County Study. *American journal of public health*. 2006;96(3):554-60. Epub 2006/02/02.
28. Krzyzanowska M, Mascie-Taylor CG. Intra- and intergenerational social mobility in relation to height, weight and body mass index in a British national cohort. *Journal of biosocial science*. 2011;43(5):611-8. Epub 2011/03/23.
29. Langenberg C, Hardy R, Kuh D, Brunner E, Wadsworth M. Central and total obesity in middle aged men and women in relation to lifetime socioeconomic status: evidence from a national birth cohort. *Journal of epidemiology and community health*. 2003;57(10):816-22. Epub 2003/10/24.
30. Murray ET, Mishra GD, Kuh D, Guralnik J, Black S, Hardy R. Life course models of socioeconomic position and cardiovascular risk factors: 1946 birth cohort. *Annals of epidemiology*. 2011;21(8):589-97. Epub 2011/07/09.

31. Padyab M, Norberg M. Socioeconomic inequalities and body mass index in Vasterbotten County, Sweden: a longitudinal study of life course influences over two decades. *International journal for equity in health*. 2014;13:35. Epub 2014/06/03.
32. Savitsky B, Manor O, Friedlander Y, Burger A, Lawrence G, Calderon-Margalit R, et al. Associations of socioeconomic position in childhood and young adulthood with cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-Up Study. *Journal of epidemiology and community health*. 2017;71(1):43-51. Epub 2016/07/16.
33. Scharoun-Lee M, Kaufman JS, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Obesity, race/ethnicity and life course socioeconomic status across the transition from adolescence to adulthood. *Journal of epidemiology and community health*. 2009;63(2):133-9. Epub 2008/11/04.
34. Mishra G, Nitsch D, Black S, De Stavola B, Kuh D, Hardy R. A structured approach to modelling the effects of binary exposure variables over the life course. *International journal of epidemiology*. 2009;38(2):528-37. Epub 2008/11/26.
35. Martinson ML, Reichman NE. Socioeconomic Inequalities in Low Birth Weight in the United States, the United Kingdom, Canada, and Australia. *American journal of public health*. 2016;106(4):748-54.
36. Darmon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(5):1107-17.
37. Silva I, Mielke G, Bertoldi A, Arrais P, Luiza V, Mengue SS, et al. Overall and Leisure-Time Physical Activity Among Brazilian Adults: National Survey Based on the Global Physical Activity Questionnaire. (1543-5474 (Electronic)).
38. Finkelstein EA, Ruhm CJ, Kosa KM. Economic causes and consequences of obesity. *Annual review of public health*. 2005;26:239-57. Epub 2005/03/12.
39. Senese LC, Almeida ND, Fath AK, Smith BT, Loucks EB. Associations between childhood socioeconomic position and adulthood obesity. *Epidemiologic reviews*. 2009;31:21-51. Epub 2009/08/04.
40. Assumpção Dd, Domene SMÁ, Fisberg RM, Canesqui AM, Barros MBdA. Diferenças entre homens e mulheres na qualidade da dieta: estudo de base populacional em Campinas, São Paulo. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2017;22:347-58.
41. Kravdal Ø, Rindfuss RR. Changing Relationships between Education and Fertility: A Study of Women and Men Born 1940 to 1964. *American Sociological Review*. 2008;73(5):854-73.
42. UN: World Population Monitoring, 2003: Population, Education and Development. New York: United Nations; 2005.

43. Hajiahmadi M, Shafi H, Delavar MA. Impact of parity on obesity: a cross-sectional study in Iranian women. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2015;24(1):70-4. Epub 2014/11/18.
44. Li W, Wang Y, Shen L, Song L, Li H, Liu B, et al. Association between parity and obesity patterns in a middle-aged and older Chinese population: a cross-sectional analysis in the Tongji-Dongfeng cohort study. *Nutrition & metabolism*. 2016;13:72. Epub 2016/11/01.
45. Su D, Esqueda OA, Li L, Pagan JA. Income inequality and obesity prevalence among OECD countries. *Journal of biosocial science*. 2012;44(4):417-32. Epub 2012/01/05.
46. Cawley J. The Impact of Obesity on Wages. *The Journal of Human Resources*. 2004;39(2):451-74.
47. Ralph B, Paul K. Effects of Physical Appearance on Social Responsiveness. *Psychological Reports*. 1972;31(2):495-500.
48. Alauddin Majumder M. Does Obesity Matter for Wages? Evidence from the United States. *Economic Papers: A journal of applied economics and policy*. 2013;32(2):200-17.
49. Pagan JA, Dávila A. Obesity, Occupational Attainment, and Earnings. *Social Science Quarterly*. 1997;78(3):756-70.
50. Kim TJ, von dem Knesebeck O. Income and obesity: what is the direction of the relationship? A systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2018;8(1):e019862. Epub 2018/01/08.
51. Baum CL, 2nd, Ford WF. The wage effects of obesity: a longitudinal study. *Health economics*. 2004;13(9):885-99. Epub 2004/09/14.
52. Flint SW, Cadek M, Codreanu SC, Ivic V, Zomer C, Gomoiu A. Obesity Discrimination in the Recruitment Process: "You're Not Hired!". *Frontiers in psychology*. 2016;7:647. Epub 2016/05/21.
53. Han E, Norton EC, Powell LM. Direct and indirect effects of body weight on adult wages. *Economics and human biology*. 2011;9(4):381-92. Epub 2011/08/09.
54. Mensinger JL, Tylka TL, Calamari ME. Mechanisms underlying weight status and healthcare avoidance in women: A study of weight stigma, body-related shame and guilt, and healthcare stress. *Body image*. 2018;25:139-47. Epub 2018/03/27.
55. Puhl R, Suh Y. Health Consequences of Weight Stigma: Implications for Obesity Prevention and Treatment. *Current obesity reports*. 2015;4(2):182-90. Epub 2015/12/03.

56. Alves MTG, Soares JF. Medidas de nível socioeconômico em pesquisas sociais: uma aplicação aos dados de uma pesquisa educacional. *Opinião Pública*. 2009;15:1-30.

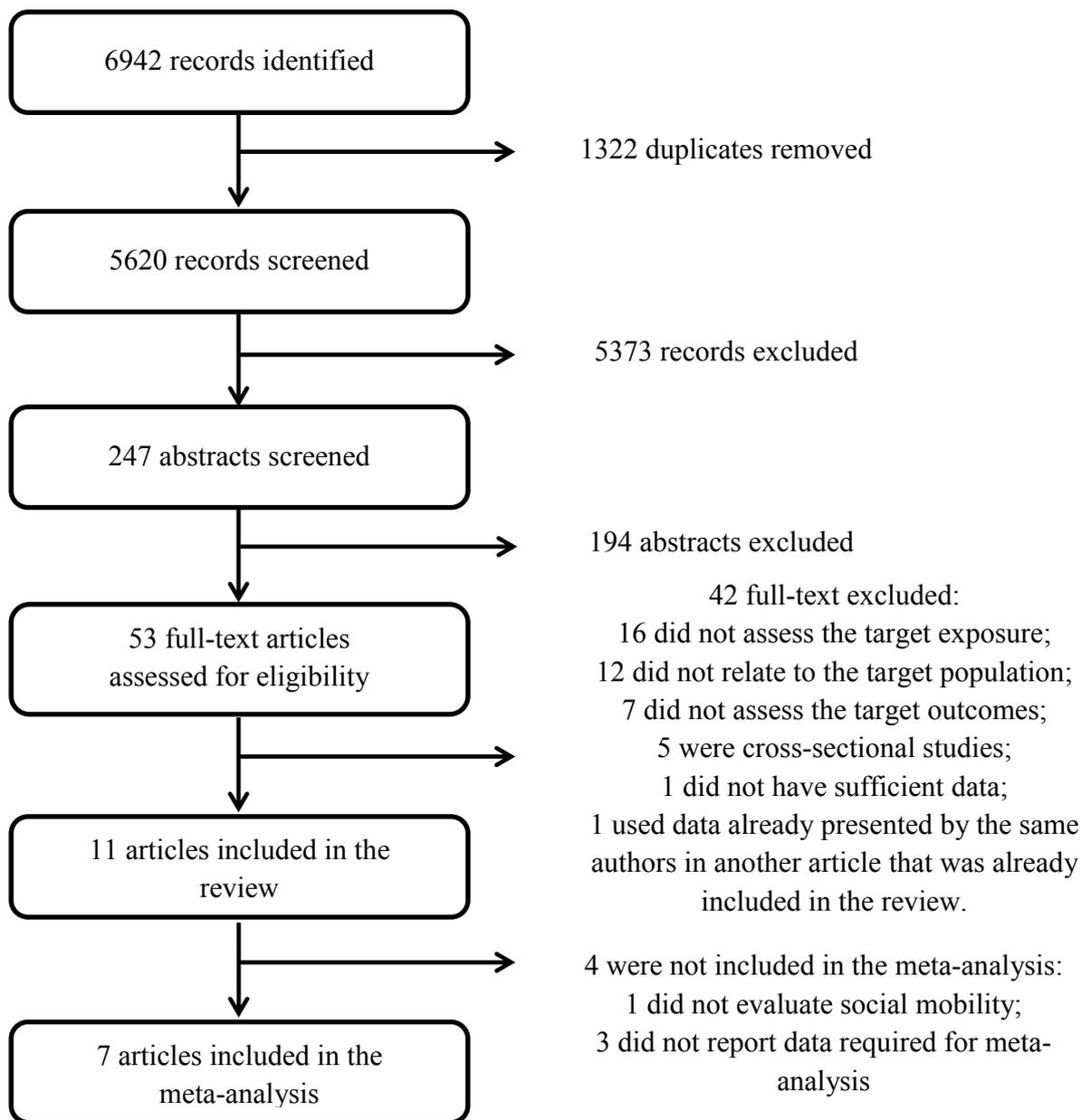


Figure 1. Illustration of literature search.

Table 1. Studies that assessed the relationship between socioeconomic status throughout life and BMI. (continue on next page)

Author/ Country/ Year	Sample	Life course model	Outcome	Lifetime estimative BMI	Main results	NOS score
Bernardi et al. ¹² Brazil 2017	2063 individuals, followed from birth to 23-25 years old. Age at outcome assessment: between 23 and 25 years.	Social mobility from childhood to adulthood. In childhood, maternal level of education; in adulthood, participant's level of education.	BMI: assessed continuously.	Low vs. High SES: Mean BMI (SD): M: 26.1(6.8) vs. 25.4(6.7); F: 25.1(7.3) vs. 22.5(6.7)	Among women born with normal weight, the BMI was higher in the group with SES always low, as compared to the group with SES always high. Among those born with low weight, BMI was higher in the group with SES always low, as compared to the group with upward SES. There was no association for men.	8
Savitsky et al. ²⁹ Israel 2017	1132 individuals, followed from birth to 32 years old. Age at outcome assessment: 32 years.	Social mobility from childhood to adulthood. In childhood, parental occupation was used; in adulthood, participant's level of education and occupation.	BMI: assessed continuously.	Low vs. High SES: β (p value): 1.019 (0.289)	Individuals with upward mobility had, on average, a higher BMI, as compared to individuals with SES always high. Analyses of downward social mobility and SES always low were not significant.	6
Albrecht et al. ¹⁷ United States 2014	13701 individuals, followed from 11/20 to 24/33 years old. Age at outcome assessment: between 24 and 33 years.	Social mobility from childhood to adulthood. In childhood, parental level of education was used; in adulthood, the participant's level of education. The mobility was assessed in three generations of immigrants.	BMI: overweight (25-29.9 kg/m ²) and obesity (≥ 30 kg/m ²).	Low vs. High SES by immigrant generation: Mean BMI (SE): First: 26.1(1.84) vs. 24.7(1.57) Second: 28.3(1.25) vs. 26.0(1.03) Third: 29.3(0.50) vs. 27.7(0.50)	In the first generation of immigrants, individuals with upward mobility had a lower BMI average as compared to those who remained in the low SES group. No association was observed with the other generations and with downward and stable high or medium mobility.	6
Boylan et al. ²⁰ Denmark 2014	623 adolescents. Followed for 20-22 years (from 17 to 38 years old). Age at outcome assessment: 38 years.	SES accumulation and social mobility from adolescence to adulthood. For SES in adolescence, paternal level of education and occupation was used; in adulthood, the participant's level of education and occupation.	BMI: overweight (25-30 kg/m ²) and obesity (>30 kg/m ²).	Low vs. High SES: OR (CI): M: 1.0 (0.3-2.9) F: 2.8 (0.9-8.3)	Women with downward SES were more likely to be overweight/obese as compared to those who remained in the high SES group. The OR of overweight/ obesity among women who accumulated low SES from 17 to 38 years of age was 3.6 times higher than those who accumulated high SES. There was no association for men.	5

BMI: body mass index; SES: socioeconomic status; NOS: Newcastle-Ottawa Scale

Table 1. Studies that assessed the relationship between socioeconomic status throughout life and BMI. (continue on next page)

Author/ Country/ Year	Sample	Life course model	Outcome	Lifetime estimative BMI	Main results	NOS score
Padyab et al. ²⁸ Sweden 2014	3340 individuals, followed from birth to 60 years old. Age at outcome assessment: 60 years.	SES accumulation, social mobility and critical period. The three models were assessed with SES at 40, 50 and 60 years old. It was assessed by the participant's occupation.	BMI: assessed continuously.	Low vs. High SES: Mean BMI (SD): M: 26.1(3.5) vs. 26.4(3.5); F: 26.6(4.4) vs. 25.3(3.6)	Women who kept a low SES had a higher BMI average than those who kept high SES. Women with no accumulation of SES disadvantage had a lower BMI average than those with accumulation of SES disadvantage. At each increase of one unit in the accumulation score, the BMI increased by an average of 0.44 kg/m ² . The critical period model was not significant.	6
Aitsi-Selmi et al. ⁷ Brazil 2013	2063 individuals, followed from birth to 23/25 years old. Age at outcome assessment: between 23 and 25 years.	Social mobility from childhood to adulthood assessed by family income.	BMI: assessed continuously.	Low vs. High SES: Mean BMI (SD): M: 24.8(4.6) vs. 25.4(4.7) F: 24.6(5.8) vs. 22.6 (4.1)	Women with upward mobility and who kept a high SES had, on average, lower BMI as compared to those who kept a low SES. There was no association for men.	8
Gustafsson et al. ²¹ Sweden 2012	863 individuals, followed from 16 to 43 years old. Age at outcome assessment: 43 years.	Critical period assessed from 16 to 43 years old and SES accumulation assessed by number of times with low SES (occupation) in all the follow-ups.	BMI: assessed continuously.	Accumulation (R ²): M: 1.0% (age 30 years) F: 1.0% (age 16 years) and 4.6% (age 43 years); Critical period (low SES 16 years): β (CI): F: mean BMI 30 years: 1.11 (0.43-1.78) mean BMI 43 years: 2.14 (1.23-3.06)	Among women, the accumulation of SES disadvantage was associated with the increase in BMI average in all ages studied. For men, only at 30 years, with positive association. Among women, adolescence was considered a critical period for a higher BMI average at 30 and 43 years of age. For men, no critical period was observed.	6
Krzyzanowska et al. ²⁵ England, Scotland and Wales 2011	2090 individuals, followed from birth to 33-40 years. Age at outcome assessment: between 33 and 40 years.	Social mobility from childhood to adulthood assessed by paternal occupation and participant's occupation.	BMI: assessed continuously.	Mean BMI difference (kg/m ²) from non-mobile reference group. Downwardly mobile: 0.68. Upward mean: -0.07.	Individuals with downward mobility had, on average, a higher BMI as compared to those without social mobility, and individuals with upward social mobility had, on average, a lower BMI as compared to individuals without social mobility.	6

BMI: body mass index; SES: socioeconomic status; NOS: Newcastle-Ottawa Scale

Table 1. Studies that assessed the relationship between socioeconomic status throughout life and BMI. (continued)

Author/ Country/ Year	Sample	Life course model	Outcome	Lifetime estimative BMI	Main results	NOS score
Murray et al. ²⁷ United Kingdom 2011	3035 individuals, followed from birth to 53 years old. Age at outcome assessment: 53 years.	SES accumulation, social mobility and critical period. In childhood, parental occupation was used; in early adulthood and late adulthood, the participant's occupation.	BMI: assessed continuously.	Low vs. High SES: Mean BMI (SD): M: 27.9(4.2) vs. 26.7(3.8) F: 28.6(6.3) vs. 26.0(4.4)	Among women, the best model was accumulation of SES disadvantage, where at each increase of one unit in the score of accumulation of SES disadvantage, BMI increased by an average of 0.91 kg/m ² at 53 years. For men, the best model was the critical period (low SES in childhood), where individuals with low SES in childhood had a higher BMI average.	6
Scharoun-Lee United States 2009	12 940 adolescents followed into young adulthood (mean age=21.7 years). Age at outcome assessment: mean age=21.7 years.	Social mobility from adolescence to adulthood assessed by parental material endowments, skills, knowledge, material, human, and social capital+own of above	BMI: obesity (>30 kg/m ²).	Low vs. High SES: RR (CI): M: 1.18 (0.82-1.7) F: 3.01 (1.95-4.66)	Women were 3 times more likely to be obese if they were in the persistent low lifecourse SES compared to high lifecourse SES. There was no association for men.	6
Langenberg et al. ²⁶ England, Scotland and Wales 2003	1299 individuals, followed from birth to 53 years old. Age at outcome assessment: 53 years.	Social mobility from childhood to adulthood. In childhood, parental occupation was used; in adulthood, participant's occupation.	BMI: assessed continuously.	Low vs. High SES: Mean BMI (SD): M: 27.7(4.0) vs. 26.8(3.9) F: 28.8(5.4) vs. 26.1(5.6)	For both men and women, those who maintained a low SES or had upward mobility had a higher BMI average as compared to those who kept a high SES.	7

BMI: body mass index; SES: socioeconomic status; NOS: Newcastle-Ottawa Scale

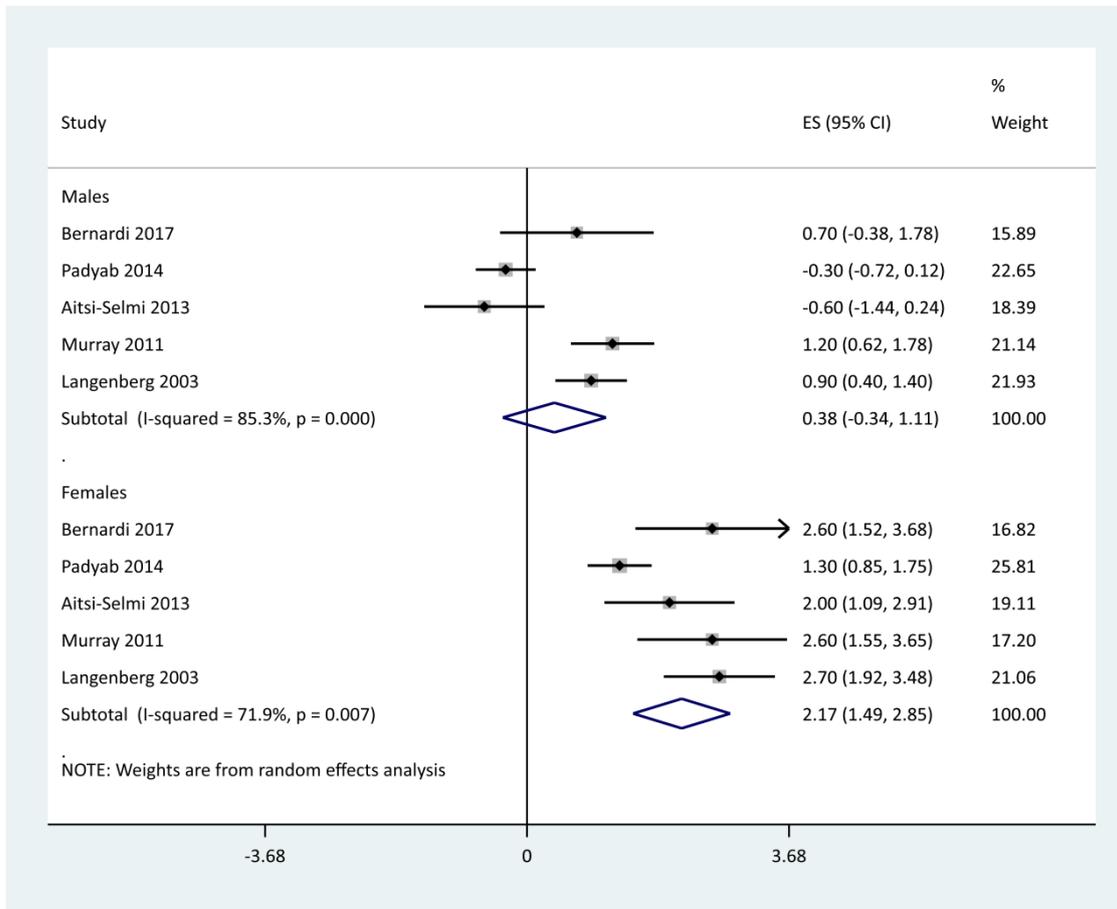


Figure 2. BMI mean difference comparing individuals who remained in low SES category with individuals who remained in high SES.

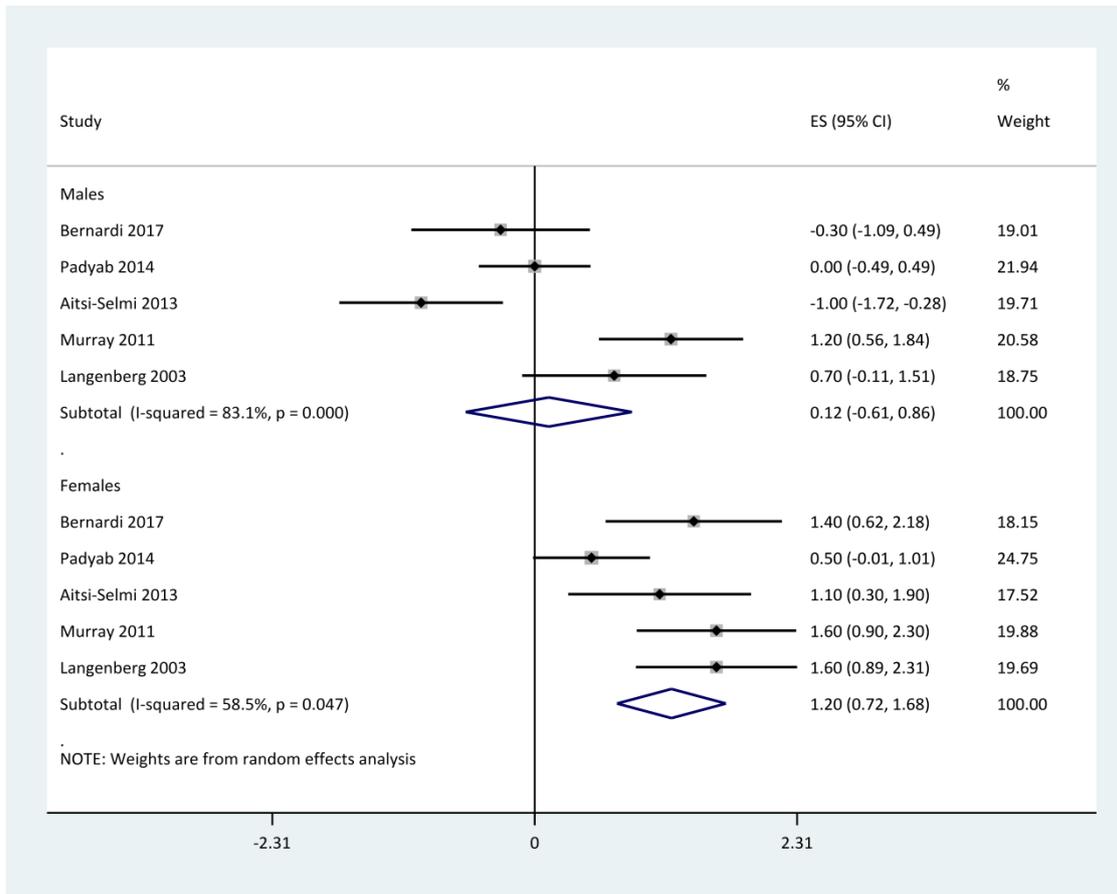


Figure 3. BMI mean difference comparing individuals with upward mobility with individuals who remained in high SES.

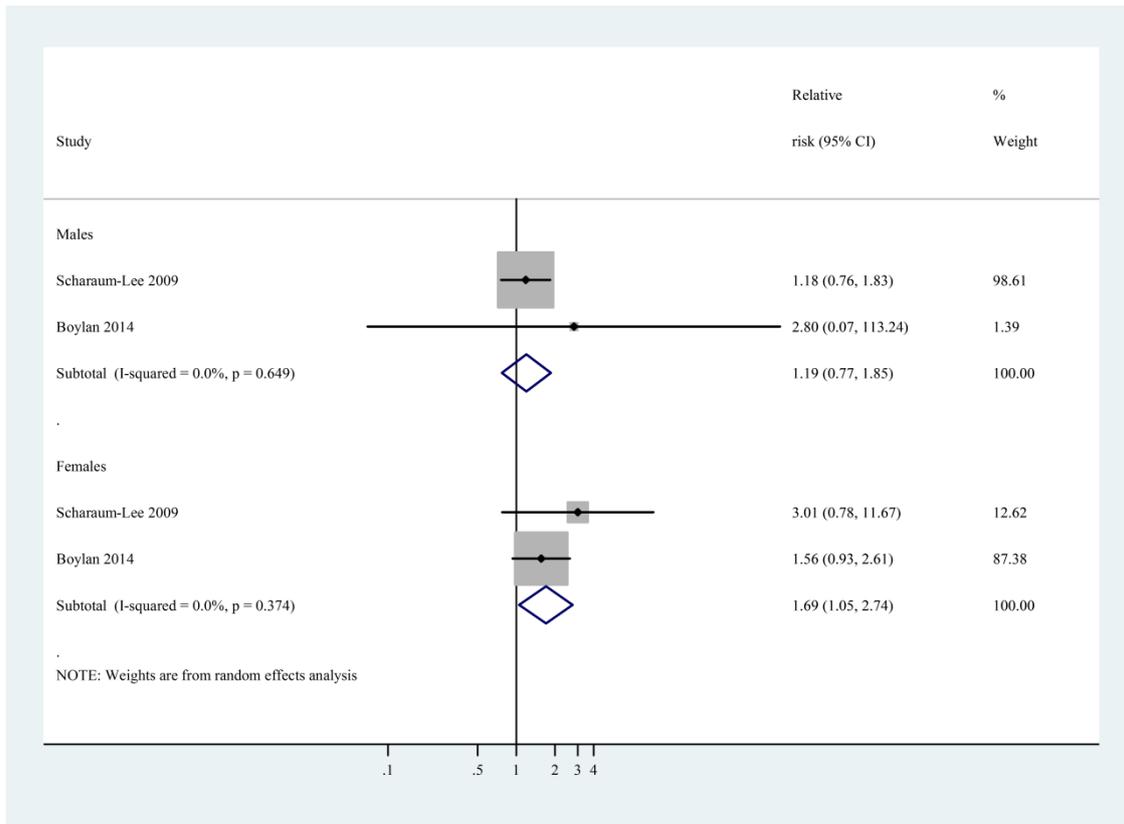
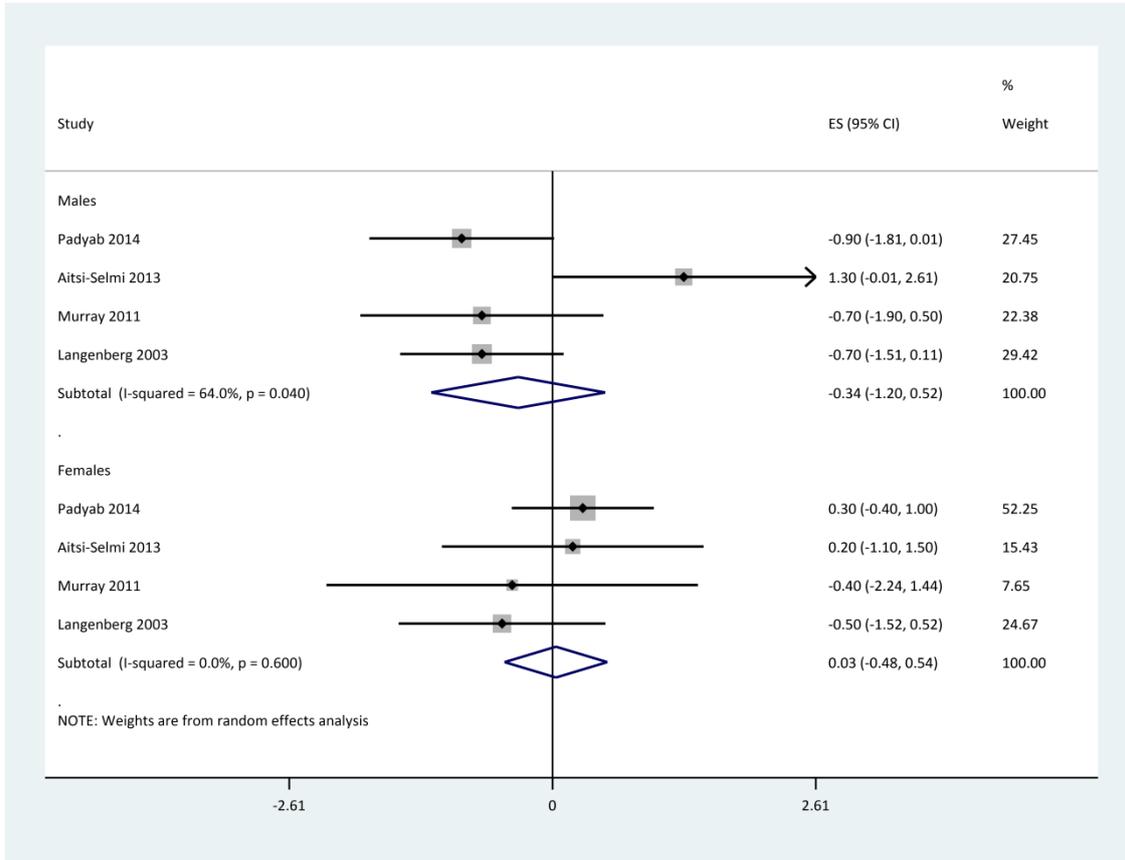


Figure 4. Summary relative risk for overweight comparing individuals who remained in low SES category throughout life with individuals who remained in high SES throughout life.



Supplementary figure. BMI mean difference comparing individuals with downward mobility with individuals with upward mobility throughout life.

Supplementary table. Quality assessment using the Newcastle-Ottawa scale of included cohort studies in systematic review of socioeconomic status according to the life course models and the body mass index in adults.

Author	Exposure representation in the cohort (0 or 1)	Selection of the non exposed cohort (0 or 1)	Exposure assessment (0 or 1)	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study (0 or 1)	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis (0, 1 or 2)	Assessment of outcome (0 or 1)	Follow-up adequacy (0 or 1)	Adequacy of follow up of cohorts (0 or 1)	Total score
Bernardi et al.	Birth cohort (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Analyzes were stratified for birth weight (1)	Analyzes were stratified by sex and birth weight and adjusted for smoking in gestation and gestational age. (1)	Measurements were taken by anthropometrist (1)	23-25 years (1)	Authors cite losses and refusals but do not report if there were differences between individuals accompanied and unaccompanied. (1)	8
Savitsky et al.	Population-based cohort (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Analyzes were not adjusted for birth weight (0)	Analyzes were not stratified by sex and were adjusted for birth weight, gestation and maternal previous variables (0)	Measurements were taken by anthropometrist (1)	30-35 years (1)	Authors reported the losses and refusals. There were differences only for maternal schooling, which was higher among the mothers who participated in the substudy. (1)	6
Albrecht et al.	Cohort of national representativity (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Analyzes were not adjusted for birth weight (0)	Analyzes were not stratified by sex and were adjusted for birth weight, gestation and maternal previous variables (0)	Measurements were taken by anthropometrist (1)	13 years (1)	Authors present the follow-up rates and mention that there were no differences between individuals accompanied and unaccompanied. (1)	6
Boylan et al.	Teen cohort (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Analyzes were not adjusted for birth weight (0)	Analyzes stratified by sex, but did not adjust for birth weight, gestational variables and previous maternal variables (1)	Self-reported measures (0)	21 years (1)	Authors present losses and refusals and cite that more study information is available in another publication. In this other publication, the authors comment on the follow-up rates and present the variables that were different between follow-up and non-follow-up. (0)	5
Padyab et al.	Retrospective cohort (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Analyzes were not adjusted for birth weight (0)	Analyzes stratified by sex, but did not adjust for birth weight, gestational variables and previous maternal variables (1)	Measurements were taken by anthropometrist (1)	30 years (1)	Authors do not present the percentage of losses and refusals and do not report if there were differences between individuals accompanied and unaccompanied. (0)	6
Aitsi-Selmi et al.	Birth cohort (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Analyzes were adjusted for birth weight (1)	Analyzes were stratified by sex and adjusted for birth weight but did not adjust for gestational variables and previous maternal variables (1)	Measurements were taken by anthropometrist (1)	23-25 years (1)	The follow-up of the outcome included 30% of the initial sample. Authors cite losses and refusals but do not report if there were differences between individuals accompanied and unaccompanied. (1)	8

Supplementary table. Quality assessment using the Newcastle-Ottawa scale of included cohort studies in systematic review of socioeconomic status according to the life course models and the body mass index in adults.

Author	Exposure representation in the cohort (0 or 1)	Selection of the non exposed cohort (0 or 1)	Exposure assessment (0 or 1)	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study (0 or 1)	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis (0, 1 or 2)	Assessment of outcome (0 or 1)	Follow-up adequacy (0 or 1)	Adequacy of follow up of cohorts (0 or 1)	Total score
Gustafsson et al.	Cohort of national representativity (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Analyzes were adjusted for birth weight (0)	Analyzes stratified by sex, but did not adjust for birth weight, gestational variables and previous maternal variables (1)	Measurements were taken by anthropometrist (1)	27 years (1)	Authors cite a high rate of follow-up but do not report if there were differences between individuals accompanied and unaccompanied. (0)	6
Krzyzanowska et al.	Cohort of national representativity (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Adjusted analyzes were not performed (0)	Analyzes were only for males. Analyzes were not adjusted for birth weight, gestational variables and previous maternal variables (1)	Measurements were taken by anthropometrist (1)	33-40 years (1)	Authors do not present the percentage of losses and refusals and do not report if there were differences between individuals accompanied and unaccompanied. (0)	6
Murray et al.	Cohort of national representativity (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Analyzes were not adjusted for birth weight (0)	Analyzes stratified by sex, but did not adjust for birth weight, gestational variables and previous maternal variables (1)	Measurements were taken by anthropometrist (1)	53 years (1)	Authors do not present the percentage of losses and refusals and do not report if there were differences between individuals accompanied and unaccompanied. (0)	6
Scharoun-Lee	Cohort of national representativity (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Analyzes were not adjusted for birth weight (0)	Analyzes stratified by sex, but did not adjust for birth weight, gestational variables and previous maternal variables (1)	Self-reported measures (0)	5 years (1)	The author presents losses and refusals and presents the variables that were different between the individuals followed and unaccompanied.(1)	6
Langenberg et al.	Cohort of national representativity (1)	Same population (1)	Structured questionnaire (1)	Analyzes were not adjusted for birth weight (0)	Analyzes stratified by sex, but did not adjust for birth weight, gestational variables and previous maternal variables (1)	Measurements were taken by anthropometrist (1)	53 years (1)	Authors present the losses and refusals and mention that despite the losses and refusals the sample remained representative. (1)	7

Artigo 2

Artigo submetido para a revista *Social Science & Medicine*

**LIFE COURSE MODELS OF SOCIOECONOMIC STATUS AND BODY MASS
INDEX: THE 1993 BIRTH COHORT**

Luna Strieder Vieira^a (corresponding author)

e-mail: luna.stri@gmail.com

Felipe Garcia Ribeiro^b

e-mail: felipe.garcia.rs@gmail.com

Juliana Vaz^a

e-mail: juliana.vaz@gmail.com

Fernando César Wehrmeister^a

e-mail: fcwehrmeister@gmail.com

Helen Denise Gonçalves da Silva^a

e-mail: hdgs.epi@gmail.com

Janaína Vieira dos Santos Motta^c

e-mail: jsantos.epi@gmail.com

Maria Cecília Formoso Assunção^a

e-mail: cecilia.epi@gmail.com

^aPostgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas

Rua Marechal Deodoro 1160, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, 96020-220

^bPostgraduate Program in Organizations and Markets at Federal University of Pelotas

Rua Gomes Carneiro nº 1 - 4º andar, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, 96010-610

^cCatholic University of Pelotas

Rua Gonçalves Chaves 373, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, 96015-560

Abstract

The present article aims to assess the relationship between socioeconomic status (SES) across the life course and body mass index (BMI) at 22 years old, according to the hypotheses generated by models of accumulation, critical period and social mobility. A population-based and prospective study of the 1993 birth cohort (Brazil). The models of accumulation, critical period and social mobility were tested in relation to a saturated model and compared through partial F-test. After the choice of the best model, a linear regression was carried out to determine the gross and adjusted regression coefficients of the association between SES across the life course and BMI at 22 years old. The sample was composed of 3,292 individuals (53.3% women). Both for men and women, the best model was the restricted accumulation model. Among men, the increase in the score of low SES accumulation led to a lower BMI average at 22 years old. Among women, the increase in the score of low SES accumulation caused an increase in the BMI at 22 years old. There is an inverse relationship between low SES accumulation from birth to 22 years old and BMI at 22 years old for men and a direct relationship for women.

Keywords: Socioeconomic inequality, Life course, Body mass index, Longitudinal study

Background

Obesity is one of the most important risk factors for mortality and morbidity, with increasing prevalence and global proportions^{1, 2}. From 1975 to 2014 the prevalence of global obesity tripled². According to the World Health Organization (WHO), in 2014 an estimated over 1.9 billion adults (39% of the adults aged 18 or older) were overweight and, out of these, over 600 million were obese (13%)².

In Brazil, the picture is similar; the prevalence of overweight and obesity has been increasing in all age groups, in both sexes and at all income levels, with the the population with the lowest family income showing the highest growth rate³. In adults, overweight and obesity reached 54% and 19% of the population in 2017, respectively⁴.

In addition to the nutritional changes, it is important to note that Brazil has changed considerably in the last decades. From a predominantly rural population (64%) in the 1950s, it became an urban country, with more than 84% of the people living in cities in 2010⁵. In addition, over the same period the population increased from 51.9 million to 190.7 million people, life expectancy increased from 43.3 to 73.5 years and the fertility rate decreased dramatically, from 6.2 to 1.9 per woman⁵.

In addition, Brazil is a quite economically unequal country. At the beginning of the 1990s, the country had its apex of economic inequality, when the Gini index reached 0.61. From 2000 onwards, the index decreased, reaching 0.52 in 2015 (the lowest rate in 40 years)⁶.

Despite the decrease in inequality in 2015, Brazil was considered the tenth most unequal country in the world⁶. In the same year, there was a strong economic crisis in Brazil, generating economic recession and, consequently, a fall in gross domestic product for two consecutive years^{7, 8}. The economy contracted by 3.8% in 2015 and 3.6% in 2016⁷. Moreover, in the year 2015 inflation was 10.7%, almost double the previous year (6.4%)⁹, which added to the economic recession generated a high unemployment rate¹⁰. In 2017, about 13 million Brazilians were unemployed¹¹. Although the difference between those who earn more and

those who earn less declined in 2015, all of them had a reduction in their monthly income¹⁰. Thus, the decline in inequality was mainly due to the fact that the higher income bracket had a more intense reduction than the lower income bracket and not because of the increase in the income of the poorer¹⁰.

With few exceptions, the occurrence of various diseases and health problems is aggravated among social groups that are living in socially disadvantaged situations, that is, among the poorest, the ethnic minority groups or groups that suffer some kind of discrimination. It is no accident that poor countries have worse health conditions when compared to the rich ones¹².

Studies published in recent years have reported a relationship between socioeconomic status (SES) and body mass index (BMI), showing that among women a higher socioeconomic status is associated with lower BMI. This association is not observed among men¹³. Those results have been found both in cross-sectional and longitudinal studies¹³.

The possible ways to explain that relationship can be better clarified by investigating the cumulative and dynamic nature of SES, that is, by assessing the associations of SES across the life course¹⁴. In this context, hypotheses arising from conceptual approaches have been proposed to identify the mobility of a particular exposure across the life course: the hypotheses of accumulation, critical period and social mobility¹⁵. The accumulation hypothesis refers to the continuation of the childhood social conditions across the life course and assumes that environments and/or experiences throughout life accumulate, with a dose-response effect, because the impact on an individual's health would increase as the number, duration and intensity of those exposures increased, and therefore they would influence the risk of becoming sick in adulthood¹⁵. The critical period model presupposes that there are time windows within which exposure can cause irreversible damage in the structure and functions of organs and tissues, which in the future can trigger the process of sickness¹⁵. Finally, the social mobility hypothesis assumes that changes in the socioeconomic position

over the life course can affect the adult's health¹⁵ and considers both intragenerational trajectories (within the same generation) and intergenerational trajectories (between two or more generations)¹⁵.

An approach that statistically compares the models that represent each of those hypotheses against the model that considers all the possible hypotheses together is more appropriate for analysing a life-course exposure on a particular outcome¹⁶.

Therefore, the present study aimed to identify the life course model that best describes the association between SES across the life course and BMI in early adulthood, according to the hypotheses formulated from the three models mentioned and explore the relationship between the chosen model and BMI in early adulthood. To that end, it used data from a 1993 birth cohort study in the city of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Methods

Data and measures

The data were collected from the 1993 birth cohort of the city of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. The Cohort is a prospective and population-based study. All the maternity wards of the city were visited daily by a member of the research team, between 1st January and 31st December 1993, and 5,265 births were recorded. A total of 5,249 mothers agreed to participate in the study, seven mothers were not found and nine did not agree to take part. The rate of perinatal losses and refusals was 0.3%¹⁷.

For the present study, the data from the perinatal study and data from the follow-ups of the 11 and 22-year-olds were used, which aimed at interviewing all members of the cohort. In 2004-2005 (at 11 years old), those who completed the interviews (n=4,452), along with those who were known to have died (n=141), represented 87,5% of the original cohort. All the interviews of this follow-up were carried out at the participants' homes. In 2015-2016 (at 22 years old), the interviews were held at a clinic of the birth cohorts of Pelotas. Those who

completed the interviews (n=3,810), along with those who were known to have died (n=193), represented 76.3% of the original cohort.

To conduct the follow-ups, selected interviewers were submitted to a theoretical and practical training period of approximately 40 hours, which included reading the questionnaire and instruction manual in full, simulated questionnaire administration among the candidates themselves, and interviews with mothers and adolescents (excluding those born in 1993). Candidates who successfully completed this training were selected as full or substitute interviewers, depending on the number of positions available. Further information about the 1993 cohort can be found in specific methodological publications¹⁷⁻¹⁹.

Exposure: socioeconomic status

The SES was analysed at three points (birth, 11 and 22 years) and was represented by family income. The family income was collected at birth as a quantitative numerical variable of minimum wage and at 11 and 22 years as a continuous variable, in Brazilian Reals. The distribution of those variables, in each of the three follow-ups, was divided in tertiles. The first tertile was classified as poor and the second and third ones as not poor. For the analysis of SES across the life, information collected in all three follow-ups were combined (*t1, t2 and t3*). That way, the variable of SES across the life course was composed of eight categories: low SES at the three points (birth, 11 and 22 years); low, high and low; low, low and high; low, high and high; high, low and low; high, high and low; high, low and high; and high SES at the three points.

Outcome: BMI at 22 years old

BMI was calculated by dividing weight in kilograms by the square of height in metres, and it was assessed continuously²⁰. Weight was measured with a scale attached to the plethysmograph BOD POD[®] (BOD POD Composition System) with 10-g precision. Height was measured with a disassemblable stadiometer (aluminium and wood) with 0.1-cm

precision. All the anthropometrists were trained, according to methodology proposed by Lohman²¹ and aligned with the technique proposed by Habicht²².

Statistical analysis

In order to select the most appropriate life course model, we used a structured modeling approach, developed by Mishra and colleagues (2009)¹⁶. The basic premise of this approach is that, considering the three binary variables of SES (high/low SES at perinatal, 11 years and 12 years), a saturated model would enable all the possible SES trajectories to have a different outcome mean. Following this methodology, the risk accumulation, critical period and social mobility models were tested in relation to a saturated model, where the p-values higher than or equal to 0.05 represented a better adjustment of the specific model compared to the saturated model.

To this end, the SES was transformed in a dummy variable (S) in which the value "0" represented the individual of the category "not-poor", that is, an individual belonging to the second or third tertile of income. On its turn, the value "1" represented the individual of the category "poor", that is, an individual belonging to the first tertile of income, forming the vector $\delta = (\delta_1, \dots, \delta_j)$, in which $j = 1, 2$ and 3 .

In the saturated model, the expected value for the outcome (y) was expressed by a linear combination of all δ_j , through the following equation: $E(Y) = \alpha + \beta_1\delta_1 + \beta_2\delta_2 + \beta_3\delta_3 + \theta_{12}\delta_1\delta_2 + \theta_{13}\delta_1\delta_3 + \theta_{23}\delta_2\delta_3 + \theta_{123}\delta_1\delta_2\delta_3$.

This model considers that the outcome is related to the individual's SES at all the moments collected and, in addition, it takes into account the interactions between the moments, always comparing them to the expected value for Y for the category "always poor".

In the present article, two examples of the accumulation hypothesis were considered: (1) the restricted version, which assumes that the effects of δ_1, δ_2 and δ_3 are identical about the outcome ($\beta_1 = \beta_2 = \beta_3; \theta_{12} = \theta_{23} = \theta_{13} = \theta_{123} = 0$), that is, regardless of the period,

the longer a person keeps a low SES, the higher the risk of high BMI and (2) the relaxed version, which assumes that the effects of δ_1, δ_2 and δ_3 contribute to the outcome, but do not necessarily in the same way ($\beta_1 \neq \beta_2 \neq \beta_3; \theta_{12} = \theta_{23} = \theta_{13} = \theta_{123} = 0$). The following equations represent, respectively, the restricted and the relaxed versions of the accumulation model: $E(Y) = \alpha + \beta + \beta \sum_j \delta_j$ and $E(Y) = \alpha + \beta_1 \delta_1 + \beta_2 \delta_2 + \beta_3 \delta_3$. The SES indicator, in the different periods studied, is added up for obtaining a score of SES across the life course, where the value can vary between 0 and 3 points.

Regarding the critical period, in order to test whether the perinatal period is a critical period, the following model was used: $E(Y) = \alpha + \beta_1 \delta_1$, where $\beta_2 = \beta_3; \theta_{12} = \theta_{23} = \theta_{13} = \theta_{123} = 0$. The following model was used to test whether the critical period was at 11 years: $E(Y) = \alpha + \beta_2 \delta_2$, where $\beta_1 = \beta_3; \theta_{12} = \theta_{23} = \theta_{13} = \theta_{123} = 0$. At 22 years, the following model was used: $E(Y) = \alpha + \beta_3 \delta_3$, where $\beta_1 = \beta_2; \theta_{12} = \theta_{23} = \theta_{13} = \theta_{123} = 0$.

For social mobility, two options were assessed: intragenerational mobility and any mobility. For the intragenerational mobility, two moments of childhood were used t_1 and t_2 , represented by the equation: $E(Y) = \alpha + \beta_1 \delta_1 + \beta_2 \delta_2 + \theta_{12} \delta_1 \delta_2$. In this case, the hypothesis test is: $H_0: \theta_{12} = -(\beta_1 + \beta_2); \beta_3 = \theta_{13} = \theta_{23} = \theta_{123}$. For any mobility, all the changes, up and down, are equally harmful or beneficial. The model of any social mobility can be rewritten as: $E(Y) = \alpha + \beta_1 \delta_1 + \beta_2 \delta_2 + \beta_3 \delta_3 + \theta_{12} \delta_1 \delta_2 + \theta_{13} \delta_1 \delta_3 + \theta_{23} \delta_2 \delta_3$. The hypothesis test is: $\beta_2 = (\beta_1 + \beta_3) \& \theta_{12} = \theta_{23} = -\beta_2$.

In order to compare each life course model with a saturated model, F tests were carried out. Higher F values indicate that the mean squares of the model are larger than the residual sum of squares, that is, the higher the F value, the more significant the p-value for the analysis of variance (ANOVA). If more than a life course model has a p-value higher than 0.05, the model with the highest p-value is chosen.

After selecting the most appropriate model, a linear regression was carried out to determine the gross and adjusted regression coefficients of the association between SES and BMI at 22 years. The following variables were included in the adjusted model: skin colour (variable categorised in white, black or other), weight at birth (continuous variable in grams) and pre-gestational maternal BMI (continuous variable in kg/m²). Due to the interaction of the variable sex with SES across the life course and BMI ($p < 0.0001$), all the analyses were stratified by sex. The statistical analyses were made using the software Stata (Stata Corporation, College Station, United States), version 13.0.

Ethical aspects

All Pelotas 1993 Birth Cohort follow-ups were approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Pelotas Medical Faculty and the most recent ethics approval protocol is number 1.250.366. At all stages, participants and/or their legal guardians signed free and informed consent forms.

Results

At 22 years, 3,810 individuals were assessed, from whom 3,292 (53.3% women) had complete data for outcome, exposure and confounding variables and, therefore, were included in the analyses. Men and women had similar average values for BMI, 25.1 kg/m² and 25.5 kg/m², respectively (Table 1).

Table 2 shows the saturated and restricted tests according to the accumulation hypotheses (restricted and relaxed), critical period and mobility, stratified by sex. Both for men and women, the best adjusting model was the restricted accumulation model, with p values of 0.92 and 0.31, respectively (Table 2).

Table 3 shows the results of the gross and adjusted analyses between the restricted accumulation model of SES (best adjustment) and BMI. For both sexes, the accumulation of low SES, from birth to 22 years old, was associated, both in the gross and the adjusted analyses, with BMI at 22 years old. However, the associations went in opposite directions:

Among men, BMI at 22 years decreases, on average, 0.30 kg/m² when changing the low SES accumulation score from 0 to 1, 0.92 kg/m² when changing score from 0 to 2 and 1.33 kg/m² when changing score from 0 to 3. Among women, BMI at 22 years increases, on average, 1.05 kg/m² when changing the low SES accumulation score from 0 to 1, 1.10 kg/m² when change score from 0 to 2 and 1.64 kg/m² when changing score from 0 to 3.

Discussion

By using a structured modeling approach for the selection of the most appropriate model to study the relationship between SES across the life course and BMI at 22 years, we observed that, for both sexes, the restricted version of the accumulation model was the most adequate. For men, the accumulation of low SES was negatively associated with BMI at 22 years, whereas for women, that association was positive.

The identification of the risk accumulation model as the most adequate one to study the association between SES across the life course and BMI at 22 years, can be explained by the fact that health is, fundamentally, shaped by time²³, that is, the biggest part of the chronic diseases in adults probably will not be explained by critical periods in the uterus or childhood, but as consequences of long-term accumulation and complex interactions between early and late exposures²⁴. There are previous records that the additive effects of low socioeconomic status in different stages of the life course influence BMI in adulthood²⁵⁻²⁷. However, risk accumulation may also be due to the grouping of exposures – for instance, individuals from poorer socioeconomic contexts are also more likely to have been born with low weight²⁸, to have unhealthy diets in childhood, adolescence and adulthood²⁹ and to do less physical activity in leisure time in both adolescence and adulthood³⁰.

Among women, the lowest average of BMI is among those with the highest SES, perhaps because they have had more schooling and, consequently, are more concerned with the importance of diet quality and the practice of physical activity³¹. This can be demonstrated in the studies in which women with more years of schooling and higher family income had a

lower prevalence of obesity³²⁻³⁴. Besides that, women suffer a higher sociocultural pressure against overweight. This pressure is even greater among women with higher SES in the context investigated^{35,36}.

Only two studies were identified which assessed the relationship between SES across the life course and BMI in early adulthood with a methodology similar to ours^{25, 27}. Both studies observed that, for women, the model with the best adjustment was the risk accumulation model. A study, conducted in the United Kingdom, with 5,362 individuals followed from birth to 53 years old showed that the increase of a unit in the low SES accumulation score increased, on average, 0.91 kg/m² in the BMI of women at 53 years old²⁷. Padyab and Norberg (2014), in Sweden, with a sample of 3,340 Swedes followed from birth to 60 years old, showed that, also among women, the increase of a unit in the low SES accumulation score increased, on average, 0.44 kg/m² in the BMI at 53 years old²⁵.

There is no consent in the literature about the best model to assess the relationship between SES across the life course and BMI among men. Murray and colleagues (2011)²⁷ found as the best model the critical period in childhood, that is, lower SES in childhood was associated with a higher average BMI in adulthood (53 years old). Padyab and Norberg (2014)²⁵, on their turn, did not observe any association between SES and BMI at 60 years. The difference observed between the study of Murray and colleagues (2011)²⁷ and the present study could be due to the populations investigated. The cited study assessed a sample of individuals from the United Kingdom, a high-income country, which showed a smaller number of individuals in the downward trajectory and few participants with a critical period of low SES at 26 years (53 individuals) and at 43 years (26 individuals). In the present study, carried out in a medium-income country, the number of individuals in the different SES trajectories was more homogenous. However, this type of analysis is still incipient. Studies are lacking with samples from medium- or low-income countries for further comparisons and a more in-depth discussion.

The strengths of this study include the design – a prospective, population-based birth cohort with SES measures in three periods of life; the high follow-up rate and the quality control carried out in the different stages of the study (birth, adolescence and adulthood), which included interviewer training, standardisation of anthropometric measurements, calibration and testing of the instruments and quality control of the data. These measures ensured greater credibility to the data analysed. It is important to underscore the analysis methodology, as it enables the simultaneous assessment of three life course models and, also, the examination of the heterogeneity of the life course models according to the outcome and stratified analysis. These possibilities enable us to identify which life phase needs intervention(s) for the prevention of certain outcomes in adulthood. In addition, in the present study, care was taken in the choice of adjustment variables. The analyzes were not adjusted for mediating variables such as smoking, alcohol consumption, physical activity and diet, a common error in articles that evaluate the association between SES throughout life and BMI in adult life^{25, 37,38}. It is also worth noting the originality of the study, as no previous studies in low- or medium-income countries were found that assessed the relationship between SES across the life course with BMI in adulthood, with the use of the statistical method we employed.

As limitations, it is important to mention the use of the variable income for assessing SES and the dichotomisation of SES, which is originally a continuous variable. Regarding the SES indicators, the main choices of the studies are schooling and occupation³⁹. Family income is not used so frequently, but it might be as important as schooling and occupation, or different from them. Whereas schooling and occupation capture dimensions of SES that are based on the individual, family income, although it is linked to schooling and occupation, reflects the standard of living which the family members experience when sharing goods and services³⁹.

The choice of income is justified by the fact that Brazil has shown a generalised growth in education in the last 30 years, as well as several incentives for the access to higher education levels by the social layers that used to be excluded from school⁴⁰. Therefore, it is reasonable to suppose a reduction in the discrimination effect of years of schooling for younger individuals and, consequently, family income being a more discriminating indicator of some outcomes in health. The limitations of the use of the variable occupation in countries such as Brazil is the lack of precision in its measurement and classification. The process of collection of the occupational data and their classification take time and their costs are high, as the questionnaires must include several questions to characterise properly the occupation (job title, description of the type of job, type of company, sector, type of employment relationship), which is not always possible in the studies. Besides, even if all the necessary questions are included, the codification of this information is complex⁴⁰. Despite reducing the power of the analysis, the dichotomisation of SES was necessary to study the relation of the life course models on BMI with 22 years, because the analysis employed requires a *dummy* variable¹⁶.

The choice of the use of BMI should also be discussed. Although acknowledged to be a useful measure in population terms for overweight and obesity, it is not a gold standard for measuring body composition, which may cause some limitations. For example, a man and a woman of the same height and weight may have the same BMI but have different body compositions. Although BMI does not provide information related to the amount and distribution of body fat, this measure is associated with mortality. In a population-based cohort study published in *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Bhaskaran and colleagues (2018) assessed about four million individuals, and found a J-shaped association between BMI and overall mortality⁴¹. In addition, a BMI of 30 kg/m² has excellent specificity and positive predictive value for the diagnosis of obesity in both sexes⁴².

Conclusions

The process of reduction of obesity and chronic diseases caused by it requires a deep understanding of the risk factors since early life. This study has filled a gap in the literature concerning the association between SES across the life and BMI in medium-income countries and made clear the relevance of investigating the most appropriate life course model for a particular exposure. By assessing the association between SES across the life course and BMI, the present study showed that the accumulation model was more appropriate than the critical period or social mobility models.

Funding

This research was supported by the Department of Science and Technology of the Ministry of Health, with resources granted by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) (n. 400943 / 2013–1). The study "Pelotas birth cohort, 1993" was carried out by the Graduate Programme in Epidemiology of the Federal University of Pelotas, with the support of the Brazilian Association of Collective Health (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1993 Pelotas birth cohort study. The European Union, the Program of Support for Excellence Centers (PRONEX), the CNPq, the Foundation for the Support of Scientific Research of the State of Rio Grande do Sul (FAPERGS) and the Ministry of Health supported the previous phases of the study. The present study was also done with the support of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel - Brazil (CAPES) - funding code 001.

List of Abbreviations

WHO: World Health Organization

SES: socioeconomic status

BMI: body mass index

ANOVA: analysis of variance

Table 1. Characteristics of participants with complete data, stratified by gender.

			n (percentage); mean (sd)	
			Males	Females
SES trajectories^c			n= 1539	n= 1753
1	1	1	157 (10.2)	192 (11.0)
1	0	1	118 (7.7)	177 (10.1)
1	1	0	155 (10.1)	134 (7.6)
1	0	0	239 (15.5)	226 (12.9)
0	1	1	68 (4.4)	105 (6.0)
0	0	1	186 (12.1)	220 (12.6)
0	1	0	114 (7.4)	141 (8.0)
0	0	0	502 (32.6)	558 (31.8)
Skin colour			n= 1539	n= 1753
			White	1104 (63.0)
			Black	269 (15.3)
			Mixed and other	380 (21.7)
Birth weight (g)			n= 1539	n= 1753
			3261 (526)	3121 (513)
BMI at 22 years (kg/m²)^a			n= 1539	n= 1753
			25.1 (4.8)	25.5 (5.8)
Maternal pre-pregnancy BMI (kg/m²)			n=1539	n= 1753
			22.8 (3.7)	22.9 (3.7)

The 1993 Pelotas Birth Cohort. Brazil. n: number of observations; sd: standard deviation; BMI: body mass index

^aBody mass index at 22 years

^b 1 = low SES 0= high SES

Table 2. Saturated and restricted tests according to the assumptions of accumulation, critical period and social mobility according to the hypotheses of accumulation, critical period and social mobility^a by sex. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil (n=3292).

Hypothesis	Men (n=1539)		Women (n=1753)	
	F statistic	p value	F statistic	p value
No effect	3.17	0.002	3.11	0.003
Accumulation				
Strict	0.33	0.922	1.19	0.307
Relaxed	0.48	0.747	1.34	0.255
Critical Period				
Perinatal	1.90	0.077	1.73	0.110
11 years	2.11	0.049	2.31	0.032
22 years	2.45	0.023	3.20	0.004
Mobility				
Intragenerational	1.82	0.106	2.23	0.049
Any mobility	0.28	0.755	2.44	0.033

Table 3. Unadjusted and adjusted linear regression coefficients for the association between SES accumulation and BMI by sex. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil (n=3292).

Variable	Men		Women	
	β unadjusted (CI 95%)	β adjusted ^b (CI 95%)	β unadjusted (CI 95%)	β adjusted ^b (CI 95%)
Accumulation score^a				
0	-	-	-	-
1	-0.37 (-0.95:-0.21)	-0.30 (-0.86:0.26)	1.12 (0.46:1.79)	1.05 (0.41:1.70)
2	-1.10 (-1.76:-0.44)	-0.92 (-1.56:- 0.28)	1.14 (0.41:1.87)	1.10 (0.38:1.81)
3	-1.69 (-2.54:-0.83)	-1,33 (-2,16:- 0.49)	1.65 (0.71:2.59)	1.64 (0.71:2.57)

Abbreviations: CI, confidence interval; BMI, body mass index; SES, socioeconomic status.

^aAccumulation score with variation from 0 to 3 points, the highest score meaning more periods with low SES.

^bAdjustment for skin color, maternal pre-pregnancy BMI and birth weight.

References

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
2. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *The lancet*. 2016;387.
3. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos do Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2010.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde. 2018.
5. IBGE. Censo demográfico 2010: características da população e dos domicílios, resultados do universo. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2012.
6. Human Development Report 2016: Human Development for Everyone, UN, New York, <https://doi.org/10.18356/b6186701-en>. 2017.
7. The World Bank Group. World Development Indicators. Available from: <https://data.worldbank.org/country/brazil?locale=pt-world-development-indicators>. 2019.
8. Barbosa Filho FH. A crise econômica de 2014/2017. *Estudos Avançados*. 2017;31:51-60.
9. IBGE. Índice de Preços ao Consumidor Amplo – IPCA. Séries históricas. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?=&t=series-historicas>. 2019.
10. IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: síntese de indicadores 2015. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98887.pdf>. 2016.
11. IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: principais destaques da evolução do mercado de trabalho no Brasil, 2012-2018. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/17270-pnad-continua.html?edicao=22889&t=downloads>. 2019.
12. Barreto ML. Desigualdades em Saúde: uma perspectiva global. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2017;22:2097-108.
13. Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(5):e0177151. Epub 2017/05/17.
14. Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: a systematic review. *BMC public health*. 2005;5:7. Epub 2005/01/22.
15. Kuh D, Ben-Shlomo Y. A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology; Tracing the Origins of Ill-health from Early to Adult Life. Oxford: Oxford University Press, 1997.
16. Mishra G, Nitsch D, Black S, De Stavola B, Kuh D, Hardy R. A structured approach to modelling the effects of binary exposure variables over the life course. *International journal of epidemiology*. 2009;38(2):528-37. Epub 2008/11/26.
17. Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International journal of epidemiology*. 2008;37(4):704-9. Epub 2007/09/12.

18. Goncalves H, Wehrmeister FC, Assuncao MCF, Tovo-Rodrigues L, Oliveira IO, Murray J, et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. LID - 10.1093/ije/dyx249 [doi] FAU - Goncalves, Helen. 2018(1464-3685 (Electronic)).
19. Victora CG, Araújo CLP, Menezes AMB, Hallal PC, Vieira MdF, Neutzling MB, et al. Methodological aspects of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Revista de saude publica.* 2006;40:39-46.
20. WHO. Health-topics. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. 2019.
21. Lohman TG. Anthropometric Standardization Reference Manual, Human Kinetics Books, Champaign (Illinois).1988.
22. Habicht JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1974;76:375-84.
23. Smith GD. Life-course approaches to inequalities in adult chronic disease risk. 2007(0029-6651 (Print)).
24. Smith DG. Lifecourse approaches to health inequalities. In: Health Inequalities: Life Course Approaches, ed. G Davey Smith, pp. xii-lix. Bristol: Policy Press2003.
25. Padyab M, Norberg M. Socioeconomic inequalities and body mass index in Vasterbotten County, Sweden: a longitudinal study of life course influences over two decades. *International journal for equity in health.* 2014;13:35. Epub 2014/06/03.
26. Heraclides A, Brunner E. Social mobility and social accumulation across the life course in relation to adult overweight and obesity: the Whitehall II study. *Journal of epidemiology and community health.* 2010;64(8):714-9. Epub 2009/09/10.
27. Murray ET, Mishra GD, Kuh D, Guralnik J, Black S, Hardy R. Life course models of socioeconomic position and cardiovascular risk factors: 1946 birth cohort. *Annals of epidemiology.* 2011;21(8):589-97. Epub 2011/07/09.
28. Martinson ML, Reichman NE. Socioeconomic Inequalities in Low Birth Weight in the United States, the United Kingdom, Canada, and Australia. *American journal of public health.* 2016;106(4):748-54.
29. Darmon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *The American journal of clinical nutrition.* 2008;87(5):1107-17.
30. Silva I, Mielke G, Bertoldi A, Arrais P, Luiza V, Mengue SS, et al. Overall and Leisure-Time Physical Activity Among Brazilian Adults: National Survey Based on the Global Physical Activity Questionnaire. *J Phys Act Health.* 2018(1543-5474 (Electronic)).
31. Assumpção Dd, Domene SMÁ, Fisberg RM, Canesqui AM, Barros MBdA. Diferenças entre homens e mulheres na qualidade da dieta: estudo de base populacional em Campinas, São Paulo. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2017;22:347-58.
32. Gigante DP, Dias-da-Costa JS, Olinto MTA, Menezes AMB, Silvia M. Obesidade da população adulta de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil e associação com nível sócio-econômico. *Cadernos de saude publica.* 2006;22:1873-9.
33. Basto-Abreu AA-O, Barrientos-Gutierrez T, Zepeda-Tello R, Camacho V, Gimeno Ruiz de Porras D, Hernandez-Avila M. The Relationship of Socioeconomic Status with Body Mass Index Depends on the Socioeconomic Measure Used. 2018(1930-739X (Electronic)).
34. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2006: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde. 2007.
35. Su D, Esqueda OA, Li L, Pagan JA. Income inequality and obesity prevalence among OECD countries. *Journal of biosocial science.* 2012;44(4):417-32. Epub 2012/01/05.
36. Finkelstein EA, Ruhm CJ, Kosa KM. Economic causes and consequences of obesity. *Annual review of public health.* 2005;26:239-57. Epub 2005/03/12.
37. Aitsi-Selmi A, Batty GD, Barbieri MA, Silva AA, Cardoso VC, Goldani MZ, et al. Childhood socioeconomic position, adult socioeconomic position and social mobility in

relation to markers of adiposity in early adulthood: evidence of differential effects by gender in the 1978/79 Ribeirao Preto cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(3):439-47. Epub 2012/05/09.

38. Gustafsson PE, Persson M, Hammarstrom A. Socio-economic disadvantage and body mass over the life course in women and men: results from the Northern Swedish Cohort. *European journal of public health*. 2012;22(3):322-7. Epub 2011/05/28.

39. Duncan GJ, Daly MC, McDonough P, Williams DR. Optimal Indicators of Socioeconomic Status for Health Research. *American journal of public health*. 2002;92(7):1151-7.

40. Alves MTG, Soares JF. Medidas de nível socioeconômico em pesquisas sociais: uma aplicação aos dados de uma pesquisa educacional. *Opinião Pública*. 2009;15:1-30.

41. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(12):944-53. Epub 2018/11/06.

42. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International Journal Of Obesity*. 2010;34:791.

Artigo 3

Artigo será submetido para a revista *International Journal for Equity in Health*

**NÍVEL SOCIOECONÔMICO AO LONGO DA VIDA E HDL E LDL EM ADULTOS
JOVENS: UM ESTUDO LONGITUDINAL DE 22 ANOS**

Luna Strieder Vieira^a, Felipe Garcia Ribeiro^b, Fernando César Wehrmeister^a, Juliana Vaz^a,
Isabel Oliveira de Oliveira^a, Helen Denise Gonçalves da Silva^a, Fernando César de Barros^a,
Ana Maria Baptista Menezes^a, Maria Cecília Formoso Assunção^a

^aPostgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas

^bPostgraduate Program in Organizations and Markets at Federal University of Pelotas

Corresponding Author

Luna Strieder Vieira

Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas.

Rua Marechal Deodoro, 1160-3º Piso. Pelotas RS, Brazil.

Zip code: 96020-220 – Mailbox: 464 Tel/fax +55 (53) 3284 - 1300

E-mail address: luna.stri@gmail.com

Resumo

Evidências que o baixo nível socioeconômico interfere no processo saúde – doença sugerem que variações nos desfechos relacionados a este processo podem ser observadas à medida que o NSE se altera ao longo da vida. O presente artigo objetiva identificar de que forma o NSE ao longo da vida se associa com preditores de doença cardiovascular, aqui representados pelas concentrações de HDL e de LDL no sangue, na idade adulta, testando as hipóteses de acumulação de risco, período crítico e mobilidade, e se a adiposidade pode mediar esta relação. Métodos: Estudo de base populacional, longitudinal prospectivo com dados da Coorte de Nascimentos de 1993 da cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. Os modelos de acumulação, período crítico e mobilidade social foram testados em relação a um modelo saturado e comparados por meio do teste F-parcial. Após a escolha do modelo mais apropriado, foi realizada regressão linear para determinar os coeficientes de regressão brutos e ajustados da associação entre o nível socioeconômico e concentrações sanguíneas de HDL e LDL aos 22 anos. As análises foram ajustadas para cor da pele, peso ao nascer, escolaridade materna e tabagismo materno e estratificadas por sexo. Foram realizadas análises de mediação utilizando *G-computation* com 10.000 replicações. Resultados: A amostra foi composta por 3.028 (52,4% mulheres). Entre as mulheres, o modelo com melhor ajuste foi o de acumulação de risco, com uma associação inversa entre nível socioeconômico baixo e HDL e direta para LDL. Entre os homens, o melhor modelo foi o de mobilidade social, porém não houve associação nas análises ajustadas. Conclusões: Para as mulheres, acumular NSE baixo é prejudicial em termos de menores concentrações séricas de HDL e maiores de LDL.

Palavras-chave: status socioeconômico; curso de vida; adiposidade; lipoproteínas HDL, lipoproteínas LDL, adultos jovens

Introdução

As desigualdades sociais nos fatores de risco cardiovasculares estão descritas mundialmente e em diversos contextos¹⁻⁴. O Brasil, principalmente nos últimos 50 anos, passou por transformações no processo de saúde/doença, pesquisas de inquérito populacional em âmbito nacional, realizadas a partir da década de 70 até 2010, revelam declínio da prevalência da desnutrição em adultos e aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade⁵. Em adultos, o excesso de peso e a obesidade atingiram 54% e 19% da população em 2017, respectivamente⁶.

Com poucas exceções, a ocorrência das mais diversas doenças e problemas de saúde se agrava entre os grupos sociais que estejam vivendo em situações socialmente desfavoráveis, ou seja, entre os mais pobres, entre grupos étnicos minoritários ou grupos que sofrem qualquer tipo de discriminação. Não por acaso, os países pobres apresentam condições de saúde sempre piores quando comparadas aos que são ricos⁷. A literatura evidencia que o baixo nível socioeconômico na vida adulta (NSE), mensurado tanto em termos de educação, renda ou ocupação, está associado transversalmente com piores desfechos de saúde em adultos⁸ e que variações nos desfechos relacionados à saúde podem ser observadas à medida que o NSE se altera ao longo da vida^{9, 10}.

Sabe-se que as dislipidemias são consideradas determinantes para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Maiores concentrações de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), associadas à diminuição de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), aumentam o risco de doença cardiovascular¹¹. Além disso, há evidências de que a adiposidade¹²⁻¹⁴ está no caminho da associação entre NSE e HDL e LDL, sendo reconhecida por estar associada tanto com o NSE¹⁵ quanto com os marcadores HDL e LDL¹⁶⁻²⁰.

Para explicar a relação entre o NSE e o HDL e LDL considerando a natureza cumulativa e dinâmica do NSE, ou seja, avaliando os efeitos do NSE ao longo da vida²¹, existem três hipóteses (acumulação de risco, período crítico e mobilidade social) que são

decorrentes de abordagens conceituais e foram propostas para identificar a mobilidade de uma determinada exposição ao longo da vida²².

A hipótese de acumulação de risco refere-se à continuidade das condições sociais da infância ao longo da vida e supõe que ambientes e/ou experiências durante a vida acumulam-se, com efeito dose-resposta, uma vez que o impacto sobre a saúde de um indivíduo aumentaria à medida que o número, a duração e a intensidade dessas exposições aumentassem e, desta forma, influenciariam o risco de adoecer na vida adulta²². A hipótese de período crítico pressupõe que há janelas de tempo nas quais a exposição pode causar efeitos irreversíveis na estrutura e funções dos órgãos e tecidos, que futuramente podem desencadear o processo de adoecimento²². Por último, a hipótese de mobilidade social pressupõe que mudanças de posição socioeconômica ao longo da vida podem afetar a saúde do adulto²² e considera tanto trajetórias intrageracionais (mesma geração) quanto trajetórias intergeracionais (duas ou mais gerações)²².

Estudos mostram que indivíduos que se mantiveram com NSE baixo ao longo da vida têm maior risco de ter HDL baixo em relação àqueles que se mantiveram com NSE alto ao longo da vida²³. Quanto ao LDL, há uma associação positiva do NSE baixo com as concentrações séricas de LDL na vida adulta²⁴. Além disso, indivíduos com qualquer tipo de mobilidade social (ascendente ou descendente) apresentam maiores concentrações sanguíneas de LDL, comparados com aqueles que se mantiveram com NSE alto ao longo da vida²⁵.

O presente artigo teve como objetivo identificar de que forma o NSE ao longo da vida se associa com as concentrações sanguíneas de HDL e LDL na idade adulta, testando as hipóteses de acumulação de risco, período crítico e mobilidade; e, posteriormente investigar a mediação da adiposidade na associação entre o NSE ao longo da vida e HDL e LDL na vida adulta.

Métodos

No ano de 1993, todas as maternidades da cidade foram visitadas diariamente por um integrante da pesquisa e 5265 nascimentos de mulheres que moravam na cidade foram registrados. Todas as crianças nascidas de mães que moravam na cidade de Pelotas foram convidadas para participar do estudo prospectivo. Destes, 5249 mães concordaram em participar, sete não foram encontradas e nove recusaram-se a participar da pesquisa, totalizando uma taxa de perdas e recusas perinatais de 0,3%. Acompanhamentos com o objetivo de avaliar todos os participantes foram realizados aos 11, 15, 18 e 22 anos²⁶⁻²⁹.

Nível socioeconômico (exposição)

O NSE ao longo da vida foi analisado em três pontos (nascimento, 11 e 22 anos) e operacionalizado por meio da renda familiar, a escolha de apenas três pontos foi devido à análise empregada. A renda familiar foi coletada ao nascer como variável quantitativa numérica em salários mínimos e aos 11 e aos 22 anos como variável contínua, em reais. A distribuição dessas variáveis, em cada um dos três acompanhamentos foi dividida em tercis, sendo o primeiro tercil classificado como pobre e o segundo e terceiro como não pobre. Para a análise de NSE ao longo da vida foram combinadas as informações coletadas nos três acompanhamentos, nascimento, 11 e 22 anos (*t1, t2 e t3*). Dessa forma, a variável de NSE ao longo da vida foi combinada nos três pontos resultando em oito categorias: baixo NSE nos três pontos, baixo, alto e baixo; baixo, baixo e alto; baixo, alto e alto; alto, baixo e baixo; alto, alto e baixo; alto, baixo e alto e por fim, alto NSE nos três pontos. A partir dessas oito categorias foram geradas as variáveis de acumulação de risco, período crítico e mobilidade social que estão descritas na seção de análise estatística.

HDL e LDL (desfechos)

A coleta de sangue foi realizada por punção venosa periférica à vácuo, sem exigência de jejum prévio, no acompanhamento dos 22 anos de idade, quando os participantes

compareceram na clínica. Os critérios de exclusão para a amostra sanguínea foram gravidez ou suspeita de gravidez entre as mulheres. As amostras foram mantidas a temperatura ambiente por 30 minutos e centrifugadas por 15 minutos a 2000 g. Amostras de soro e plasma foram armazenadas em freezers a -80 °C.

Colesterol HDL e LDL foram mensurados por método enzimático colorimétrico automatizado no analisador químico BS-380, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, China). Os coeficientes de variação inter-ensaio para HDL e LDL foram, respectivamente, 5,0% e 4,5%.

Adiposidade (mediador)

A adiposidade foi avaliada através do índice de massa gorda (IMG), que consiste na divisão da massa gorda (MG) pela altura, em metros, elevada ao quadrado.

Aos 22 anos a altura foi mensurada duas vezes por meio de um estadiômetro de alumínio com acurácia de 1 mm, sendo utilizada a média das duas medidas. A massa gorda foi mensurada por meio de pletismografia por deslocamento de ar (BOD POD® Composition System; COSMED, Albano Laziale, Italy) aplicando-se uma técnica padronizada³⁰, sendo determinada usando a equação de Siri³¹. O peso foi mensurado por meio de uma balança eletrônica acoplada ao BodPod® com acurácia de 10 g. Todas as medidas foram realizadas por antropometristas treinadas, segundo técnica de Lohman³² que foram submetidas a testes de padronização segundo Habitch³³.

Fatores de confusão

Como confundidores de base (variáveis que confundem a associação entre o NSE e os desfechos), foram incluídas: cor da pele (branca; preta e outra), escolaridade materna (anos completos), tabagismo materno (não; sim) e peso ao nascer (em gramas). Como pós-confundidores (variáveis que confundem a associação entre cada mediador e o desfecho), foram considerados o tabagismo aos 22 anos (não; sim), o uso prejudicial de álcool aos 22

anos (Teste de Identificação dos Transtornos pelo Uso de Álcool – AUDIT ≥ 8 points)³⁴, a atividade física aos 22 anos mensurada utilizando questionário padronizado e previamente testado (categorizado como inativo < 150 min por semana e ativo para ≥ 150 min por semana)³⁵ e consumo diário de lipídeos foi avaliado por questionário de frequência alimentar com 88 itens aos 22 anos³⁶.

Análise estatística

Para cada hipótese de curso de vida (acumulação de risco, período crítico e mobilidade social) foi elaborado um modelo estatístico que a representasse, conforme metodologia proposta por Mishra e colaboradores³⁷. No presente artigo os modelos estatísticos serão chamados de modelos de curso de vida (modelo de acumulação de risco, período crítico e mobilidade social).

Foram considerados dois exemplos da hipótese de acumulação de risco: (1) a versão restrita que assume que os efeitos do NSE baixo sobre os desfechos são idênticos, ou seja, independente do período, quanto mais uma pessoa permanece com NSE baixo, piores os desfechos avaliados e, (2) a versão relaxada, que assume que os efeitos do baixo NSE contribuem para o desfecho, mas não necessariamente de maneira igual. A variável que representou o modelo de acumulação de risco restrita foi um somatório do indicador de baixo NSE, nos diferentes períodos estudados, onde os valores poderiam variar de 0 a 3 pontos. A variável que representou o modelo de acumulação de risco relaxado foi composta por duas categorias: com acúmulo de NSE baixo e sem acúmulo de NSE baixo, considerando os três períodos estudados.

A hipótese do período crítico assume que o baixo NSE influencia os marcadores inflamatórios e metabólicos somente em um determinado período de tempo, independentemente dos outros períodos de tempo. As variáveis que representaram o modelo de período crítico foram dicotômicas, NSE baixo no perinatal (não; sim) NSE baixo aos 11 anos (não; sim) e NSE baixo aos 22 anos (não; sim).

Em relação à mobilidade social, também foram considerados dois exemplos: mobilidade intrageracional e qualquer mobilidade. Para a mobilidade intrageracional foram utilizados os dois momentos da infância (nascimento e aos 11 anos). Para este modelo se supõe que a mobilidade descendente entre esses dois períodos seria prejudicial à saúde, e a mobilidade ascendente seria benéfica. A variável que representou esse modelo foi composta por quatro categorias: NSE alto nos dois períodos, mobilidade descendente, mobilidade ascendente e NSE baixo nos dois períodos. Para o modelo de qualquer mobilidade, todas as mudanças, ascendentes ou descendentes, são igualmente prejudiciais ou benéficas. A variável que representou esse modelo foi composta por quatro categorias: sem mobilidade, mobilidade descendente, mobilidade ascendente e mobilidade descendente e ascendente.

Após gerar os modelos de curso de vida, a análise compreendeu três passos: (1) seleção do modelo mais apropriado para cada marcador; (2) investigação da relação entre NSE e HDL e LDL e (3) investigação do IMG como mediador na relação entre NSE e HDL e LDL.

Para a primeira parte da análise, uma abordagem de modelagem estruturada³⁷ foi aplicada para examinar os três diferentes modelos de curso de vida em relação a cada desfecho. A premissa básica dessa abordagem é que, considerando as três variáveis binárias de NSE (NSE alto/baixo no perinatal, aos 11 anos e aos 22 anos), um modelo saturado permitiria que todas as possíveis trajetórias do NSE tivessem uma média de desfecho diferente. Seguindo esta metodologia, os modelos de acumulação de risco, período crítico e mobilidade social foram testados em relação a um modelo saturado e os p-valores do teste F-parcial maiores ou iguais a 0,05 representaram que o modelo específico foi melhor do que o modelo saturado

Após a seleção do modelo de curso de vida mais apropriado, a segunda parte da análise consistiu em realizar regressões lineares brutas e ajustadas para verificar se havia associação entre o modelo de curso de vida e os marcadores HDL e LDL aos 22 anos. As

seguintes variáveis foram incluídas no ajuste: cor da pele, peso ao nascer, escolaridade materna e tabagismo materno. Os resultados foram reportados em mg/L. Valores $p < 0.05$ no teste *Wald* para regressão linear ou para heterogeneidade foram considerados estatisticamente significantes.

Para a terceira parte da análise foram realizadas análises de mediação utilizando *G-computation* com 10.000 replicações para estimar o efeito natural indireto, ou seja, o quanto da associação entre o NSE ao longo da vida e HDL e LDL é mediada por adiposidade. Todas as análises de mediação foram ajustadas para confundidores de base e pós-confundidores descritos anteriormente, considerando possíveis interações entre as exposições e os mediadores.

Todas as análises foram estratificadas por sexo devido à presença de interação ($p < 0.001$). As análises estatísticas foram realizadas no programa Stata (Stata Corp., College Station, TX, USA), versão 12.1.

Considerações éticas

Todos os acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de 1993 da cidade de Pelotas foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal de Pelotas. O número de protocolo ético que foi aprovado mais recentemente é 1.250.366. Em todos os acompanhamentos do estudo foram obtidos os termos de consentimento dos participantes e/ou seus responsáveis.

Resultados

No acompanhamento dos 22 anos foram avaliados 3.810 indivíduos, destes 3.028 (52,4% mulheres) tinham dados completos para os desfechos, exposição e variáveis confundidoras e, portanto, foram incluídos nas análises. As taxas de resposta da coorte de 1993, nos acompanhamentos dos 11 e 22 anos, foram de 87,5% e 76,3%, respectivamente.

A Tabela 1 descreve a amostra segundo o NSE, IMG, HDL e LDL, estratificada por sexo. A categoria mais prevalente, para ambos os sexos foi a de NSE alto nos três

acompanhamentos, seguido pela categoria de mobilidade ascendente (baixo-alto-alto). Homens e mulheres apresentaram valores médios diferentes de IMG e HDL e LDL, as mulheres tiveram valores médios maiores de HDL, LDL e IMG ($p < 0,001$).

Para os homens, o modelo de mobilidade social (qualquer mobilidade) foi selecionado tanto para o HDL quanto para o LDL. Para as mulheres, o modelo de curso de vida mais apropriado para avaliar a associação entre NSE ao longo da vida e HDL e LDL foi o de acumulação de risco, sendo que para HDL foi o modelo de acumulação de risco restrita e para LDL, o modelo de acumulação de risco relaxado (Tabela 2).

As análises de regressão bruta e ajustada para HDL e LDL, de acordo com o modelo de curso de vida selecionado (acumulação de risco, período crítico e mobilidade social) segundo sexo, estão apresentadas na Tabela 3. Entre os homens, não houve associação e entre as mulheres foram observadas associações, para ambos os desfechos, tanto na análise bruta quanto na análise ajustada.

Para as mulheres, o melhor modelo de curso de vida para estudar a relação entre NSE e HDL foi o modelo de acumulação de risco restrita. Na análise bruta, a cada aumento de 1 período de NSE baixo, diminuía em média 2,99 mg/dL de HDL e após ajuste para peso ao nascer, escolaridade materna, tabagismo materno na gestação e cor da pele, a cada aumento de 1 período de NSE baixo, diminuía em média 1,60 mg/dL de HDL. Para o desfecho LDL, o melhor modelo foi o de acumulação de risco relaxada, na análise bruta acumular baixo NSE em algum período avaliado, aumentava em média 3,51 mg/dL de LDL e após ajuste para peso ao nascer, escolaridade materna, tabagismo materno na gestação e cor da pele, acumular baixo NSE em algum período avaliado, aumentava em média 2,82 mg/dL de LDL (Tabela 3).

Na Tabela 4 estão apresentadas as análises de mediação por adiposidade da associação entre NSE ao longo da vida e HDL e LDL aos 22 anos, segundo sexo. Não foi observada mediação por adiposidade para ambos os sexos.

Discussão

Os principais resultados do estudo foram: (1) entre as mulheres o melhor modelo foi o de acumulação de risco, com uma associação inversa para HDL e uma relação direta para LDL; (2) entre os homens o melhor modelo foi o de mobilidade social, porém não houve associação nas análises ajustadas; (3) o IMG não mediou a associação entre acúmulo de NSE baixo nos três períodos com HDL e LDL em ambos os sexos.

Os achados do nosso estudo são consistentes com estudos anteriores em que o NSE foi associado com o perfil lipídico, principalmente entre mulheres^{13, 35, 38}. Figueiredo et al. e Shohaimi et al., encontraram resultados convergentes com o presente estudo para as concentrações séricas de HDL das mulheres, observando menores concentrações séricas de HDL entre aquelas com menor NSE^{23, 24}. Para os homens, Figueiredo et al. observaram menores concentrações séricas de HDL entre aqueles com menor NSE enquanto Shohaimi et al. não observaram associação entre os homens^{23, 24}.

Quanto ao LDL, para as mulheres, Figueiredo et al. não encontraram associação entre NSE e concentrações séricas de LDL²³, enquanto que Shohaimi et al., observaram maiores concentrações séricas de LDL entre as mulheres com menor NSE, concordando com nosso estudo²⁴. Assim como no presente estudo, Shohaimi et al. não encontraram associação entre NSE e concentrações séricas de LDL entre os homens²⁴. No entanto, Figueiredo et al., observaram uma associação direta entre NSE e LDL, ou seja, os autores observaram que os homens com menor NSE apresentavam menor média de LDL²³.

As diferenças entre homens e mulheres, nas associações entre NSE ao longo da vida e concentrações séricas de HDL e LDL, sugerem que a magnitude das iniquidades sociais durante a vida e a direção da associação atua de maneira diferente conforme o sexo, a população estudada e o período avaliado³⁹. Perova et al.³⁹ evidenciaram que as concentrações séricas de LDL foram consistentemente maiores entre indivíduos com maior NSE em populações como a China, Israel, Polônia, Rússia e Afro-americanos. Porém, observaram concentrações de LDL menores entre aqueles com NSE maior na população branca dos EUA.

Para entender os mecanismos da relação entre NSE e concentrações séricas de HDL e LDL, mais estudos são necessários, principalmente estudos que avaliem variáveis mediadoras como atividade física, consumo alimentar e tabagismo.

Como pontos fortes deste estudo destacam-se o delineamento, uma coorte de nascimentos prospectiva e de base populacional de um país de renda média, onde as associações avaliadas com a abordagem de curso de vida, foram pouco investigadas. Além disso, esta coorte tem altas taxas de acompanhamento e alta qualidade dos dados coletados, que foi garantida com controle de qualidade realizado nas diversas etapas da pesquisa, passando pelo treinamento de entrevistadores para a aplicação dos questionários, tomada de medidas antropométricas, de composição corporal e bioquímicas, assim como pela testagem dos instrumentos utilizados.

É importante ressaltar a metodologia de análise, pois permite que se avaliem três modelos de curso de vida com medidas de NSE em três períodos da vida (ao nascer, adolescência e vida adulta), o que possibilita distinguir qual fase da vida necessitaria de intervenção para prevenção dos desfechos estudados. Ademais, o emprego da fórmula *G computation* para avaliar mediação é um método robusto para investigar os mecanismos de um efeito através de variáveis mediadoras.

Como limitações é necessário citar a utilização da variável renda para avaliar o NSE e a utilização de uma variável *dummy* para NSE, originalmente coletada como variável contínua (renda familiar). Em relação aos indicadores de NSE, as principais escolhas dos estudos são escolaridade e ocupação^{8, 40, 41}. No entanto, a utilização da renda no presente artigo é justificada pelo fato do Brasil ter apresentado uma expansão generalizada do ensino nos últimos 30 anos, além de diversos incentivos para o acesso aos níveis educacionais mais altos para as camadas antes excluídas da escola⁴². Portanto, é razoável supor uma redução do efeito discriminador de anos de estudos para os mais jovens e, conseqüentemente, a renda familiar ser um indicador que mais distingue os indivíduos em relação a alguns desfechos em saúde.

Em relação a utilização da variável *dummy* para NSE, apesar de reduzir o poder da análise, foi necessária para analisar a relação dos modelos de curso de vida com a análise empregada. Outra limitação refere-se à diferença na participação dos indivíduos no estudo conforme a trajetória de NSE, isto é, aqueles que permaneceram com baixo NSE ao longo da vida participaram menos do que os que permaneceram com alto NSE ao longo da vida, levando assim a um possível *attrition bias*. Portanto a associação entre acumulação de baixo NSE e os marcadores avaliados pode estar subestimada neste estudo.

A maneira como o NSE afeta desfechos na idade adulta exige uma compreensão profunda desde o início da vida. Este estudo mostrou que o NSE ao longo da vida e os lipídeos séricos estão associados apenas entre as mulheres e a melhor maneira para avaliar esta associação foi tratar o NSE de forma cumulativa ao longo da vida, confirmando a hipótese de que as experiências se acumulam e influenciam o risco de doenças em adultos. O presente estudo evidenciou que, entre as mulheres, acumular NSE baixo é prejudicial em termos de maiores concentrações séricas de LDL e menores de HDL.

Tabela 1. Descrição dos marcadores HDL e LDL e do índice de massa gorda segundo o nível socioeconômico e sexo. Dados expressos em média e erro padrão. Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

N (%)	NSE ‡			Média IMG (DP)†	Média LDL (DP)†	Média HDL (DP)†
	Perinatal	11 anos	22 anos			
Homens				(n=1512)	(n=1491)	(n=1491)
151 (9,5)	1	1	1	4,69 (3,4)	86,77 (26,5)	45,94 (12,2)
117 (7,4)	1	0	1	5,50 (4,0)	90,34 (22,1)	45,20 (9,4)
167 (10,5)	1	1	0	4,97 (3,6)	90,29 (30,7)	47,38 (12,0)
249 (15,7)	1	0	0	5,80 (3,7)	86,46 (23,5)	45,32 (10,9)
64 (4,0)	0	1	1	5,55 (3,9)	86,38 (24,6)	44,33 (9,9)
168 (10,6)	0	0	1	5,90 (3,9)	91,23 (26,2)	48,00 (13,1)
118 (7,4)	0	1	0	5,78 (4,2)	88,90 (19,8)	45,85 (7,8)
553 (34,9)	0	0	0	6,02 (3,6)	91,42 (22,1)	47,33 (10,4)
1587	TOTAL			5,66 (3,8)	90,06 (24,2)	46,57 (10,9)
Mulheres				(n=1677)	(n=1629)	(n=1629)
191 (10,6)	1	1	1	9,94 (4,9)	92,65 (23,5)	50,88 (12,4)
163 (9,1)	1	0	1	9,91 (4,7)	91,52 (21,8)	50,02 (12,0)
147 (8,2)	1	1	0	9,74 (4,2)	96,54 (30,5)	52,27 (12,8)
242 (13,5)	1	0	0	9,70 (4,2)	95,67 (25,3)	55,55 (13,7)
101 (5,6)	0	1	1	9,26 (4,3)	91,71 (21,0)	48,75 (11,0)
200 (11,1)	0	0	1	9,52 (4,4)	96,70 (29,6)	55,67 (14,0)
144 (8,0)	0	1	0	10,05 (4,6)	96,11 (22,2)	53,26 (12,2)
610 (33,9)	0	0	0	9,06 (4,2)	98,25 (24,4)	58,31 (12,9)
1798	TOTAL			9,51 (4,4)	95,82 (25,1)	54,65 (13,2)

Abreviações: N, número de observações; DP, desvio padrão; NSE, nível socioeconômico; IMG, índice de massa gorda; TG, triglicerídeos; CT, colesterol total; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; PCR, proteína C reativa.

†IMG, TG, CT, LDL, HDL e PCR coletadas no acompanhamento dos 22 anos.

‡ 1 = NSE baixo; 0 = NSE alto.

Tabela 2. Valores-p do teste F-parcial comparando o modelo de curso de vida de nível socioeconômico com o modelo saturado, segundo sexo. Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil (n=3028).

	LDL, mg/dL	HDL, mg/dL
Homens (n=1441)		
Sem efeito	0,512	0,024
Acumulação de risco restrita	0,992	0,074
Acumulação de risco relaxada	0,951	0,035
Período crítico		
Perinatal	0,660	0,084
11 anos	0,739	0,019
22 anos	0,749	0,021
Mobilidade intrageracional	0,707	0,011
Qualquer mobilidade	0,993	0,672
Mulheres (n=1587)		
Sem efeito	0,043	<0,001
Acumulação de risco restrita	0,553	0,051
Acumulação de risco relaxada	0,598	0,033
Período crítico		
Perinatal	0,116	<0,001
11 anos	0,041	<0,001
22 anos	0,521	<0,001
Mobilidade intrageracional	0,409	<0,001
Qualquer mobilidade	0,062	<0,001

Ajuste para peso ao nascer, escolaridade materna e tabagismo materno na gestação coletados no perinatal e cor da pele coletada no acompanhamento dos 11 anos.

Negrito: Diferenças não significantes entre o modelo de curso de vida de nível socioeconômico e o modelo saturado; maior p-valor= melhor modelo.

Abreviações: LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade.

Tabela 3. Regressão linear bruta e ajustada entre modelo de curso da vida de nível socioeconômico escolhido e HDL e LDL aos 22 anos entre os homens e mulheres. Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

Desfechos	Modelo de curso de vida de NSE escolhido	β bruto (IC 95%)	β ajustado (IC 95%)
Homens			
	Qualquer Mobilidade	$p=0,188$	$p=0,422$
HDL (mg/dL) N=1441	Sem mobilidade	-	-
	Ascendente	-0,61 (-1,91;0,67)	-0,18 (-1,57;1,20)
	Descendente	0,31 (-1,21;1,83)	0,23 (-1,35;1,81)
	Ascendente ou descendente	-1,46 (-3,00;0,07)	-1,27 (-2,92;0,38)
	Qualquer Mobilidade	$p=0,965$	$p=0,969$
LDL (mg/dL) N=1441	Sem mobilidade	-	-
	Ascendente	-0,62 (-3,53;2,30)	0,17 (-2,90;3,24)
	Descendente	0,17 (-3,23;3,57)	-0,72 (-4,23;2,79)
	Ascendente ou descendente	-0,48 (-3,92;2,96)	-0,34 (-3,99;3,32)
Mulheres			
HDL (mg/dL) N=1587	Acumulação de risco restrita (períodos com NSE baixo)	$p<0,001$	$p<0,001$
		-2,99 (-3,59;-2,39)	-1,60 (-2,27;-0,93)
LDL (mg/dL) N=1587	Acumulação de risco relaxada (acumulação de NSE baixo-sim/não)	$p=0,006$	$p=0,047$
		3,51 (0,99;6,03)	2,82 (0,04;5,60)

Abreviações: NSE, nível socioeconômico; IC, intervalo de confiança; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade.

Ajuste para peso ao nascer, escolaridade materna e tabagismo materno na gestação coletadas no perinatal e cor da pele coletada no acompanhamento dos 11 anos.

Tabela 4. Análise mediação por adiposidade da associação entre nível socioeconômico e HDL e LDL aos 22 anos entre os homens e mulheres. Coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

Desfecho	Exposição		Efeito natural direto β (95% IC)	Efeito natural indireto β (95% IC)
Homens				
HDL	Qualquer mobilidade	Sem mobilidade	0,35 (-0,15;0,85)	-0,05 (-0,33;0,23)
		Descendente	-0,20 (-0,73;0,33)	0,01 (-0,20;0,22)
		Ascendente e descendente	-0,39 (-1,30;0,53)	-0,16 (-0,44;0,12)
LDL	Qualquer mobilidade	Sem mobilidade	0,28 (-0,86;1,42)	-0,01 (-0,67;0,66)
		Descendente	-0,16 (-1,34;1,02)	-0,01 (-0,48;0,48)
		Ascendente e descendente	-0,58 (-2,64;1,49)	0,20 (-0,47;0,86)
Mulheres				
HDL	Acumulação de risco restrita (períodos com NSE baixo)	1 período	-1,68 (-2,39;-0,97)	-0,08 (-0,14;0,31)
		2 períodos	-3,23 (-4,59;-1,88)	-0,02 (-0,21;0,25)
		3 períodos	-4,69 (-6,67;-2,72)	-0,28 (-0,69;0,12)
LDL	Acumulação de risco relaxada (acumulação de NSE baixo)	Sim	2,72 (-0,01;5,44)	-0,18 (-0,73;0,38)

Abreviações: NSE, nível socioeconômico; IC, intervalo de confiança; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade.

Todas as análises foram ajustadas para peso ao nascer, escolaridade materna e tabagismo materno na gestação coletadas no perinatal, cor da pele coletada no acompanhamento dos 11 anos e tabagismo, atividade física, uso prejudicial de álcool e consumo de lipídeos coletadas no acompanhamento dos 18 anos.

Referências

1. Ishitani LH, Franco GdC, Perpétuo IHO, França E. Desigualdade social e mortalidade precoce por doenças cardiovasculares no Brasil. *Revista de saude publica*. 2006;40:684-91.
2. Mackenbach JP, Cavelaars AEJM, Kunst AE, Groenhof F. Socioeconomic inequalities in cardiovascular disease mortality. An international study. *European Heart Journal*. 2000;21(14):1141-51.
3. Clark AM, DesMeules M, Luo W, Duncan AS, Wielgosz A. Socioeconomic status and cardiovascular disease: risks and implications for care. *Nature Reviews Cardiology*. 2009;6:712.
4. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(23):2468-81.
5. Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cadernos de saude publica*. 2003;19:S181-S91.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2006: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde. 2007.
7. Barreto ML. Desigualdades em Saúde: uma perspectiva global. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2017;22:2097-108.
8. Williams J, Allen L, Wickramasinghe K, Mikkelsen B, Roberts N, Townsend N. A systematic review of associations between non-communicable diseases and socioeconomic status within low- and lower-middle-income countries. *Journal of global health*. 2018;8(2):020409. Epub 2018/08/25.
9. Singh-Manoux A, Ferrie JE, Chandola T, Marmot M. Socioeconomic trajectories across the life course and health outcomes in midlife: evidence for the accumulation hypothesis? *International journal of epidemiology*. 2004;33(5):1072-9.
10. Power C, Manor O, Matthews S. The duration and timing of exposure: effects of socioeconomic environment on adult health. *American journal of public health*. 1999;89(7):1059-65.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. Epub 2004/09/15.
12. Tabassum F, Kumari M, Rumley A, Lowe G, Power C, Strachan DP. Effects of socioeconomic position on inflammatory and hemostatic markers: a life-course analysis in the 1958 British birth cohort. *American journal of epidemiology*. 2008;167(11):1332-41. Epub 2008/03/28.
13. Pollitt RA, Kaufman JS, Rose KM, Diez-Roux AV, Zeng D, Heiss G. Early-life and adult socioeconomic status and inflammatory risk markers in adulthood. *European journal of epidemiology*. 2007;22(1):55-66. Epub 2007/01/18.
14. Nazmi A, Oliveira IO, Horta BL, Gigante DP, Victora CG. Lifecourse socioeconomic trajectories and C-reactive protein levels in young adults: findings from a Brazilian birth cohort. *Soc Sci Med*. 2010;70(8):1229-36. Epub 2010/02/09.
15. Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(5):e0177151. Epub 2017/05/17.
16. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *The American journal of cardiology*. 2010;106(1):56-61. Epub 2010/07/09.

17. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2013;14(3):232-44. Epub 2012/11/23.
18. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2595-600. Epub 2004/06/08.
19. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *The Medical clinics of North America*. 2011;95(5):919-37. Epub 2011/08/23.
20. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2011;18(2):139-43. Epub 2011/02/08.
21. Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: a systematic review. *BMC public health*. 2005;5:7. Epub 2005/01/22.
22. Kuh D, Ben-Shlomo Y. *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology; Tracing the Origins of Ill-health from Early to Adult Life*. Oxford: Oxford University Press,1997.
23. Figueiredo FP, Silva AAM, Bettiol H, Barbieri MA, Batista RFL, Lamy Filho F, et al. Early life, current socioeconomic position and serum lipids in young adulthood of participants in a cohort study initiated in 1978/1979. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007;40:1267-76.
24. Shohaimi S, Boekholdt Ms Fau - Luben R, Luben R Fau - Wareham NJ, Wareham Nj Fau - Khaw K-T, Khaw KT. Distribution of lipid parameters according to different socio-economic indicators- the EPIC-Norfolk prospective population study. (1471-2458 (Electronic)).
25. Savitsky B, Manor O, Friedlander Y, Burger A, Lawrence G, Calderon-Margalit R, et al. Associations of socioeconomic position in childhood and young adulthood with cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-Up Study. *Journal of epidemiology and community health*. 2017;71(1):43-51. Epub 2016/07/16.
26. Goncalves H, Assuncao MC, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG, et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *International journal of epidemiology*. 2014;43(4):1082-8. Epub 2014/04/15.
27. Goncalves H, Wehrmeister FC, Assuncao MCF, Tovo-Rodrigues L, Oliveira IO, Murray J, et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. LID - 10.1093/ije/dyx249 [doi] FAU - Goncalves, Helen. 2018(1464-3685 (Electronic)).
28. Victora CG, Araujo CL, Menezes AM, Hallal PC, Vieira Mde F, Neutzling MB, et al. Methodological aspects of the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Revista de saude publica*. 2006;40(1):39-46. Epub 2006/01/18.
29. Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International journal of epidemiology*. 2008;37(4):704-9. Epub 2007/09/12.
30. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiological reviews*. 2000;80(2):649-80. Epub 2000/04/04.
31. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1993;9(5):480-91; discussion , 92. Epub 1993/09/01.
32. Lohman TG. *Anthropometric Standardization Reference Manual*, Human Kinetics Books, Champaign (Illinois).1988.

33. Habicht JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1974;76:375-84.
34. World Health Organization. The alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary care. Geneva: World Health Organization, 2001.
35. Bastos JP, Araujo CL, Hallal PC. Prevalence of insufficient physical activity and associated factors in Brazilian adolescents. *J Phys Act Health*. 2008;5(6):777-94. Epub 2009/01/24.
36. Schneider BC, Motta JVdS, Muniz LC, Bielemann RM, Madruga SW, Orlandi SP, et al. Desenho de um questionário de frequência alimentar digital autoaplicado para avaliar o consumo alimentar de adolescentes e adultos jovens: coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2016;19:419-32.
37. Mishra G, Nitsch D, Black S, De Stavola B, Kuh D, Hardy R. A structured approach to modelling the effects of binary exposure variables over the life course. *International journal of epidemiology*. 2009;38(2):528-37. Epub 2008/11/26.
38. Manhem K, Dotevall A, Fau - Wilhelmsen L, Wilhelmsen L, Fau - Rosengren A, Rosengren A. Social gradients in cardiovascular risk factors and symptoms of Swedish men and women: the Goteborg MONICA Study 1995. (1350-6277 (Print)).
39. Perova NV, Davis CE, Tao S, Pajak A, Stein Y, Broda GB, et al. Multi-country comparison of plasma lipid relationship to years of schooling in men and women. *International journal of epidemiology*. 2001;30(2):371-9.
40. Duncan GJ, Daly MC, McDonough P, Williams DR. Optimal Indicators of Socioeconomic Status for Health Research. *American journal of public health*. 2002;92(7):1151-7.
41. Nazmi A, Victora CG. Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies. *BMC public health*. 2007;7:212. Epub 2007/08/21.
42. Alves MTG, Soares JF. Medidas de nível socioeconômico em pesquisas sociais: uma aplicação aos dados de uma pesquisa educacional. *Opinião Pública*. 2009;15:1-30.

V. CONCLUSÕES GERAIS

Em conjunto, os resultados dos artigos que compõem esta Tese demonstram que:

- manter um NSE baixo ao longo da vida, principalmente entre as mulheres, está associado com valores maiores de IMC.
- o melhor modelo para avaliar a associação entre NSE ao longo da vida e IMC aos 22 anos foi o de acumulação de risco, tanto para os homens, quanto para as mulheres.
- as associações entre NSE ao longo da vida e IMC aos 22 anos foram em sentidos opostos entre os sexos: Para os homens, o IMC aos 22 anos diminuiu, em média, $0,30\text{kg/m}^2$ ao passar do escore 0 para o escore 1 de acumulação de baixo NSE, $0,92\text{kg/m}^2$ ao passar do escore 0 para o escore 2 e $1,33\text{kg/m}^2$ ao passar do escore 0 para o escore 3, enquanto que para as mulheres, o IMC aos 22 anos aumentou, em média, $1,05\text{kg/m}^2$ ao passar do escore 0 para o escore 1 de acumulação de baixo NSE, $1,10\text{kg/m}^2$ ao passar do escore 0 para o escore 2 e $1,64\text{kg/m}^2$ ao passar do escore 0 para o escore 3.
- em relação aos marcadores, para as mulheres, o modelo de curso de vida mais apropriado para avaliar a associação entre NSE ao longo da vida e HDL e LDL foi o de acumulação de risco. Para os homens, o melhor modelo foi o de mobilidade social.
- Entre as mulheres, foi observada uma associação inversa entre acumulação de NSE baixo e HDL, ou seja, quanto maior o número de períodos com o NSE baixo, menor o HDL. Para o desfecho LDL, a média foi maior entre aquelas que acumularam NSE baixo ao longo da vida.
- Não foi observada mediação por adiposidade na associação entre NSE ao longo da vida e HDL e LDL.

NOTA À IMPRENSA

PESQUISA AVALIA COMO O NÍVEL SOCIOECONÔMICO AO LONGO DA VIDA, INFLUENCIA O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E MARCADORES DE DOENÇAS EM ADULTOS JOVENS

A ocorrência das mais diversas doenças e problemas de saúde se agrava, com poucas exceções, entre os grupos sociais que estejam vivendo em situações socialmente desfavoráveis, ou seja, entre os mais pobres, entre grupos étnicos minoritários ou grupos que sofrem qualquer tipo de discriminação. Sabe-se que baixo nível socioeconômico está associado com piores condições de saúde.

A aluna do curso de doutorado em Epidemiologia, da Universidade Federal de Pelotas, Luna Strieder Vieira, orientada por Maria Cecília Assunção e coorientada por Juliana Vaz e Fernando Wehrmeister, desenvolveu três estudos com o objetivo de avaliar a maneira como o nível socioeconômico ao longo da vida se relaciona com o índice de massa corporal (peso em relação à altura) e com HDL (colesterol bom) e LDL (colesterol ruim), que são relacionadas ao risco ou proteção para doenças cardiovasculares, nos jovens nascidos no ano de 1993, em Pelotas.

Observou-se que os homens, que passaram a maior parte da vida com nível socioeconômico baixo, têm menor IMC aos 22 anos. Já para as mulheres, o resultado foi o contrário: o IMC aos 22 anos foi mais alto quando elas passaram um maior período de tempo com nível socioeconômico baixo.

Também foi verificado que, entre as mulheres, acumular períodos com o nível socioeconômico baixo ao longo da vida estava relacionado com menores concentrações séricas de HDL e maiores concentrações séricas de LDL.

ANEXOS

ANEXO 1. Comprovante de aceite do artigo “Socioeconomic status throughout life and body mass index: a systematic review and meta-analysis”

CSP CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

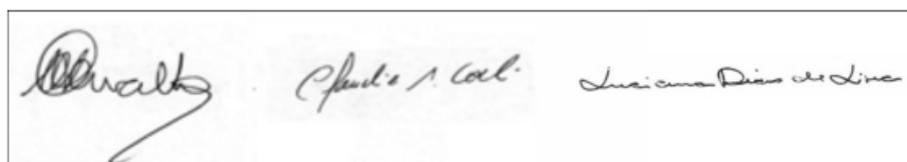
Rio de Janeiro, 10 de junho de
2019.

Ilmo(a) Sr(a). Luna Strieder Vieira:

Em nome do Conselho Editorial de Cadernos de Saúde Pública, comunicamos que o artigo de sua autoria, em colaboração com Isabel Oliveira Bierhals, Juliana Vaz, Fernando César Wehrmeister, Maria Cecília Formoso Assunção, intitulado "Nível socioeconômico ao longo da vida e índice de massa corporal: uma revisão sistemática e metanálise", foi aprovado quanto ao seu mérito científico.

A conclusão do processo editorial de seu artigo dependerá da avaliação técnico-editorial com vistas a detectar dúvidas de formatação, referências bibliográficas, figuras e/ou tabelas. Comunicação nesse sentido lhe será enviada oportunamente.

Atenciosamente,



Marília Sá Carvalho

Cláudia Medica Coeli

Luciana Dias de Lima
Editoras

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SERGIO AROUCA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Rua Leopoldo Bulhões 1480,
21041-210 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Telefone: (+55 21) 2598-2511
Telefax: (+55 21) 2598-2737
cadernos@fiocruz.br
<http://www.ensp.fiocruz.br/csp>