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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

IDADE DA MENARCA E SIBILÂNCIA NA COORTE DE NASCIDOS VIVOS EM PELOTAS, 1993.

Mestrando: Gary Joseph
Orientadora: Prof[a]. Dra. Ana Maria Baptista Menezes
Co-Orientador: Prof. Fernando C.Wehrmeister

Pelotas, RS, Brasil
2014

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

GARY JOSEPH

IDADE DA MENARCA E SIBILÂNCIA NA COORTE DE NASCIDOS VIVOS EM PELOTAS, 1993.

Dissertação de mestrado apresentada ao colegiado do curso de Pós-graduação em epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em epidemiologia do ciclo vital.

Orientadora: Profª. Dra. Ana Maria Baptista Menezes
Co-Orientador: Prof. Fernando C.Wehrmeister

Pelotas, RS, Brasil
2014

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

J83i Joseph, Gary
Idade da menarca e sibilância na coorte de nascidos vivos em Pelotas, 1993 / Gary Joseph ; Ana Maria Baptista Menezes, orientadora ; Fernando C.Wehrmeister, coorientador. — Pelotas, 2014.
82 f.
Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2014.

1. Epidemiologia. 2. Idade da menarca. 3. Sibilância. 4. Asma. 5. Adolescente. I. Menezes, Ana Maria Baptista, orient. II. C.Wehrmeister, Fernando, coorient. III. Título.
CDD: 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

Banca examinadora:

Profª. Dra. Ana Maria Baptista Menezes (Orientadora)
Universidade Federal de Pelotas

Prof. Fernando C. Wehrmeister (Co- Orientador)
Universidade Federal de Pelotas

Profª. Dra. Iná S. Santos
Universidade Federal de Pelotas

Profª. Dra. Iândora K. Timm Sclowitz

Universidade Federal e Católica de Pelotas

“Dedico este trabalho ao meu avô, ***Lucsy Joseph****, pelos valores inculcados, a disciplina, a paciência, a retidão e pelo seu carinho por mim desde a minha infância”.*

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a cada uma das muitas pessoas que direta ou indiretamente vieram a participar e contribuir na realização desta dissertação de mestrado. Eventualmente, alguns nomes podem não aparecer... peço desculpas... Porém, quero deixar claro que sou muito grato a todos e que este trabalho reflete o esforço de várias pessoas com as quais tive o enorme prazer em compartilhar bons momentos.

Em primeiro lugar, agradeço infinitamente a Deus, Senhor Supremo de tudo e todos, que me permitiu chegar a este momento tão especial na minha trajetória profissional, quando nem pensei que eu poderia alcançar esta meta. Eu lhe dedico este trabalho por ser a luz que me guia nos momentos mais difíceis.

À minha orientadora **Ana Maria B. Menezes,** pela disponibilidade manifestada para orientar este trabalho, pela preciosa ajuda na definição do objeto de estudo, pela exigência de método e rigor, pela incansável orientação científica, pela revisão crítica do texto, pelos profícuos comentários, esclarecimentos, opiniões e sugestões; pela cedência e indicação de alguma bibliografia relevante para a temática em análise, pelos oportunos conselhos, pela acessibilidade, cordialidade e simpatia demonstradas, pela confiança que sempre me concedeu e pelo permanente estímulo que, por vezes, se tornaram decisivos em determinados momentos da elaboração desta dissertação. Você, além de ser uma orientadora, foi uma professora de português. Muito obrigado por contribuir com minha formação profissional.

Ao meu co-orientador **Fernando C. Wehrmeister** pela sua paciência, apoio e ajuda constante neste processo de aprendizagem.

À professora **Iná S. Santos** pela sabedoria transmitida durante as aulas, por sua cordialidade e pelas sugestões desde o início da elaboração do projeto de pesquisa.

Ao Professor **César** Victora, por seus sábios conselhos em cada situação e pela ideia de nos trazer e confiar no nosso trabalho nas coortes. Minha profunda gratidão ao querido professor.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia pelo incentivo, os ensinamentos transmitidos e a excelência na academia.

À minha colega **Leidy,** da Wellcome, pelos conselhos e ajuda desde a minha chegada ao Brasil.

A todos os colegas de turma e aos monitores da pós-graduação por ajudarem-me de uma maneira ou de outra a tornar este sonho uma realidade.

A todos os funcionários do Centro de Pesquisas pela amizade, sorrisos, disposição e ajuda constante.

A todas as mães e crianças que participaram e ainda participam da coorte de nascimento de Pelotas. O apoio delas foi imprescindível para o progresso da ciência e para a formação de novos pesquisadores e professores.

À Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) pela oportunidade de realizar o curso de Pós-graduação em Epidemiologia.

À Fundação *Wellcome Trust* da Inglaterra e ao CNPq pela concessão da bolsa de estudos e pelo apoio na formação de pesquisadores para países em desenvolvimento.

A toda minha família, especialmente ao meu avô, que desde a minha infância me instigou a ter disciplina, perseverança, honestidade, simplicidade e por me proporcionar sempre o que há de melhor.

Obrigado a todos vocês. Je vous aime!

"Quem não sabe pode saber aprendendo"

(Autor desconhecido)

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação foi desenvolvida no programa de mestrado em epidemiologia do ciclo vital como parte do projeto *Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change* financiado pela *Wellcome Trust Foundation*, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Cientifico e Tecnológico do Brasil (CNPq) e o Programa de pós-graduação em Epidemiologia do Departamento de Medicina Social, da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL).

A dissertação teve como orientadora a Professora Dra. Ana Maria Batista Menezes e co-orientação do professor Dr. Fernando C. Wehrmeister.

O projeto de pesquisa iniciou no mês de marco de 2013 e a dissertação foi concluída no mês de novembro de 2014; utilizou-se dados da coorte de nascidos vivos em Pelotas, no ano de 1993.

Conforme o regimento do Programa, este volume está composto dos seguintes itens:

I. Projeto de pesquisa: Defendido no mês de novembro de 2013.
II. Relatório de trabalho de campo da coorte de 1993: Estudo perinatal e acompanhamentos até os 18 anos de idade.
III. Artigo original: Idade da menarca e sibilância na coorte de nascidos vivos em Pelotas, 1993. O artigo será submetido à publicação após aprovação da banca examinadora e incorporação das sugestões.
IV. Nota à imprensa. Resumo com os principais resultados a ser enviado para a imprensa local.
V. Anexos.

Sumário

I. PROJETO DE PESQUISA 12

1. Introdução 14

1.1. Panorama da asma e menarca precoce no mundo e no Brasil 17

2. Revisão de literatura 21

2.1. Associação entre idade da menarca e asma/ sibilância 22

3. Marco teórico 29

4. Justificativa 32

5. Objetivos 33

5.1. Objetivo geral 33

5.2. Objetivos específicos 33

6. Hipóteses 33

7. Metodologia 33

7.1. Delineamento 33

7.2. Definição operacional da asma como desfecho 34

7.3. Definição operacional da idade da menarca como exposição 35

7.4. Definição operacional das variáveis independentes 35

7.5. População em estudo 36

7.6. Critérios de inclusão e exclusão 36

7.7. Acompanhamentos da coorte de nascidos vivos de Pelotas-RS, 1993 36

7.8. Cálculo do poder estatístico 38

7.9. Plano de análise estatística 39

7.10. Aspectos éticos 39

8. Cronograma 40

9. Referências 41

II- Relatório do trabalho de campo da coorte de 1993, desde a etapa perinatal até os 18 anos de idade. 46

III- ARTIGO* 55

RESUMO 56

Introdução 59

Metodologia 61

Resultados 64

Discussão 65

Referências 68

IV. NOTA À IMPRENSA 76

ANEXOS 78

ANEXO 1 79

Perguntas utilizadas do questionário do acompanhamento de 2004 79

ANEXO 2 80

Perguntas utilizadas do questionário do acompanhamento de 2008 80

ANEXO 3 82

Perguntas utilizadas do questionário do acompanhamento de 2011 82

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

MESTRADO EM EPIDEMIOLOGIA

I. PROJETO DE PESQUISA

IDADE DA MENARCA E SIBILÂNCIA NA
COORTE DE NASCIDOS VIVOS EM PELOTAS, 1993.

Mestrando: Gary Joseph
Orientadora: Prof[a]. Dra. Ana Maria Baptista Menezes
Co-Orientador: Prof. Fernando C.Wehrmeister

Pelotas, RS, Brasil
2014

Lista de abreviaturas

AM: Alistamento Militar

BNA: Banco Nacional de Alistamento

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

EUA: Estados Unidos da América

FAPERGS: Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul

FEV1: Forced Expiratory Volume in one second

FSH: Follicle-Stimulating Hormone

GnRH: Gonadotropin-releasing Hormone

IC: Intervalo de confiança

IMC: Índice de massa corporal

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LH: Luteinizing Hormone

MeSH: Medical Subjects Heading

OMS: Organização Mundial da Saúde

PNAD: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios

RR: Risco Relativo

RS: Rio Grande do Sul

SD: Standard Deviation

SDQ: Strenght and Difficulties Questionaires

SUS: Sistema Único de Saúde

UFPEL: Universidade Federal de Pelotas

UK: United Kingdom

1. Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e limitação ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento (1). Manifesta-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar (2). Devido à dificuldade de um diagnóstico preciso de asma, principalmente em estudos epidemiológicos, utiliza-se o chiado no peito ou sibilância, como um "proxy" para a doença asma nas crianças e adolescentes (3-5). Sua fisiopatologia é multifatorial, sendo influenciada por características étnicas, genéticas, ambientais e socioculturais com grandes impactos sobre a qualidade de vida e aumento da demanda no sistema de saúde (6, 7).

Apesar da progressão no entendimento de sua fisiopatologia e de crescentes ofertas de tratamento, estudos demonstram aumento da prevalência, morbidade e mortalidade da asma/ sibilância em vários países nas últimas décadas (8, 9). Diversas teorias têm sido apontadas para explicar esse aumento, mas não há um consenso para tal fenômeno (10). A falta de um método considerado como padrão-ouro para diagnóstico de asma dificulta a comparação entre os diversos estudos realizados e o entendimento do acréscimo da prevalência desta doença (11, 12). Entre os fatores relacionados ao desenvolvimento de asma/sibilância nas adolescentes figura a idade da primeira menstruação (13, 14). Poucos são os estudos na literatura sobre esta associação.

A menarca (início da menstruação) geralmente ocorre 2 a 3 anos após o início da puberdade nas meninas, com média de idade aos 11-13 anos, sendo que os ciclos iniciais frequentemente são anovulatórios e irregulares (15-17). Quando a menarca ocorre antes dos 11 anos denomina-se menarca precoce (<11anos) (18), mas ainda não há um consenso entre os

autores para a idade precoce da menarca, já que muitos propõem pontos de corte diferentes (16, 19).

A menarca é resultante de uma série de processos anatômicos e fisiológicos, tais como a secreção do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH), sintetizado pelo hipotálamo, que atua sobre a hipófise causando a liberação dos hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH); estes hormônios, por sua vez, vão estimular a maturação dos folículos ovarianos, nas mulheres e, consequentemente, a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo (17, 20)

Estudo realizado por Klein et al. (1999) relataram que a principal causa da puberdade precoce nas meninas resulta de uma ativação inadequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (21). Considera-se a menarca como um sinal importante para o início da vida reprodutiva, também representa um marco de saúde durante a adolescência e na vida adulta para o sexo feminino (22).

Alguns estudos têm sido realizados para estabelecer a relação da menarca com outros fatores, tais como a raça, a etnia, aspectos genéticos, entre outros (22, 23). Além disso, a idade da menarca também tem sido utilizada como preditor em várias doenças crônicas, tais como o câncer de mama, a asma, a obesidade e doenças psiquiátricas, como a depressão (14, 24, 25).

Estudos recentes apontam sobre a importância do estrogênio no desenvolvimento da asma (14, 26). Segundo a literatura, existem receptores de estrogênio em muitas células imuno-reguladoras podendo haver um desvio da resposta imune em direção a doenças alérgicas como a asma (27-29). Esses receptores agem de maneira direta ou indiretamente a través de vários mecanismos, tais como a secreção de leucoproteases e a produção de óxido nítrico, causando efeitos sobre a mecânica e a inflamação do pulmão (27-30).

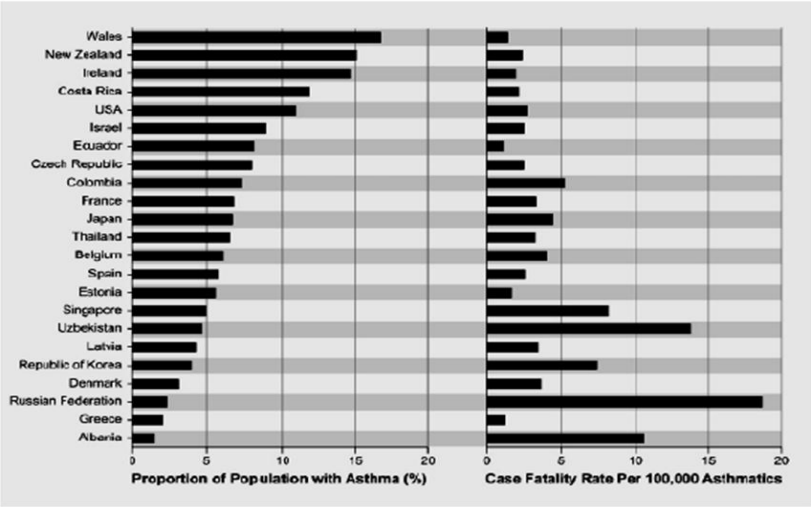
Outros estudos apontam também o papel da progesterona no desenvolvimento da asma. Segundo os autores, a progesterona aumenta a expressão dos receptores ß-2 diminuindo o relaxamento do músculo liso brônquico (14, 31, 32).

1.1. Panorama da asma e menarca precoce no mundo e no Brasil

De acordo com estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), 300 milhões de pessoas no mundo sofrem de asma (33), e cerca de 5% a 10% desta população tem idade inferior a 18 anos. Frente a este panorama, foi instituído o International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) visando medir a prevalência de asma/sibilância em crianças e jovens através de um instrumento padronizado, com o intuito de maximizar as pesquisas epidemiológicas e avaliar a gravidade dos sintomas em diferentes partes do mundo (6, 8). Dados do ISAAC apontam para uma prevalência média mundial de chiado entre os adolescentes (13 e 14 anos) de 13,7%%, oscilando entre 1,5% e 32,6% (8).

Cerca de 250.000 óbitos anualmente no mundo são devidos à asma (8, 9, 33, 34). Em alguns países, essa doença apresenta uma baixa letalidade e elevada prevalência como na Irlanda, Países de Gales, a Nova Zelândia e a Costa rica, sendo que em outros se observa o contrário, como na Rússia, na Albânia, na República da Coreia e Uzbequistão; no entanto, na Grécia e Dinamarca há uma baixa prevalência e letalidade (Figura1) (1, 7, 8).

Figura1: Prevalência e letalidade de asma/sibilância no mundo



No Brasil, a asma também constitui um importante problema de saúde pública sendo responsável por 18,7% das hospitalizações por causa respiratórias (35, 36). De acordo com dados do Sistema Único de Saúde (SUS), a asma representa a terceira causa de hospitalizações no Brasil (36).

Estudos com a mesma metodologia empregada pelo ISAAC foram realizados em algumas cidades do Brasil, constatando maior prevalência de asma nas cidades de Salvador (24,6%) e Vitória da Conquista (30,5%), Bahia, e menor em Maceió (14,8%), Alagoas, e Itajaí (12,3%), Santa Catarina (8). A prevalência média de asma entre os adolescentes brasileiros esteve próxima de 20% (8). Em 2012, Wehrmeister et al. avaliando o diagnóstico médico autorreferido de asma com dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) detectaram um aumento do percentual anual de 2,2% na região Sul enquanto que a região Nordeste houve um aumento anual da prevalência de 3,5% (37).

Em estudos realizados no ano de 2000 em diferentes estados do Brasil (Ceará, Pernambuco, Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul) para determinar causas de óbitos, a asma foi identificada como causa básica em 2.597 óbitos, correspondendo ao coeficiente de mortalidade de 1,53/100 mil habitantes com a mortalidade proporcional de 0,27% (38). Como causa associada, a asma foi mencionada em outros 1.292 óbitos, totalizando 3.889 óbitos com respectivo coeficiente de mortalidade de 2,29 por 100 mil habitantes e mortalidade proporcional de 0,41% (38). O coeficiente de mortalidade padronizado por asma no Brasil foi de 1,68/100 mil habitantes nas mulheres (38). Entretanto, estudo realizado por Chatkin et al., em 2007 no sul do Brasil em indivíduos de 5 a 39 anos, mostrou um declínio em média de 0,25 a 0,37/100.000 habitantes na taxa de mortalidade por asma logo depois de atingir um pico em meados da década de 1990, mas mantendo-se estável com uma tendência de aumento para as mulheres (39). Outro estudo no país, conduzido por Lotufo et al. de 1980 a 2010, mostrou um declínio significativo na taxa de mortalidade nas mulheres maiores de 15 anos da região Sudeste, com um percentual de alteração anual entre 2001 a 2010 de -1,7(-3,0 a -0,4) (40).

Entre os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da asma nas mulheres, figura a idade da menarca (26). A idade da menarca tem sido muito estudada nos últimos 100 anos (16). Estudos realizados entre 1920 a 1985 na Coreia do Sul (Seul) têm demonstrado que, entre 1920 a 1925, a média de idade da menarca foi de 16,9 anos e, entre 1980 a 1985, diminuiu para 13,8 anos (41). Na França, também foi descrito o fenômeno da diminuição da idade da menarca quando comparada com a década de trinta (42).

No Brasil, dados da OMS (1995) apontaram para uma média de idade da menarca de 12,2 anos nas adolescentes com melhor nível socioeconômico, e, de 12,8 para às mais pobres na

cidade de São Paulo em 1978 (15). Estudos realizados por Duarte et al., em 1993, em diferentes regiões do país, reportaram que a idade média da menarca foi de 13,2 anos (43). Em 1991, Horta et al. realizaram um estudo piloto na cidade de Pelotas e encontraram que a idade média da menarca foi de 13 anos (SD=1,3) (44).

Segundo alguns autores, a idade precoce da menarca constitui um possível fator de risco para o desenvolvimento da asma (13, 14, 26). Entre as hipóteses para esta associação são citadas alterações hormonais (estrogênio e progesterona), altos níveis de resistência à insulina e leptina em mulheres com menarca precoce, o que poderia influenciar a inflamação e a imunidade inata, potencialmente contribuindo para maior risco de asma (13, 14, 26).

Assim, o presente estudo tem como objetivo explorar o efeito da idade da menarca sobre a incidência de asma no período da adolescência, nas meninas, em um estudo de coorte longitudinal de nascimentos (1993), na cidade de Pelotas, Brasil.

2. Revisão de literatura

Esta revisão de literatura teve como objetivo encontrar artigos relevantes sobre a associação entre a idade da menarca e asma ou sibilância em estudos realizados na espécie humana. Realizou-se uma busca nas bases bibliográficas *medline e lilacs* usando os termos *MESH* (Medical Subjects Headings). Inicialmente foram utilizados os termos “menarche"[MeSH Terms] AND "asthma"[MeSH Terms], sendo localizados 12 artigos. Posteriormente, foram combinados os termos MeSH: "respiratory sounds, "respiratory"AND "sounds", "wheezing", "Crisis" e "attacks" e foram localizados 2083 artigos. Procedeu-se a leitura dos títulos dos mesmos. Foram priorizados os artigos com delineamento longitudinal e foram incluídos 7 artigos depois da leitura dos títulos. A maioria dos artigos incluiu adolescentes entre os 11-18 anos de idade em estudos de coorte longitudinal.

Na base *LILACS*, foram usados os termos “menarche” and “asthma” or “wheezing” e foram encontrados 310 artigos que não foram incluídos nesta revisão por não cumprir com o objetivo da busca.

Também foram realizadas buscas a partir das referências e 2 artigos foram acrescentados a esta revisão.

Tabela1. Resumo dos artigos encontrados a partir dos termos utilizados nas bases "*Medline* e *LILACS*".

Termos	Localizados
1- "menarche"[MeSH Terms] AND "asthma"[MeSH Terms]	12
2- (("menarche"[MeSH Terms] AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "respiratory sounds"[MeSH Terms] OR ("respiratory"AND "sounds") OR "wheezing" OR ("Crisis" OR attacks) AND ("cohort studies"[MeSH Terms]))	2083
3- Lilacs: "menarche" and "asthma" or "wheezing"	310
4- Busca por referências de artigos	2

2.1. Associação entre idade da menarca e asma/ sibilância

A idade da menarca tem sido considerada, nos últimos anos, como um dos possíveis fatores de risco no desenvolvimento de asma na vida das mulheres (14, 27, 29, 30). Segundo estas pesquisas existem aumentos precoces e significativos de alguns hormônios (estrogênio e progesterona) relacionados à puberdade, que poderiam afetar a função pulmonar e desencadear inflamação do músculo liso e transtorno do sistema imune (13, 14, 26, 45).

Ban Al-Sahab et al. no Canadá, em 2011, realizaram um estudo de coorte longitudinal sobre o tema com uma amostra de 1176 crianças e adolescentes do sexo feminino com 8-11 anos de idade e acompanhadas aos 18-21 anos. O autor analisou os primeiros seis ciclos menstruais, com o objetivo de explorar o efeito da idade da menarca sobre a incidência de asma no início da vida adulta. Encontraram uma incidência de asma após a menarca de 11,2% (IC95%: 8,3-14,0) e meninas com menarca anterior aos <11,56 anos tiveram risco de duas vezes maior de desenvolver asma na vida adulta: OR: 2,34, (IC95%: 1,19-4,59). Além da idade da menarca,

outros fatores de risco para asma encontrados neste estudo foram renda familiar baixa, nível de escolaridade baixa, presença de tabagismo e história familiar de asma (14) (Tabela2).

Em outro estudo de coorte longitudinal realizado por Macsali, F. et al. em Bergen, Noruega, em 2011, foi investigada a associação entre idade da menarca e função pulmonar na vida adulta assim como incidência de asma. Os autores acompanharam amostra de 3354 mulheres com idade entre 27-57 anos. Foi realizada regressão linear e logística, com ajuste para idade, altura, índice de massa corporal, escolaridade, tabagismo e tamanho da família. Mulheres com menarca ≤ 10 anos comparadas às com menarca aos 13 anos, tiveram uma pior função pulmonar e sintomas de maior gravidade (26) (Tabela2).

Salam et al. acompanharam 905 mulheres nos EUA (Califórnia) de 13 e 28 anos em 2006, para avaliar a associação entre hormônios endógenos e exógenos no desenvolvimento da asma no sexo feminino. Mulheres com menarca antes dos12 anos tiveram um risco duas vezes maior para desenvolver asma/sibilância após a puberdade: RR: 2,08 (IC95%: 1,05-4,12) (45).

Em 2012, Fida et al. em um estudo de coorte nos EUA com 3461 mulheres, encontraram uma idade média de menarca de 12,8 (SD=1,46). A incidência de asma após a menarca foi de 7,5%. Após controle para confusão, mulheres com menarca anterior aos12 anos tiveram um risco 1,59 vezes maior de desenvolver asma durante a vida adulta (entre 25 a 34 anos de idade) RR: 1,59 (IC95%: 1,19-2,13) (46).

Varroso et al. em um estudo de casos e controles na França, avaliando a associação entre a idade da menarca, IMC e gravidade de asma, encontraram que a cada aumento de 1 Kg/m² do IMC aumentava em média o escore de gravidade de asma de 0,183 (ß± SD: 0,183 ± 0,038) para mulheres que tiveram menarca ≤11 anos (47).

Galobardes, B. et al. em um estudo de coorte com 3.502 mulheres em Reino unido , avaliando a associação entre idade da menarca e asma encontraram que mulheres com menarca tardia tinham maior risco para desenvolver a asma atópica (RR: 1,37; IC95% :1,03-1,81) (48).

Em 2007, Burgess J. et al. avaliaram a adiposidade na infância e asma no sexo feminino entre 7 e 32 anos de idade em um estudo de coorte com 1494 indivíduos na Austrália. Após ajuste para anos de escolaridade, encontraram que a idade da menarca não estava associada com a incidência de asma na adolescência (7-21 anos) (OR: 0,99; IC95%: 0,73-1,33) e no início da vida adulta (21-32 anos) (OR: 0,68; IC95%: 0,68-4,82) (49).

Tabela 2. Resumo dos estudos encontrados sobre a associação entre idade da menarca e asma/ sibilância/ chiado

Autor/Ano/ Pais	Amostra	Tipo de estudo	Idade de avaliação	Exposição/ desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Al-Sahab, 2011 Canada (26)	1.176	Coorte	Entre 8-11 e 18-21 anos	Idade precoce da menarca/ asma	Renda /zona de residência/escolaridade/ tipo de família	A idade media da menarca foi de 12.66 anos (SD: 1,8; IC95%: 12,57-12,76). A proporção de mulheres com idade precoce da menarca (<11,56) foi de 13,8% (IC95%: 10.7 -16.8). A incidência de chiado após a menarca era de 11,2% (IC95%: 8,3-14,0) e a incidência de chiado na idade precoce da menarca foi de 19,2%. Após ajuste, a idade precoce da menarca continuou sendo um fator preditor para asma OR: 2,34 (IC95%: 1,19- 4,59).
Macsali F.2011 Bergen/Norway (26)	3.335	Coorte	Entre 27-57 anos	Idade precoce da menarca/função pulmonar e asma	Peso/tabagismo/escolaridade/zona de nascimento	A incidência de asma era mais comum nas mulheres que tiveram a menarca ≤ 10 anos OR: 1,80; IC95%:1,09-2,97). Também apresentaram sintomas de maior gravidade de asma OR: 1,58 (IC95%: 1,12-2,21).

Continuação Tabela 2. Resumo dos estudos encontrados sobre a associação entre menarca precoce e asma/ sibilância/ chiado

Autor/Ano/ Pais	Amostra	Tipo de estudo	Idade de avaliação	Exposição/ desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Salam M.T, 2006 EUA (45)	905	Coorte	Entre 13-28 anos	Hormônios exógenos, idade precoce da menarca /chiado e asma	Etnia/escolaridade/estado civil/peso/tabagismo	Mulheres com menarca <12 anos tinham um risco de duas vezes maior para desenvolver asma/sibilância após a puberdade, RR:2,08 (IC95%:1,05-4,12)
Fida N.2012 EUA (46)	3461	Coorte	-	Idade da menarca e característica menstrual/ Asma	Idade/raça/IMC/nível socioeconômico	A idade media da menarca era de 12,8 (SD=1,46). Mulheres com menarca < 12 anos tinham um risco de 1,59 maiores de desenvolver asma RR: 1,59 (IC95%: 1,19-2,13).
Varraso R. 2005 Francia (47)	368	Caso-controle	16 anos	Idade precoce da menarca, IMC/ asma persistente.	Idade/tabagismo/IMC/ FEV1	Mulheres que tinham menarca ≤ 11 anos tiveram em media um aumento no escore de severidade de asma de 0,183 (ß ± SD: 0,183 ±0,038).

Continuação Tabela 2. Resumo dos estudos encontrados sobre a associação entre menarca precoce e asma/ sibilância/ chiado

Autor/Ano/ Pais	Amostra	Tipo de estudo	Idade de avaliação	Exposição/ desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Galobardes, 2012,UK (48)	3502	Coorte	Adolescentes ≤20 anos	Idade da menarca (menstruação irregular), acne/asma.	Idade, altura, IMC, classe social e tabagismo.	A menarca tardia estava associada com maior risco de aparecimento de sibilância nas adolescentes (RR: 1,37; IC95%: 1,03-1,81).
Siroux V. 2009,Francia(50)	1854	Caso-controle	Crianças e adultos	Fatores ambientais /asma severa e alergia.	Idade, gênero, tabagismo, presença de animais em casa, IMC, FEV_1, hiper-responsividade bronquial e dispneia.	Mulheres que tinham idade precoce da menarca apresentaram maior IMC e maior escore na severidade de asma (p=0,02).

Continuação Tabela 2. Resumo dos estudos encontrados sobre a associação entre menarca precoce e asma/ sibilância/ chiado

Autor/Ano/ Pais	Amostra	Tipo de estudo	Idade de avaliação	Exposição/ desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Burgess J. Australia,2007 (49)	1494	Coorte	Entre 7-32 anos	Adiposidade/ Asma	Idade, nível socioeconômico e tabagismo.	A idade da menarca não estava associada à incidência de asma na adolescência OR: 0,99; IC95%:0,73-1,33) ou na vida adulta OR: 0,68; IC95%: 0,66-4,82)
Herrera T. Mexico, 2005 (3)	6944	Coorte	11-24 anos	Puberdade, obesidade/ sibilância	Idade, tabagismo materno, nível socioeconômico, dieta, atividade física.	Mulheres com menarca ≤11 anos sendo obesas (IMC ≥ 95 percentil) tiveram maior risco de sibilância (OR: 1,31% ;IC95%: 1,01-1,73).

3. Marco teórico

A idade em que as meninas começam a menstruar tem diminuído de maneira gradual, mas constantemente nos últimos 100 anos (16, 22, 51). Várias razões têm sido exploradas para explicar este declínio, tais como as toxinas ambientais, nível socioeconômico, saúde perinatal, hábitos alimentares, índice de massa corporal, até comportamentos como tabagismo materno, dentre outros.

O início precoce da menarca pode levantar questões importantes na saúde e no bem-estar das meninas e das mulheres (16, 22, 51). O início da menstruação está sob o controle do eixo hipotálamo-hipófise-ovários, sendo assim, fatores que afetam o sistema endócrino, o sistema nervoso central ou o seu desenvolvimento podem levar a alterações no início da menstruação (20).

Vários marcadores de níveis de hormônios sexuais, tais como a idade da menarca ou a menstruação irregular têm sido envolvidos no desenvolvimento da asma (13, 14, 26). Estudos têm mostrado que os hormônios esteróides sexuais no sexo feminino, como o estrogênio e a progesterona, podem ter um papel importante na variação e susceptibilidade à asma, afetando o processo inflamatório pulmonar, o músculo liso e a função do sistema imunológico (3, 45, 52).

Segundo alguns estudos, as adolescentes de melhor condição socioeconômica atingem a maturação sexual mais cedo e, consequentemente, a menarca ocorre mais precocemente (15, 44). Na vida adulta, essas adolescentes poderão ter maior risco para doenças crônicas como asma, doença cardiovascular, câncer de mama, síndrome metabólica, obesidade e diabetes tipo 2 (18, 26, 53).

Segundo a teoria de Barker, os fatores ambientais podem atuar não somente na vida fetal, mas também em idades mais precoces acarretando consequências para a vida futura. Tal fenômeno é conhecido como “programação fetal” (54, 55). O modelo teórico a seguir utilizou a hipótese de Barker para explicar a associação entre a idade precoce da menarca e asma ou sibilância nas adolescentes.

Nesse modelo, as variáveis mais distais podem influenciar as intermediárias assim como as proximais no desenvolvimento da precocidade da menarca tendo como consequência a asma. As condições socioeconômicas dos pais como a escolaridade, a renda familiar, a classe social, posse de bens, o acesso a serviço de saúde, dentre outras variáveis podem influenciar os fatores intermediários no desenvolvimento da idade da menarca e sibilância. Existem evidências de que crianças que moram nas zonas urbanas e com melhores condições socioeconômicas têm maturação sexual mais precoce (15, 44). Os fatores genéticos, como a história familiar de asma, podem influenciar os intermediários ou ter um efeito diretamente no desenvolvimento da idade da menarca e de sibilância (28, 56, 57).

Quanto aos fatores intermediários, os comportamentais como o tabagismo materno e o estado nutricional da mãe podem ser influenciados pelos fatores mais distais ou atuar diretamente sobre as condições ao nascer (peso ao nascer, prematuridade) (14, 58, 59).

Em um nível mais proximal, o estado nutricional das crianças pode influenciar o padrão de crescimento das mesmas, causando um estado de maturação sexual em uma idade mais precoce e levando a mudanças na idade da menarca e aparecimento de sibilância (18, 26, 51).

Figura2. Modelo teórico

Fatores socioeconômicos (escolaridade materna, renda) Demográficos (idade da mãe, cor da pele das adolescentes)	Fatores genéticos (história familiar de asma)	Fatores ambientais (tóxicos ambientais)
	Fatores comportamentais (tabagismo materno, estado nutricional da mãe)	
	Condições ao nascer	
	Estado nutricional das crianças e adolescências	
	Padrão de crescimento na infância e na adolescência	
	Estado de maturação sexual	
	Idade da menarca	
	Sibilância/asma	

4. Justificativa

A asma, certamente, constitui uma importante causa de morbi-mortalidade na vida dos indivíduos, apresentando-se como uma das causas mais frequentes de internações por doenças crônicas na vida dos adolescentes (8, 33). Como resultante, pode levar a ausências no trabalho, ausências escolares e grandes custos tanto aos familiares como para o sistema de saúde (7, 60). Em 2000, entre as causas de internações, as doenças respiratórias ocuparam o segundo lugar na cidade de Pelotas, sendo a asma responsável por 28% dessas hospitalizações (http://www.datasus.gov.br).

A idade da menarca vem mostrando uma tendência a ocorrer mais precocemente nos últimos 100 anos (16, 41, 51). As razões para este declínio na idade da menarca são multifatoriais e envolvem uma gama de influências genéticas e ambientais (16, 53, 61).

Alguns estudos têm mostrado que as mulheres com idade precoce da menarca têm maior risco de apresentar asma, devido a influências de fatores hormonais (13, 14, 26, 45). Esta poderia ser uma das razões para o aumento da incidência de sibilância durante o período de adolescência nos últimos anos. O estudo de Galobardes, ao contrário, detectou associação entre asma e menarca tardia (48), e o de Burgess não encontrou nenhuma associação com a menarca (49).

A relação entre a idade da menarca e a incidência de asma/sibilância na adolescência ainda não tem sido abordada suficientemente para estabelecer uma relação causal entre esses fenômenos e os resultados ainda são inconsistentes na literatura.

Frente aos dados de literatura mostrando diminuição da idade da menarca e aumento da prevalência de asma/sibilância em alguns países, decidiu-se utilizar a coorte de nascimentos de 1993, da cidade de Pelotas, para avaliar este tema e futuras intervenções.

5. Objetivos

5.1. Objetivo geral

Investigar o efeito da idade precoce da menarca sobre a incidência de sibilância/asma nas meninas, dos 11 aos 18 anos, em uma corte de nascimento de 1993 na zona urbana do município de Pelotas.

5.2. Objetivos específicos

1-Avaliar a associação entre a menarca anterior aos11 anos e a incidência de sibilância/asma dos 11 aos 15 anos, dos 15 aos 18 anos e dos 11 aos 18 anos.

2-Avaliar a associação entre a menarca anterior aos11 anos e a gravidade de sibilância/asma dos 11 aos 15 anos, dos 15 aos 18 anos e dos 11 aos 18 anos.

6. Hipóteses

A incidência de sibilância/asma nas adolescentes dos 11 aos 15 anos, dos 15 aos 18 anos e dos 11 aos 18 anos está associada positivamente à menarca <11 anos.

A gravidade de sibilância/asma dos 11 aos 15 anos, dos 15 aos 18 anos e dos 11 aos 18 anos é maior em meninas com menarca anterior aos11 anos.

7. Metodologia

7.1. Delineamento

O delineamento deste estudo é de uma coorte longitudinal. Este delineamento permite investigar o efeito da idade precoce da menarca sobre a incidência de asma nas meninas da coorte de 1993. O fato de ser um estudo prospectivo nos permite avaliar a temporalidade da possível associação entre o desfecho e fatores de risco ou de proteção. Além disso, este delineamento com vários acompanhamentos ao longo do tempo também permitirá o controle para possíveis fatores de confusão, tais como a história familiar de asma, o nível socioeconômico, tabagismo materno na gestação, cor da pele e o IMC das adolescentes antes dos 11 anos, variáveis essas coletadas ao longo dos acompanhamentos.

7.2. Definição operacional da asma como desfecho

O instrumento de pesquisa escolhido para definição da variável asma foi o questionário, já validado, do estudo ISAAC (6). A operacionalização das variáveis será descrita abaixo. O desfecho principal do estudo será asma investigada pela presença de sibilância atual (nos últimos doze meses).

a) Asma

Definição: chiado no peito nos últimos doze meses

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

() Não () Sim

b) Número de crises de chiado

Definição: número de crises de chiado nos últimos 12 meses

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

(0) Nenhuma

(1) 1 a 3 crises

(2) 4 a 12 crises

(3) Mais de 12 crises

7.3. Definição operacional da idade da menarca como exposição

Idade precoce da menarca: Menarca que ocorre antes dos 11 anos.

Tu já menstruaste? () sim () não

Se tu já menstruaste: Com que idade tu menstruaste pela primeira vez? __ __ anos e __ __ meses.

7.4. Definição operacional das variáveis independentes

A definição operacional das variáveis independentes será realizada a partir das perguntas utilizadas nos instrumentos dos acompanhamentos da coorte de 1993.

Variáveis	Acompanhamentos	Tipo de variável	Operacionalização
Tabagismo materno na gestação	1993	Dicotômica	Fumo materno na gestação sim/não
Cor da pele	1993	Nominal	Autorreferida Branca, preta, parda e outras.
Nível socioeconômico	1993	Ordinal	Renda familiar em quintis
História familiar de asma	2004	Dicotômica	Pai e/ou mãe referiram ter asma sim/não
Estado nutricional das crianças e adolescentes	2004	Ordinal	Categorias conforme curva da OMS (Escore Z) normal/sobrepeso/obeso

7.5. População em estudo

A população em estudo será todas as meninas nascidas na zona urbana do município de Pelotas em 1993, RS, Brasil.

7.6. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

Participantes vivas de sexo feminino, aos 11, 15 e 18 anos de idade, pertencentes ao estudo de Coorte de 1993 da Cidade de Pelotas.

Critérios de exclusão

Participantes que tiveram sibilância antes dos 11 anos de idade para a análise da incidência de sibilância dos 11 aos 18 anos e dos 11 aos 15 anos.

Participantes que tiveram sibilância antes dos 15 anos de idade para a análise da incidência de sibilância dos 15 aos 18 anos.

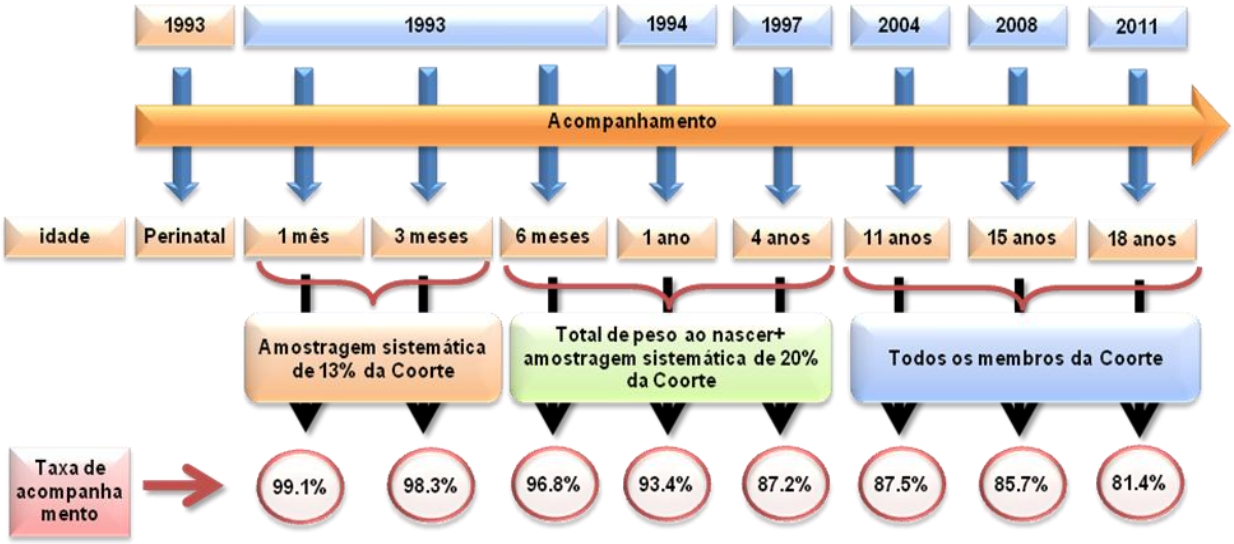
7.7. Acompanhamentos da coorte de nascidos vivos de Pelotas-RS, 1993

Todos os recém-nascidos do município de Pelotas entre 1° de janeiro a 31 de dezembro de 1993 foram considerados elegíveis para o estudo. Visitas foram realizadas as cinco maternidades durante esse período, recrutando 5.320 nascidos; desses, 55 foram óbitos fetais e houve 16 recusas. Sendo assim, o número de crianças que compuseram a coorte foi de 5249 crianças sendo 50,3% do sexo feminino (62). Após o estudo perinatal, vários acompanhamentos foram realizados ao logo do tempo. No acompanhamento de um a três meses, uma subamostra foi selecionada a través de uma amostragem sistemática, com 655 membros da amostra inicial.

Aos seis meses, um ano e quatro anos, foi adotada uma nova estratégia amostral acrescentando todos os recém-nascidos de baixo peso (<2500 g), em número de 510, ao total da coorte inicial e mais 20% da coorte inicial, totalizando 1460 crianças.

Aos 11, 15 e 18 anos todos os membros da coorte foram buscados, obtendo-se as seguintes taxas de acompanhamentos: 87.2%, 85.7% e 81.4% (Figura2).

Figura3. Resumo das visitas de acompanhamento da coorte de nascimento de Pelotas-RS, 1993.



7.8. Cálculo do poder estatístico

Tabela 3(a): Risco relativo e poder estatístico para a associação entre menarca precoce e asma (P=12,8%)

Número de mulheres aos 18 anos	1255
N -15%	1067
Proporção de não expostos	704
Proporção de expostos	363
N-20%	1004
Proporção de não expostos	663
Proporção de expostos	341
PNE/E	2:1
Prevalência geral de menarca precoce	28,0%
Prevalência de chiado aos 18 anos	12,8%
Risco relativo menarca/asma na literatura	2,2

P = prevalência de asma N= tamanho de amostra

Tabela 3(b): Amostras com perdas de menos de 15% (n=1067) e menos de 20% (n=1004), sequência para riscos de 2,2; 1,8; 1,5 e 1,2.

Cálculo do poder para N-15%							
N1	**N2**	**N2/N1**	**P1**	**P2**	**RR**	**A**	**Poder**
704	363	0,52	0,08	0,18	2,2	0,05	0,99
704	363	0,52	0,10	0,18	1,8	0,05	0,94
704	363	0,52	0,10	0,15	1,5	0,05	0,63
704	363	0,52	0,10	0,12	1,2	0,05	0,15
Cálculo do poder para N-20%							
N1	**N2**	**N2/N1**	**P1**	**P2**	**RR**	**A**	**Poder**
663	341	0,51	0,08	0,18	2,2	0,5	0,99
663	341	0,51	0,10	0,18	1,8	0,5	0,92
663	341	0,51	0,10	0,15	1,5	0,5	0,60
663	341	0,51	0,10	0,12	1,2	0,5	0,14

N2/N2: não exposto-expostos; P1: prevalência de asma nos não expostos; P2: prevalência de asma nos expostos; RR: risco relativo; α: nível de significância.

7.9. Plano de análise estatística

A análise dos dados será realizada no software statistic stata versão 12.1. Será realizada uma análise descritiva dos dados incluindo cálculo de proporções e intervalos de confiança de 95% para as variáveis categóricas. Análises bivariadas e multivariáveis serão realizadas para as associações do estudo utilizando teste de qui-quadrado. Será utilizado modelo de regressão logística para a associação entre a asma/sibilância (dos 15 aos 18 anos) e a menarca precoce (< 11 anos), ajustando para possíveis fatores de confusão (nível socioeconômico, tabagismo materno na gestação, historia familiar de asma, cor da pele e IMC das adolescentes).

7.10. Aspectos éticos

O estudo da coorte de 1993, Pelotas, RS, foi aprovado pela comissão de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido das mães das crianças desde a primeira avaliação desta coorte. Este projeto será submetido ao comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Pelotas.

8. Cronograma

	2013										2014												2015
	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J
Revisão bibliográfica																							
Elaboração do projeto																							
Trabalho de campo*																							
Análise dos dados																							
Redação do artigo																							
Defesa da dissertação																							

*O mestrando acompanhará o trabalho de campo do consórcio dos demais alunos do mestrado.

9. Referências:

1. Asthma GIf, National Heart L, Institute B. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.

2. Munoz-Lopez F. Bronchial hyperresponsiveness and asthma in the paediatric population. Allergologia et immunopathologia. 2013 Mar 12. PubMed PMID: 23490467. Epub 2013/03/16. Eng.

3. Herrera-Trujillo M, Barraza-Villarreal A, Lazcano-Ponce E, Hernández B, Sanín LH, Romieu I. Current wheezing, puberty, and obesity among Mexican adolescent females and young women. Journal of Asthma. 2005;42(8):705-9.

4. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. Allergol Immunopathol (Madr). 2008 Sep-Oct;36(5):280-90. PubMed PMID: 19080801. Epub 2008/12/17. eng.

5. Williams L. Increased Incidence of Asthma-Like Symptoms in Girls Who Become Overweight or Obese During the School Years. Pediatrics. 2002;110(Supplement 2):443-.

6. Asher M, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. European respiratory journal. 1995;8(3):483-91.

7. Bousquet J. Global initiative for asthma (GINA) and its objectives. Clinical and Experimental Allergy. 2000;30(6; SUPP/1):2-5.

8. Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The Lancet. 1998;351(9111):1225-32.

9. Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2000;105(2):S466-S72.

10. Pizzichini MMM. Definir asma para estudos epidemiológicos: essa meta pode ser alcançada. J Bras Pneumol. 2005;31(6).

11. Maia JGS, Marcopito LF, Amaral AN, Tavares BdF, Santos F. Prevalência de asma e sintomas asmáticos em escolares de 13 e 14 anos de idade. Rev. saude publica. 2004;38(2):292-9.

12. Sole D, Yamada E, Vana A, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren M, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunologia. 2001;11(2):123.

13. Macsali F, Svanes C, Bjørge L, Omenaas ER, Real FG. Respiratory health in women: from menarche to menopause. Expert review of respiratory medicine. 2012;6(2):187-202.

14. Al-Sahab B, Hamadeh MJ, Ardern CI, Tamim H. Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood. Am J Epidemiol. 2011 Jan 1;173(1):64-70. PubMed PMID: 21036953. Epub 2010/11/03. eng.

15. OMS CDE. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Ginebra: OMS. 1995.

16. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocrine reviews. 2003;24(5):668-93.

17. Fernandes JS, Fortunato D, Correia-Pinto J. Fisiologia do sistema reprodutor feminino. Universidade do Minho.

18. Al-Awadhi N, Al-Kandari N, Al-Hasan T, Almurjan D, Ali S, Al-Taiar A. Age at menarche and its relationship to body mass index among adolescent girls in Kuwait. BMC Public Health. 2013;13:29. PubMed PMID: 23311596. Pubmed Central PMCID: PMC3552970. Epub 2013/01/15. eng.

19. De Stavola B, Dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy R, Kuh D, Wadsworth M. Childhood growth and breast cancer. American journal of epidemiology. 2004;159(7):671-82.

20. Subcomisiones C. de Pediatria SA. Trastornos del ciclo menstrual en la adolescencia. Arch Argent Pediatr. 2010;108(4):363-9.

21. Klein KO. Precocious puberty: Who has it? Who should be treated? Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999;84(2):411-4.

22. Allsworth JE, Weitzen S, Boardman LA. Early age at menarche and allostatic load: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Annals of epidemiology. 2005;15(6):438-44.

23. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2004;15(10):472-8.

24. Kac G, Velásquez-Meléndez G, Valente JG. Menarca, gravidez precoce e obesidade em mulheres brasileiras selecionadas em um Centro de Saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
Menarche, early pregnancy, and obesity in selected Brazilian women from a health care center in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. 2003:S111-S8. pt.

25. Umlawska W, Krzyzanowska M. [Puberty in certain chronic illness]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2009;15(3):216-8. PubMed PMID: 20384185. Epub 2009/01/01. Przebieg dojrzewania plciowego w wybranych schorzeniach przewleklych. pol.

26. Macsali F, Real FG, Plana E, Sunyer J, Anto J, Dratva J, et al. Early age at menarche, lung function, and adult asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;183(1):8-14.

27. Narita S-i, Goldblum RM, Watson CS, Brooks EG, Estes DM, Curran EM, et al. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. Environmental health perspectives. 2007;115(1):48.

28. Forbes L. Asthma and atopy: endocrine or metabolic conditions? Thorax. 2005;60(10):793-4.

29. Bonds RS, Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2013;13(1):92.

30. Balzano G, Fuschillo S, Melillo G, Bonini S. Asthma and sex hormones. Allergy. 2001;56(1):13-20.

31. Kryštofová J, Jeseňák M, Bánovčin P. Bronchial asthma and obesity in childhood. Acta Medica (Hradec Kralove). 2011;54(3):102-6.

32. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Paradoxical down-regulation and desensitization of β2-adrenoceptors by exogenous progesterone in female asthmatics. CHEST Journal. 1997;111(4):847-51.

33. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004;59(5):469-78.

34. Braman SS. The global burden of asthma. CHEST Journal. 2006;130(1_suppl):4S-12S.

35. Cooper P, Rodrigues L, Cruz A, Barreto M. Asthma in Latin America: a public heath challenge and research opportunity. Allergy. 2009;64(1):5-17.

36. [IV Brazilian Guidelines for the management of asthma]. J Bras Pneumol. 2006;32 Suppl 7:S447-74. PubMed PMID: 17420905. Epub 2007/04/11. IV Diretizes Brasileiras para o manejo da asma. por.

37. Wehrmeister FC, Menezes AMB, Cascaes AM, Martínez-Mesa J, Barros AJ. Time trend of asthma in children and adolescents in Brazil, 1998-2008. Revista de saude publica. 2012;46(2):242-50.

38. Santo AH. Asthma-related mortality, Brazil, 2000: a study using multiple causes of death. Cadernos de Saúde Pública. 2006;22(1):41-52.

39. Chatkin G, Chatkin JM, Fritscher CC, Cavalet-Blanco D, Bittencourt HR, Sears MR. Asthma mortality in southern Brazil: is there a changing trend? Journal of Asthma. 2007;44(2):133-6.

40. Lotufo PA, Bensenor IM. Temporal Trends of Asthma Mortality Rates in Brazil from 1980 to 2010. Journal of Asthma. 2012;49(8):779-84.

41. Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim YT, Kim SH, et al. Age at menarche in a Korean population: secular trends and influencing factors. European journal of pediatrics. 2010;169(1):89-94.

42. Clavel-Chapelon F. Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. Human Reproduction. 2002;17(1):228-32.

43. Duarte MdFdS. Physical maturation: a review with special reference to Brazilian children. Cadernos de Saúde Pública. 1993;9:S71-S84.

44. Horta RL, Santos I. Idade da menarca em Pelotas: estudo-piloto; Age at menarche in Pelotas: a simple study. Rev AMRIGS. 1991;35(2):83-7.

45. Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. J Allergy Clin Immunol. 2006 May;117(5):1001-7. PubMed PMID: 16675325. Epub 2006/05/06. eng.

46. Fida NG. Association of age at menarche and menstrual characteristics with adult onset asthma among reproductive age women 2012.

47. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Feb 15;171(4):334-9. PubMed PMID: 15557134. Epub 2004/11/24. eng.

48. Galobardes B, Patel S, Henderson J, Jeffreys M, Smith GD. The Association Between Irregular Menstruations and Acne With Asthma and Atopy Phenotypes. American journal of epidemiology. 2012;176(8):733-7.

49. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Giles GG, Jenkins MA, Abramson MJ, et al. Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25-yr prospective study. European Respiratory Journal. 2007;29(4):668-75.

50. Siroux V, Oryszczyn M-P, Varraso R, Le Moual N, Bousquet J, Charpin D, et al. Environmental factors for asthma severity and allergy: results from the EGEA study. 2009.

51. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. The New England journal of medicine. 1982;306(17):1033.

52. Xu B, Järvelin M-R, Hartikainen A-L, Pekkanen J. Maternal age at menarche and atopy among offspring at the age of 31 years. Thorax. 2000;55(8):691-3.

53. Wojtyla A, Wojtyla-Buciora P, Marcinkowski JT. Age at menarche in girls and the Developmental Origin of Health and Diseases. Ann Agric Environ Med. 2012;19(4):883-7. PubMed PMID: 23311822. Epub 2013/01/15. eng.

54. Villares JM, Serra JD. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo:¿ Algo más que una hipótesis. Acta Pediatr Esp. 2001;59(10):573-81.

55. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. TRENDS in Endocrinology & Metabolism. 2002;13(9):364-8.

56. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. Allergy. 2008;63(1):47-57.

57. Andiappan AK, Parate PN, Anantharaman R, Suri BK, Wang de Y, Chew FT. Genetic variation in BDNF is associated with allergic asthma and allergic rhinitis in an ethnic Chinese population in Singapore. Cytokine. 2011 Nov;56(2):218-23. PubMed PMID: 21723144. Epub 2011/07/05. eng.

58. Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. Pediatrics. 2001;107(4):e59-e.

59. Laitinen J, Power C, Järvelin M-R. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. The American journal of clinical nutrition. 2001;74(3):287-94.

60. Teldeschi A, Sant'Anna C, Aires V. Prevalência de sintomas respiratórios e condições clínicas associadas à asma em escolares de 6 a 14 anos no Rio de Janeiro. Rev Assoc Med Bras. 2002;48(1):54-9.

61. Windham GC, Bottomley C, Birner C, Fenster L. Age at menarche in relation to maternal use of tobacco, alcohol, coffee, and tea during pregnancy. Am J Epidemiol. 2004 May 1;159(9):862-71. PubMed PMID: 15105179. Epub 2004/04/24. eng.

62. Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. Int J Epidemiol. 2008 Aug;37(4):704-9. PubMed PMID: 17846051. Epub 2007/09/12. eng.

63. http://www.pelotas.com.br/cidade_dados/pelotas_htm. 2014.

64. Dubowitz L, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. The Journal of pediatrics. 1970;77(1):1-10.

65. Gonçalves H, Assunção MC, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG, et al. Cohort Profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up visits in adolescence. International journal of epidemiology. 2014:dyu077.

II- Relatório do trabalho de campo da coorte de 1993, desde a etapa perinatal até os 18 anos de idade.

Estudo da coorte de nascidos vivos de Pelotas, 1993.

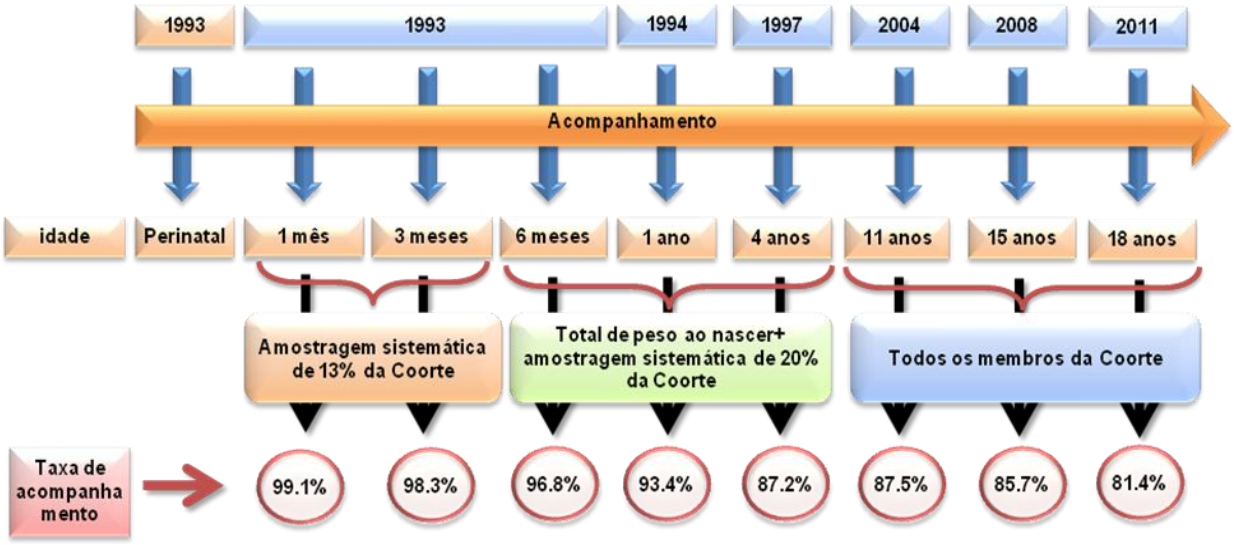
Todas as crianças nascidas em 1993 em Pelotas, de mães residentes na cidade, foram consideradas elegíveis para participarem de um estudo longitudinal, com o propósito de avaliar alguns aspectos da saúde dos participantes. Entre 1º de janeiro a 31 de dezembro de 1993, visitas diárias foram realizadas às cinco maternidades de Pelotas, onde as mães responderam a um questionário padronizado, contendo informações demográficas, socioeconômicas, comportamentais, reprodutivas, sobre assistência médica e morbidades na família. Ainda foram coletadas informações sobre o recém- nascido.

Foi constituída uma equipe multidisciplinar de aproximadamente 60 pessoas integrada por epidemiologistas, médicos, nutricionistas, estatísticos, antropólogos, pessoal administrativo e estudantes. Naquele ano, ocorreram 5304 nascimentos, dos quais 55 foram óbitos fetais. Além disso, 16 mães recusaram participar do estudo, sendo obtidas informações de 5249 nascidos vivos que compuseram a amostra perinatal do estudo. Foram selecionadas subamostras de crianças desta coorte para serem visitadas com um mês, aos três e seis meses, aos quatro, seis e nove anos de idade. Aos 11, 15 e 18 anos, foram procurados todos os membros da coorte para serem avaliados.

O estudo da coorte de 1993 recebeu financiamento da Comunidade Econômica Europeia, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Programa Nacional para Centros de Excelência, Conselho Nacional de Pesquisa, Ministério da Saúde do Brasil, Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Cientifico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação Wellcome Trust.

O esquema de delineamento do estudo da coorte de 1993 em Pelotas-RS é apresentado na Figura 1 abaixo.

Figura1: Esquema de delineamento da coorte de 1993 até os 18 anos



1. **Pelotas, RS**

Fundada em 1812, o município de Pelotas pertence ao Estado de Rio Grande do Sul (RS). Com mais de 300 mil habitantes, é a terceira cidade mais populosa do RS. Localiza-se a 250 km de Porto Alegre, capital do Estado, e está cercada por cinco estradas federais que dão acesso a municípios de países vizinhos tais como Uruguai e Argentina. Pelotas conta com uma área de 1921,80 km², uma altitude média de 7 metros acima do nível do mar e um clima subtropical úmido. Tem uma densidade demográfica de 196,18 habitantes por km² e está dividida em sete regiões administrativas urbanas (bairros) e nove rurais (distritos). Dados da Secretaria de Desenvolvimento Econômico (2002) estimaram que mais de 92% da população total reside na zona urbana (63).

Pelotas conta com praias banhadas pelas águas da lagoa dos patos, mantém um riquíssimo patrimônio arquitetônico histórico-cultural e preserva fortes traços de sua colonização Europeia refletidos na sua gastronomia. Cerca de 96% da população é alfabetizada e, o município conta com mais de 100 escolas de ensino fundamental e médio, 1 biblioteca pública, 3 teatros, 23 museus, 2 jornais de circulação diária, 3 emissoras de televisão, 1 aeroporto. Pelotas é considerada também uma cidade universitária por manter

milhares de estudantes (nacionais e internacionais) vinculados a instituições de ensino superior, à Universidade Federal de Pelotas e outras entidades privadas.

2. Acompanhamento perinatal

Visitas foram realizadas às cinco maternidades da cidade com equipe multidisciplinar, previamente treinada nas técnicas de entrevistas e de mensuração. Foi utilizado um questionário padronizado e testado em um estudo piloto. Cada entrevistadora recebeu o manual de instruções, contendo informações necessárias sobre a forma de se apresentarem, instruções gerais e específicas sobre as questões da entrevista, definições importantes e recomendações a serem seguidas caso houvesse dúvidas. O questionário foi aplicado à mãe do recém-nascido.

Foram obtidas medidas antropométricas das crianças, nas primeiras 24 horas do nascimento. Os recém-nascidos foram pesados sem roupas, com uso de balanças pediátricas de mesa, com precisão de 10 g, sendo aferidas semanalmente com pesos-padrão. Foram utilizados infantômetros ARTHAG®, com precisão de um Milímetro, para medir o comprimento ao nascer dos recém-nascidos. Foi utilizada fita métrica inelástica para a mensuração do perímetro cefálico, com leitura padronizada na linha da região frontal do recém-nascido, colocando a fita ao nível da protuberância occipital externa e passando sob o pavilhão auricular. A idade gestacional foi avaliada nas primeiras 24 horas pós-parto. O método de Dubowitz foi utilizado para a pontuação dos critérios somáticos e neurológicos (64). Foi escolhida uma amostra aleatória de 5% dos recém-nascidos por dois pediatras para realizar controle de qualidade da entrevista e do cálculo da idade gestacional. A concordância foi avaliada através do índice Kappa, obtendo-se valor de 0,71, indicando boa concordância.

3. Acompanhamentos de um e três meses

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

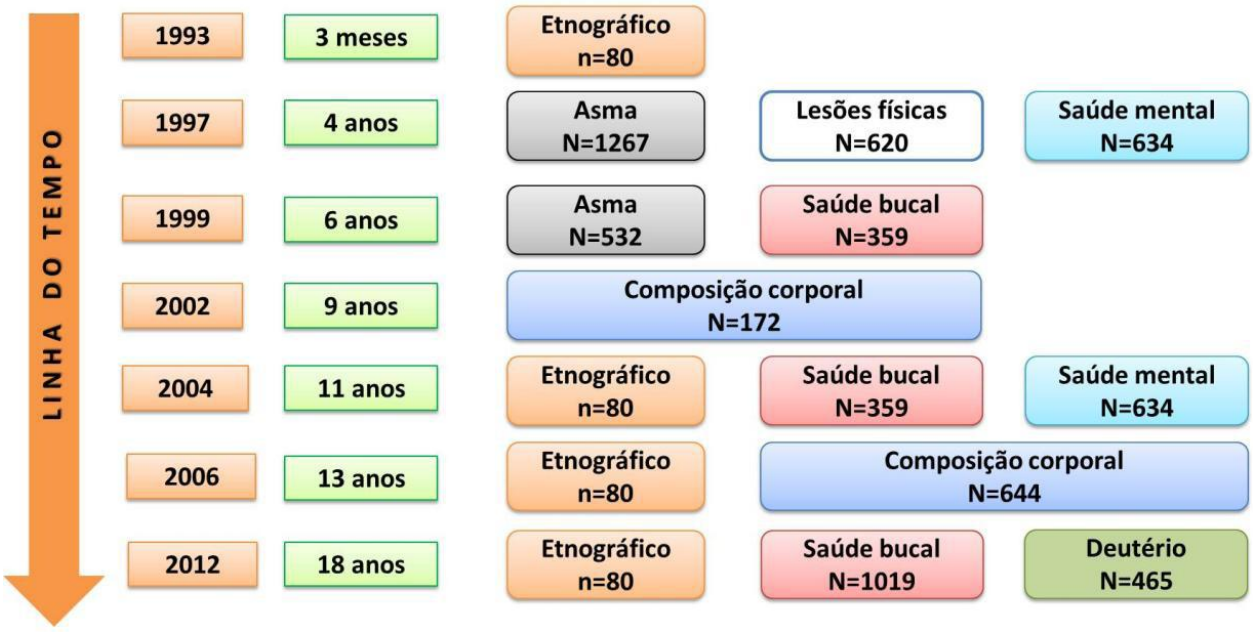
4. Acompanhamentos dos seis meses, um ano (1994) e quatro anos (1997)

Nesses três acompanhamentos, foi realizada uma nova estratégia amostral, acrescentando todos os 510 nascidos com baixo peso (<2500 g) a uma amostra aleatória de 20% das crianças da coorte inicial com peso acima de 2500 g. A amostra final obtida foi de 1460 crianças. Para a localização dos domicílios, foram utilizadas as mesmas informações coletadas no estudo perinatal e, uma equipe multidisciplinar de entrevistadores (médicos, nutricionistas, enfermeiros entre outros) foi treinada em técnicas de entrevista e antropométrica para a coleta dos dados.

5. Acompanhamento dos seis (1999) e dos nove anos (2002)

Em 1999, foi realizado outro acompanhamento com o objetivo de avaliar a saúde pulmonar e bucal das crianças. Um total de 532 crianças foi submetido à espirometria e testes cutâneos e, 359 realizaram exame de saúde bucal (Figura2). Também foi aplicado um questionário padronizado aos pais das crianças ou seus responsáveis. Em 2002, aos nove anos de idade, 172 crianças da coorte original foram visitadas para a realização de exames de composição corporal.

Figura2: Subestudos da coorte de nascimentos de 1993



6. Acompanhamento dos 11 anos (2004)

Entre julho de 2004 e março de 2005, realizou-se uma nova visita com objetivo de encontrar os 5249 membros da coorte inicial. Para alcançar esta meta, diversas estratégias foram utilizadas visando reduzir as perdas de acompanhamento, tais como: censo escolar, preenchimento de folder, censo da cidade de Pelotas, atualização de banco de dados dos acompanhamentos anteriores, registros hospitalares, rede social, central de vagas, cadastro do Sistema Único de Saúde (SUS), lista telefônica (internet e imprensa), acompanhamento de mortalidade, entre outras. As principais informações coletadas foram: condições socioeconômicas da família, composição familiar, tabagismo e consumo de álcool dos pais, idade e estado civil da mãe, história reprodutiva, morbidade, atividade física e trabalho da mãe; cor da pele da adolescente, medidas antropométricas, desempenho escolar, consumo alimentar, morbidade, utilização de serviços de saúde, fumo e uso de drogas, desenvolvimento neurológico da adolescente, entre outras.

Das 5249 crianças nascidas vivas em 1993, identificou-se que 141 (2,7%) morreram entre o pós-parto e os 11 anos. Dentre as 5108 restantes, 4453 (84,8%) foram entrevistadas, as quais, se somadas aos óbitos, representaram um percentual de acompanhamento de 87,5%.

7. Acompanhamento dos 15 anos (2008)

Em 2008, quando os participantes da coorte de 1993 tinham 15 anos, foi realizado um novo acompanhamento. Ampliando os objetivos e qualificando os métodos de pesquisa, foram acrescentadas, em comparação aos acompanhamentos anteriores, informações sobre comportamento sexual e reprodutivo, coleta de material biológico para as analises genéticas (sangue e saliva) e função pulmonar. Através do questionário de capacidades e dificuldades (Strenght and Difficulties Questionaire) foi avaliada a saúde mental dos adolescentes.

Para localizar os participantes, foram utilizadas as seguintes estratégias: atualização do banco de dados do acompanhamento de 2004-2005, busca através de registros da “Bolsa Família”, internet (procurando nomes e sobrenomes dos familiares dos adolescentes), acompanhamento de mortalidade e divulgação na imprensa.

Assim, dos 5249 participantes da coorte original, 148 foram detectados como óbitos até o mês de dezembro de 2008. Um total de 4349 dos participantes foi entrevistado, o qual, se somado aos óbitos, representaram um percentual de acompanhamento de 85,7%.

8. Acompanhamento dos 18 anos (2011-2012)

No ano de 2011, quando os adolescentes completaram 18 anos, foi realizado outro acompanhamento da coorte de 1993. Foram coletadas informações relacionadas à família e moradia, renda familiar, escolaridade familiar, desempenho escolar do participante, estado de felicidade, religião, uso de computador e de videogames, estado civil, alimentação, tabagismo e consumo de álcool, trabalho, acidente, posse de carros, gravidez, utilização de anticonceptivo, morbidade e uso de medicamentos, consultas medicas, atividade física,

qualidade de vida, saúde bucal, saúde mental, entre outras. O questionário "International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)" foi utilizado para avaliar a presença de sibilância nos adolescentes da coorte nos três acompanhamentos aos 11, 15 e aos 18 anos (ANEXO 1, 2 e 3). Diversas estratégias foram utilizadas com o objetivo de localizar os membros da coorte, dentre estas: atualização do banco de dados de endereços dos 15 anos (2008), exame médico obrigatório no quartel (11 de julho a 19 de agosto de 2010), entrega de folders para as meninas nos seus endereços e Alistamento Militar (Tabelas 1, 2 e 3).

Dos 5249 participantes da coorte inicial, 163 foram detectados como óbitos até abril de 2012. Dentre os 5086 restantes, 4526 foram localizados durante o acompanhamento aos 18 anos, sendo que destes 127 (2,3%) recusaram-se a participar do estudo e 110 (2%) foram considerados como perdas. Um total de 4106 participantes foi entrevistado e 3991 realizaram no mínimo um exame corporal. Optou-se por considerar no acompanhamento aqueles indivíduos que completaram as entrevistas, os quais somados aos óbitos representaram um percentual de 81,3% de acompanhados (65).

Tabela1: Busca dos adolescentes da coorte de 1993 no alistamento militar (AM). N=2.606

TOTAIS	**N**	**%**
Total encontrado no AM de Pelotas	1801	69%
Total encontrado no banco nacional de alistamento (BNA)	234	9%
Total encontrado	2035	78%
Total não encontrado	571	22%

Tabela2: Busca por jovens alistados fora da cidade de Pelotas através do banco nacional de alistamento (BNA). N=234

Estado	N	%
Rio Grande do Sul	198	85%
Santa Catarina	21	9%
Paraná	06	3%
São Paulo	05	2%
Rio de Janeiro	03	1%
Paraíba	01	0%

Tabela3: Busca por alistados nas outras cidades do Rio Grande do Sul. N=198

Cidade	N	%
Capão de leão	62	31%
Porto Alegre	17	9%
Caxias do Sul	10	5%
Cristal	05	3%
Outras cidades	104	52%

III- ARTIGO*

IDADE DA MENARCA E SIBILÂNCIA

NA COORTE DE NASCIDOS VIVOS EM PELOTAS, 1993.

*Este artigo será submetido em inglês a uma revista internacional “The Journal of Adolescent Health”.

IDADE DA MENARCA E SIBILÂNCIA NA COORTE DE NASCIDOS VIVOS EM PELOTAS, 1993.

TÍTULO EM INGLÊS:

EARLY AGE AT MENARCHE AND WHEEZING IN ADOLESCENCE. THE 1993 PELOTAS (BRAZIL) BIRTH COHORT STUDY.

GARY JOSEPH[1]
ANA MARIA B. MENEZES[1]
FERNANDO C. WEHRMEISTER[1]
1. Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Pelotas, RS, Brasil.

Endereço para correspondência:
Gary Joseph
e-mail: garyj2010@hotmail.fr
Endereço: Rua Marechal Deodoro 1160, 3º piso.
CEP: 96020-220
Pelotas, RS, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar o efeito da idade da menarca anterior aos 11 anos sobre a incidência de chiado/asma nas meninas dos 11 aos 18 anos, em uma coorte de nascimento de 1993, na zona urbana do município de Pelotas.

Métodos: A amostra foi composta por 1350 meninas pertencentes à coorte, acompanhadas até os 18 anos de idade. Chiado no peito foi avaliado através da pergunta "tiveste chiado no peito alguma vez na vida" do questionário "International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)". Para considerar-se idade precoce da menarca a mesma devia ter ocorrido antes dos 11 anos de idade. A incidência cumulativa de chiado no peito foi calculada excluindo da análise todas as meninas que tiveram chiado antes dos 11 anos de idade. O teste de qui-quadrado de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre chiado no peito na vida e as variáveis independentes. Modelos de regressão de Poisson com variância robusta foram utilizados para estimar as razões de incidência cumulativa.

Resultados: A média de idade da menarca para as meninas da coorte foi de 12 anos (IC95%: 11,1-12,1). A prevalência de menarca < 11 anos foi 11% (IC95%: 9,7-12,3). A incidência cumulativa de chiado no peito (dos 11 aos 18 anos) foi de 33,5% (IC95%: 30,9-36,0). Na análise bruta, a razão de incidência cumulativa para chiado no peito em meninas com menarca anterior aos11 anos foi de 1,19 (IC95%: 0,96-1,48). Após ajuste para variáveis precoces e contemporâneas, não se observou diferença estatisticamente significante nessa medida de efeito (RIC: 1,18; IC95%: 0,93-1,49).

Conclusão: Menarca anterior aos 11 anos de idade não está associada ao risco de desenvolver chiado no peito durante a adolescência.

Palavras-chave: Sibilância, asma, menarca, adolescente, estudo de coorte, Pelotas.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of menarche before 11 years of age on the incidence of wheezing/asthma in girls 11 to 18 years of age.

Methods: The study sample comprised 1,350 girls from a birth cohort that started in 1993 in the urban area of the city of Pelotas, southern Brazil; this cohort was followed until 18 years of age. We assessed wheezing by the question, "Have you ever had wheezing in the chest at any time in the past?", from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire. Early menarche was defined as occurring before 11 years of age. We estimated the cumulative incidence of wheezing excluding from the analysis all those participants who reported wheezing before age of 11 years. We performed the chi-square test to assess the association between ever wheezing and independent variables. Poisson regression models with robust variance were used to estimate cumulative incidence ratios.

Results: The average age at menarche in the cohort girls was 12 years (95% CI: 11.1–12.1). The prevalence of early menarche before 11 years of age was 11% (95% CI: 9.7–12.3). The cumulative incidence of wheezing from 11 to 18 years of age was 33.5% (95% CI: 30.9–36.0). The crude association between ever wheezing in adolescence and early menarche before age 11 was 1.19 (95% CI: 0.96–1.48). After adjusting for early childhood and contemporaneous variables, no significant association for early menarche before 11 years of age and wheezing during adolescence was found (CIR: 1.18; CI95%: 0.93-1.49).

Conclusion: Early menarche before 11 years of age is not associated with an increased risk of wheezing during adolescence.

Keywords: Wheezing, asthma, menarche, adolescents, cohort study, Pelotas.

Introdução

Asma é a doença crônica mais comum na infância e adolescência com grande impacto sobre a qualidade de vida e aumento da demanda do sistema de saúde(1, 2). Manifesta-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância (ou chiado), dispneia, tosse seca, desconforto torácico ou aperto no peito, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã (3). É considerada uma doença potencialmente grave se não for tratada adequadamente (3, 4), sendo sua fisiopatologia multifatorial, ou seja, fatores ambientais, socioculturais, étnicos e genéticos estão envolvidos na patogênese desta doença (2, 5).

A asma acomete cerca de 300 milhões de indivíduos no mundo, sendo responsável por mais de 250.000 óbitos (1, 6). Cerca de 1/3 das pessoas com asma tem idade inferior a 18 anos (6). Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) têm mostrado que na Europa Ocidental, a incidência de asma dobrou na última década (7).

No Brasil, a asma também se constitui em um importante problema de saúde pública, sendo a quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (2,3% do total) e a terceira causa entre crianças e adultos jovens (8). Dados da PNAD, em 2012, mostraram aumento do percentual anual da asma em crianças e adolescentes em diversas regiões do país (9).

Diversas teorias têm sido apontadas para explicar esse aumento na incidência e na prevalência de chiado/asma nas crianças e adolescentes, mas não há um consenso para tal fenômeno (10, 11). A falta de um método considerado como padrão-ouro para diagnóstico de asma dificulta a comparação entre os diversos estudos realizados e o entendimento do aumento da prevalência desta doença (10, 12). Frente a essas dificuldades, o termo “chiado no peito ou sibilância” avaliado através do instrumento “International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)” tem sido utilizado, em vários estudos epidemiológicos, como um “p*roxy*” para a doença “asma” nas crianças e adolescentes (2, 13, 14). No presente estudo, os termos “chiado no peito” e “sibilância” são utilizados como sinônimos.

Entre os diversos fatores associados ao desenvolvimento de asma/chiado na literatura científica, em adolescentes do sexo feminino, encontra-se a idade da menarca(13, 15). A menarca (início da menstruação) geralmente ocorre dois a três anos após o início da puberdade nas meninas, com média de idade aos 11-13 anos (16). Segundo alguns autores, quando a menarca ocorre antes dos 11 anos denomina-se menarca prematura (13, 17), apesar de não haver um consenso sobre este ponto de corte (18-20).

Nos últimos 100 anos, a média da idade da menarca diminuiu de 16-17 anos para menos de 13 anos(21-23). Estudos realizados entre 1920 a 1985, na Coreia do Sul, mostraram que, entre 1920 e 1925, a média de idade da menarca era de 16,9 anos, e entre 1980 e 1985 diminuiu para 13,8 anos (21). No Brasil,

dados da OMS (1995) apontam para uma média de idade da menarca de 12,2 anos nas adolescentes com melhor nível socioeconômico e, de 12,8 para as mais pobres na cidade de São Paulo, no ano de 1978 (24). Estudo realizado por Martínez et al., em 2010, no Brasil, mostrou que a média da idade da menarca foi de 12,4 anos (25).

As razões para a diminuição na idade da menarca são multifatoriais e envolvem uma gama de influências genéticas e ambientais (20, 21, 23). Segundo alguns pesquisadores, o declínio na média da idade da menarca poderia estar relacionado ao aumento da doença "chiado/asma" nas meninas durante a adolescência(15, 18, 19).

Frente aos dados da literatura mostrando a diminuição na média da idade da menarca e aumento da incidência de asma em alguns países, decidiu-se utilizar a coorte de nascimento de 1993, da cidade de Pelotas, para investigar este tema.

Metodologia

A coorte de 1993 de Pelotas incluiu crianças nascidas entre 1° de janeiro e 31 de dezembro nas cinco maternidades do município, e cujas mães residiam na zona urbana da cidade no momento do parto. Dos 5265 recém-nascidos elegíveis, 16 foram considerados perdas ou recusas, sendo obtidas informações para 5249 nascidos vivos que compuseram a amostra inicial do estudo. Maiores detalhes sobre a metodologia da coorte de nascimento de 1993 podem ser consultados em publicações prévias(26, 27).

Durante o acompanhamento perinatal, visitas diárias foram realizadas às cinco maternidades de Pelotas, onde as mães responderam a um questionário padronizado contendo informações demográficas, socioeconômicas, comportamentais, reprodutivas, de assistência médica e de morbidades na família.

Outros acompanhamentos foram realizados quando os membros da coorte tinham aproximadamente 11, 15 e 18 anos, tendo sido localizados 87,5%, 85,7% e 81,3%, respectivamente, dos membros da coorte inicial. Nestes acompanhamentos, foram coletadas informações referentes a condições socioeconômicas, comportamentais e de morbidade da família, do estado nutricional, tabagismo, atividade física, puberdade, morbidades dos adolescentes entre outras variáveis. Aos 11 e 15 anos, entrevistas domiciliares foram realizadas. Aos 18 anos, os adolescentes foram convidados a realizar vários exames e questionários em um prédio próprio para a pesquisa.

O desfecho deste estudo “chiado no peito na vida” foi analisado nos três acompanhamentos com base na questão do instrumento “*International Study for Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC)”: Alguma vez na vida a<NOME> já teve chiado no peito?, com possibilidade de resposta sim e não. A variável “chiado cumulativo” foi utilizada para gerar a nova variável “incidência cumulativa de chiado durante a adolescência”, baseada na resposta afirmativa quanto à presença de chiado no peito nos acompanhamentos aos 15 e 18 anos. Incidência de chiado no peito na vida foi analisada de forma dicotômica (sim/não). Informações sobre chiado no peito na vida aos 11 anos foram relatadas pela mãe das adolescentes, e aos 15 e 18 anos, pela própria adolescente (Anexos1, 2 e 3).

Para avaliar a associação entre a incidência de chiado no peito na vida das adolescentes e a idade da menarca foram excluídas do estudo todas as meninas que apresentaram chiado antes dos 11 anos de idade.

Idade da menarca foi analisada com base nas informações coletadas durante os acompanhamentos aos 11, 15 e aos 18 anos através das seguintes perguntas: “Tu já menstruaste?”, com opção dicotômica de resposta (sim/não); e ”Se tu já menstruaste: Com que idade tu menstruaste pela primeira vez?”, coletando a informação como anos e meses que a adolescente tinha quando houve a menarca. A variável idade da menarca coletada nos três acompanhamentos (2004, 2008 e 2011) foi utilizada para gerar a variável “idade da menarca

contínua" até os 18 anos de idade. A seguir, foi dicotomizada em < ou >=11 anos. As informações sobre menarca foram relatadas pela mãe aos 11 anos e aos 15 e 18 anos, pela adolescente.

Foram considerados como possíveis fatores de confusão para a associação entre a menarca anterior aos 11 anos e chiado no peito na vida as variáveis coletadas durante os acompanhamentos: a) perinatal: tabagismo materno na gravidez (sim/não); peso ao nascer (<2500g, >=2500g), b) visita de 2004: história familiar de alergia/asma ou bronquite (sim/não); renda familiar categorizada em quintis (primeiro quintil sendo para os mais pobres); cor da pele da adolescente categorizada em três categorias relatada pela adolescente (branca, preta, outra); estado nutricional da adolescente (escore z de IMC para idade) definido conforme as curvas de crescimento publicadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (28); tabagismo da adolescente avaliada a través da seguinte pergunta "Alguma vez você experimentou fumar cigarros, mesmo uma ou duas fumadas?", com opção de resposta sim ou não; atividade física em quartis considerando como menos ativas aquelas adolescentes que pertencem ao primeiro quartil e, c) visita de 2008: estágios de Tanner (cinco estágios conforme o desenvolvimento de pelos pubianos).

Para verificar um possível viés de seleção, foi realizada análise comparativa entre a amostra das adolescentes incluídas no estudo aos 11 anos em relação à coorte original conforme algumas variáveis perinatais e renda familiar coletada no acompanhamento de 2004, comparando as proporções através do teste qui-quadrado. Para a comparação foram utilizadas as variáveis: tabagismo materno na gravidez, idade gestacional conforme o método de Dubowitz (29), paridade e tipo de parto da mãe, índice de massa corporal (IMC) da mãe no início da gestação conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) (30), história familiar de alergia, asma ou bronquite, renda familiar e peso ao nascer das adolescentes.

Análises descritivas de todas as variáveis independentes foram realizadas. A associação destas com incidência de chiado dos 11 aos 18 anos foi avaliada através do teste qui-quadrado de Pearson. Modelos de regressão de Poisson com variância robusta foram utilizados para estimar as razões de incidência cumulativa (RIC), brutos e ajustados, de acordo com a variável de menarca antes dos 11 anos. Para as análises ajustadas, foram considerados dois modelos. O modelo 1 foi ajustado para renda familiar, história familiar de alergia, fumo materno na gravidez, peso ao nascer e cor da pele da adolescente. O modelo 2 foi ajustado para o modelo 1 adicionando estado nutricional, atividade física, tabagismo e estágio de Tanner. Com um tamanho de amostra de 1004 pessoas, considerando um nível de significância de 5%, o poder estatistico foi de 92%. As análises foram realizadas com o software "Statistic Stata" versão 12.1.

O Estudo da coorte de nascimentos de 1993 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas. Durante todos os acompanhamentos, os participantes (mães e adolescentes) assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

Do total de 2609 recém-nascidos do sexo feminino da coorte inicial, 2235 foram entrevistadas aos 11 anos de idade. Destas, 1350 foram consideradas elegíveis para participar do estudo, ou seja, não apresentaram chiado nenhuma vez na vida até esta idade. A incidência cumulativa de chiado no peito dos 11 aos 18 anos foi de 33,5% (IC95%: 30,9-36,0) (Figura1). Do total de meninas elegíveis para o estudo, não foram obtidas informações sobre a idade da menarca para 3,4%. A média de idade da menarca para as meninas da coorte foi de 12 anos (IC95%: 11,1-12,1). A prevalência de menarca anterior aos 11 anos foi de 11% (IC95%: 9,7-12,3).

A Tabela 1 apresenta a descrição geral da amostra e a incidência cumulativa de chiado dos 11 aos 18 anos conforme as principais variáveis de exposição do estudo, ou seja, menarca < 11 anos. A maioria das adolescentes referia cor da pele branca (66,3%) e cerca da metade tiveram história familiar de alergia, asma ou bronquite. Aproximadamente um terço das mães das meninas fumou durante a gravidez. Cerca de 3,5% das meninas fumaram até os 11 anos de idade e, apenas 3% foram categorizadas no primeiro estágio de Tanner avaliado aos 15 anos. A incidência cumulativa de chiado em meninas com menarca anterior aos 11 anos foi de 40,3%.

A Tabela 2 apresenta a análise comparativa da amostra em relação à coorte original. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis da amostra quando comparadas a coorte original, exceto para a variável história família de alergia, asma ou bronquite (p=0,002).

Na Figura 2, observa-se uma razão de incidência cumulativa (RIC) para incidência de chiado no peito e menarca anterior aos11 anos de 1,19 (IC95%: 0,96-1,48). Após ajuste para variáveis de confusão precoces e contemporâneas, não se observou diferença estatisticamente significativa na medida de efeito (RIC: 1,18; IC95%: 0,93-1,49) (Figura 2).

Discussão

O presente estudo analisou a relação entre a idade da menarca e a incidência de chiado no peito na vida dos 11 aos 18 anos nas adolescentes do sexo feminino da coorte de nascimentos de 1993, cidade de Pelotas, mostrando ausência de associação entre a menarca antes dos 11 anos e a incidência de chiado durante a adolescência, tanto na análise bruta como na ajustada para fatores de confusão.

Além de serem poucos os estudos na literatura avaliando a relação entre a idade da menarca e incidência de chiado, os pontos de corte para a definição da idade da menarca diferem entre os artigos (13, 15, 17-19, 31).

Burgess et al., em um estudo de coorte na Austrália, demonstraram que a idade da menarca (<11 anos) não esteve associada com o aparecimento de asma na adolescência (OR: 0,99; IC95%: 0,73-1,33) ou na vida adulta (OR:0,96; IC95%: 0,70-1,30) (31). Outro estudo de coorte conduzido por Galobardes et al., no Reino Unido, demonstrou que mulheres com menarca depois dos 12 anos tiveram maior risco para desenvolver asma atópica (RR: 1,37; IC95%: 1,03-1,81) (32).

Porém, outros estudos mostraram resultados diferentes (13, 17, 19). Herrera et al., no México, mostraram uma associação significativa entre a menarca ≤ 11 anos e o aparecimento de chiado durante a adolescência (OR: 1,31; IC95%: 1,01-1,73) (13). Da mesma forma, Macsali et al., em um estudo de coorte com 3335 mulheres com idade entre 27 a 57 anos na Noruega, também encontraram associação significativa entre a menarca antes dos11 anos e a incidência de asma (OR: 1,80; IC95%: 1,09-2,97) (17).

Outro estudo de coorte conduzido por Salam et al., no mesmo país, com uma amostra de 905 mulheres, mostrou que mulheres com menarca antes dos 12 anos tiveram uma chance duas vezes maior (RO: 2,08: IC95%: 1,05-4,12) para desenvolver asma na idade adulta comparadas às mulheres que tiveram menarca aos 12 anos ou mais (19). No entanto, cabe ressaltar que este último teve uma baixa taxa de resposta (≈50%).

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar os mecanismos que relacionam a idade precoce da menarca com o aparecimento de asma durante a adolescência ou no início da vida adulta. Alguns autores apontam o papel dos hormônios femininos no desenvolvimento da asma (13, 15). Meninas com idade precoce da menarca são expostas mais precocemente ao maior nível de estrógeno e progesterona do que as demais, aumentando o risco para desenvolver asma (13, 15, 17, 19, 33). Segundo a literatura, existem receptores de estrogênio em muitas células imuno-reguladoras podendo haver um desvio da resposta imune em direção a doenças alérgicas e crônicas como a asma (34). Outros estudos apontam o papel da progesterona no

desenvolvimento da asma (35, 36). Segundo esses autores, a progesterona aumenta a expressão dos receptores ß-2 diminuindo o relaxamento do músculo liso brônquico(35, 36); já o estudo de Barnes mostrou a progesterona como fator protetor para chiado ou asma (37). A relação entre hormônios femininos e o aparecimento de asma é um processo complexo, e mais estudos são necessários para investigar esta associação.

Nos últimos 100 anos, a idade da menarca vem diminuindo bastante (21, 22), enquanto, a prevalência de chiado/asma nas adolescentes permanece em aumento (7, 9). Entre as principais razões para este declínio na idade da menarca, são citadas: as toxinas ambientais, condições socioeconômicas, saúde perinatal, estado nutricional, tabagismo materno, etnia, entre outros(20, 21, 23). Além da história familiar de alergia ou asma, esses outros são conhecidos na literatura como fatores de riscos para incidência de chiado/asma durante a adolescência(38, 39).

Algumas limitações merecem ser apontadas no presente estudo. Entre essas, destaca-se o fato de que, utilizou-se a pergunta “chiado no peito” do questionário ISAAC tentando fazer inferência para a presença da doença asma. Segundo a literatura, este sintoma pode ser considerado um “proxy” para diagnóstico de asma, principalmente nas faixas etárias da infância e adolescência, sendo considerada uma pergunta reprodutível e com pouco viés de memória (6, 14). Além disso, o questionário ISAAC vem sendo utilizado e já foi validado em vários países do mundo, inclusive no Brasil (14).

Outra limitação do estudo refere-se à intensidade das crises de chiado que ocorrem nessas adolescentes. Crises leves e ocasionais de chiado poderiam não ter sido lembradas ou sequer percebidas pela mãe das adolescentes. Isto poderia subestimar a verdadeira incidência cumulativa de chiado no peito na vida das adolescentes da coorte.

A idade da menarca, principal exposição deste trabalho, pode estar sujeita ao viés de memória; entretanto, estudo realizado por Must et al. mostrou que a menarca é um evento importante na vida das mulheres e pouco sujeito a este tipo de viés (40).

Não obstante estas limitações, nosso estudo apresenta algumas vantagens por ser um dos poucos estudos realizados no país sobre o tema, utilizando dados de uma coorte de nascimento de base populacional com altas taxas de seguimento nos três acompanhamentos, e com informações coletadas de forma prospectiva. Também, destaca-se o alto poder estatístico obtido para a análise entre a menarca anterior aos 11 anos e a incidência de chiado durante a adolescência. Além disso, a existência de várias informações ao longo da infância e início da adolescência permitiu o controle de vários fatores de confusão nas análises.

Futuras investigações epidemiológicas sobre o tema poderão contribuir para o entendimento deste tema, principalmente, através de estudos longitudinais com adolescentes.

Implicações

Este é um dos poucos estudos realizados no país sobre a idade da menarca e a incidência de chiado nas adolescentes do sexo feminino, com uso de dados de uma coorte de nascimentos de base populacional, demonstrando ausência de associação entre a menarca antes dos 11 anos e a incidência de chiado durante a adolescência, tanto na análise bruta como na ajustada para fatores de confusão. Mais investigações são necessárias sobre o tema, fundamentalmente, através de estudos longitudinais e com adolescentes.

Fontes de financiamento

O estudo da coorte de 1993 recebeu financiamento da Comunidade Econômica Europeia, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Programa Nacional para Centros de Excelência, Conselho Nacional de Pesquisa, Ministério da Saúde do Brasil, Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação Wellcome Trust.

Referências:

1. Asthma GIf, National Heart L, Institute B. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.

2. Bousquet J. Global initiative for asthma (GINA) and its objectives. Clinical and Experimental Allergy. 2000;30(6; SUPP/1):2-5.

3. Diagnóstico e Tratamento da Asma Brônquica. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia. 2001;Suppl 7:447-74.:S447 -74. PubMed PMID: 17420905. Epub 2007/04/11. IV Diretizes Brasileiras para o manejo da asma.

4. Kelly W, Hudson I, Raven J, Phelan P, Pain M, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function1±3. Am Rev Respir Dis. 1988;138:26-30.

5. Santana J, Afonso J. Fisiopatologia da asma bronquica. J pneumol. 1983;9(4):210-25.

6. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004;59(5):469-78.

7. WHO. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/fr/. 2014.

8. Ministério da Saúde.Secretaria Nacional de Ações Básicas. Ministério da Saúde. 2005:249-60. en.

9. Wehrmeister FC, Menezes AMB, Cascaes AM, Martínez-Mesa J, Barros AJ. Time trend of asthma in children and adolescents in Brazil, 1998-2008. Revista de Saúde Pública. 2012;46(2):242-50.

10. Pizzichini MMM. Definir asma para estudos epidemiológicos: essa meta pode ser alcançada. J Bras Pneumol. 2005;31(6).

11. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton III LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964–1983. American Review of Respiratory Disease. 1992;146(4):888-94.

12. Sole D, Yamada E, Vana A, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren M, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunologia. 2001;11(2):123.

13. Herrera-Trujillo M, Barraza-Villarreal A, Lazcano-Ponce E, Hernández B, Sanín LH, Romieu I. Current wheezing, puberty, and obesity among Mexican adolescent females and young women. Journal of Asthma. 2005;42(8):705-9.

14. Solé D, Vanna A, Yamada E, Rizzo M, Naspitz C. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 1997;8(6):376-82.

15. Al-Sahab B, Hamadeh MJ, Ardern CI, Tamim H. Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood. Am J Epidemiol. 2011 Jan 1;173(1):64-70. PubMed PMID: 21036953.

16. Calvo MM, Román JP. Pubertad normal y sus variantes. Pediatría Integral. 2011:507.

17. Macsali F, Real FG, Plana E, Sunyer J, Anto J, Dratva J, et al. Early age at menarche, lung function, and adult asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;183(1):8-14.

18. Fida NG. Association of age at menarche and menstrual characteristics with adult onset asthma among reproductive age women 2012.

19. Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. J Allergy Clin Immunol. 2006 May;117(5):1001-7.

20. Windham GC, Bottomley C, Birner C, Fenster L. Age at menarche in relation to maternal use of tobacco, alcohol, coffee, and tea during pregnancy. Am J Epidemiol. 2004 May 1;159(9):862-71.

21. Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim YT, Kim SH, et al. Age at menarche in a Korean population: secular trends and influencing factors. European journal of pediatrics. 2010;169(1):89-94.

22. Clavel-Chapelon F. Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. Human Reproduction. 2002;17(1):228-32.

23. McDowell MA, Brody DJ, Hughes JP. Has age at menarche changed? Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. Journal of Adolescent Health. 2007;40(3):227-31.

24. OMS CdE. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Ginebra: OMS. 1995.

25. Martínez J, Araújo C, Horta BL, Gigante DP. Growth patterns in early childhood and the onset of menarche before age twelve. Revista de Saúde Pública. 2010;44(2):249-60.

26. Araújo CL, Menezes A, Vieira MdFA, Neutzling MB, Gonçalves H, Anselmi L, et al. The 11-year follow-up of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study: methods. Cadernos de Saúde Pública. 2010;26(10):1875-86.

27. Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. Int J Epidemiol. 2008 Aug;37(4):704-9. PubMed PMID: 17846051. 28. Group WMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992) Supplement. 2006;450:76.

29. Dubowitz L, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. The Journal of pediatrics. 1970;77(1):1-10.

30. Organization WH. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995.

31. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Giles GG, Jenkins MA, Abramson MJ, et al. Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25-yr prospective study. European Respiratory Journal. 2007;29(4):668-75.

32. Galobardes B, Patel S, Henderson J, Jeffreys M, Smith GD. The Association Between Irregular Menstruations and Acne With Asthma and Atopy Phenotypes. American journal of epidemiology. 2012;176(8):733-7.

33. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, Lisinen I, Jula A, Huupponen R, et al. Obesity, adipokines and asthma. Allergy. 2009;64(5):770-7.

34. Bonds RS, Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2013;13(1):92.

35. Hellings P, Vandekerckhove P, Claeys R, Billen J, Kasran A, Ceuppens J. Progesterone increases airway eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic asthma. Clinical & Experimental Allergy. 2003;33(10):1457-63.

36. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Paradoxical down-regulation and desensitization of β2-adrenoceptors by exogenous progesterone in female asthmatics. CHEST Journal. 1997;111(4):847-51.

37. Barnes P, Woolcock A. Difficult asthma. European Respiratory Journal. 1998;12(5):1209-18.

38. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Robles-Figueroa M, Fregoso-Fregoso M. Asthma in late adolescents of Western Mexico: prevalence and associated factors. Arch Bronconeumol. 2013 Feb;49(2):47-53.

39. Breda D, Freitas PF, Pizzichini E, Agostinho FR, Pizzichini MMM. Prevalência de sintomas de asma e fatores de risco associados em adolescentes escolares de 13 e 14 anos dos municípios de Tubarão e Capivari de Baixo, Santa Catarina, Brasil. Cad Saúde Pública. 2009;25(11):2497-506.

40. Must A, Phillips S, Naumova E, Blum M, Harris S, Dawson-Hughes B, et al. Recall of early menstrual history and menarcheal body size: after 30 years, how well do women remember? American journal of epidemiology. 2002;155(7):672-9.

Figura 1

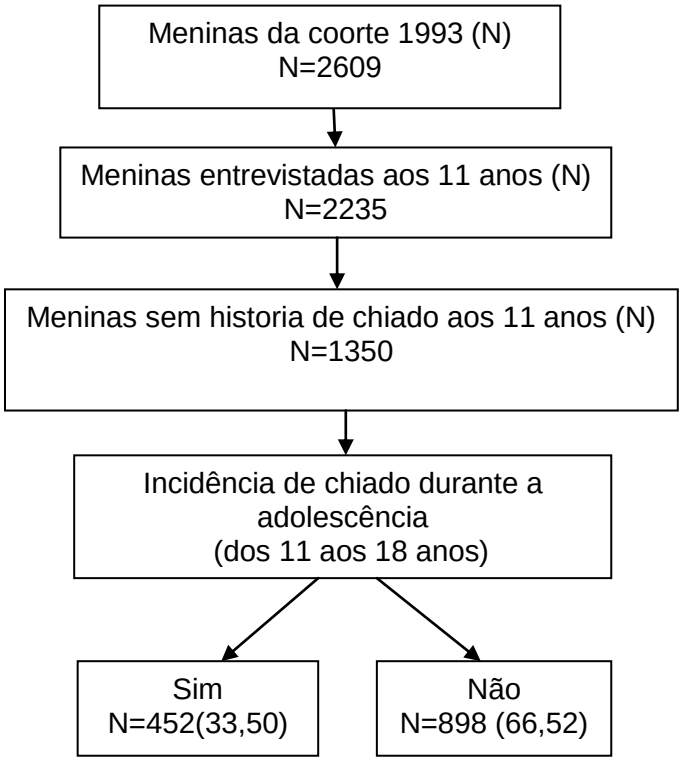


Figura1: Amostra para a análise entre a menarca anterior aos 11 anos e a incidência de chiado nas adolescentes. Coorte de nascidos vivos em 1993, Pelotas, RS.

Tabela 1. Descrição da amostra e incidência cumulativa de chiado dos 11 aos 18 anos de acordo com as principais variáveis de exposição do estudo. Coorte de nascidos vivos em 1993, Pelotas, RS.

	Descrição	**Incidência chiado na vida (11-18 anos)**
Variáveis	N(%)	N(%)
Peso ao nascer em gramas*£		***p=0,874***
>=2500g	1101 (89,7)	405 (33,5)
<2500g	127 (10,3)	46 (32,9)
Cor da pele da adolescente†		***p=0,064***
Branca	892 (66,3)	279 (31,3)
Preta/negra	150 (11,2)	54 (36,0)
Outras	303 (22,5)	116 (38,3)
Renda familiar em quintis†		***p=0,114***
Q1(mais pobre)	237 (17,6)	80 (33,7)
Q2	285 (21,1)	95 (33,3)
Q3	266 (19,7)	102 (33,4)
Q4	276 (20,4)	96 (34,8)
Q5(mais rica)	286 (21,2)	79 (27,6)
Tabagismo materno na gravidez£		***p=0,807***
Não	838 (68,2)	308 (33,70)
Sim	392 (31,8)	144 (33,03)
Padrão de IMC (escore z segundo OMS)†		***p=0,058***
<-2	33 (2,5)	5 (15,1)
-2 até +2	1215 (90,2)	415 (34,2)
>+2	99 (7,3)	30 (30,3)
Fumo da adolescente†		***p=0,042***
Não	1290 (96,3)	425 (32,9)
Sim	49 (3,7)	23 (46,9)
Atividade física da adolescente em quartis†		***p=0,754***
Q1 (menos ativa)	320 (24,5)	99 (30,9)
Q2	334 (25,7)	116 (34,7)
Q3	335 (25,8)	114 (34,0)
Q4 (mais ativa)	311 (24,0)	103 (33,1)
Desenvolvimento de pelos pubianos (Tanner)‡		***p=0,607***
Estagio I	36 (2,9)	12 (33,3)
Estagio II	141 (11,4)	57 (40,4)
Estagio III	485 (39,3)	169 (34,8)
Estagio IV	455 (36,8)	150 (33,0)
Estagio V	118 (9,5)	40 (33,9)

Continuação Tabela1....

História familiar de alergia, asma ou bronquite†		***p=0,755***
Não	706 (52,8)	233 (33,0)
Sim	630 (47,2)	213 (33,8)
Menarca antes dos 11 anos¥		p=0,119
Não	1162 (89,0)	392 (33,7)
Sim	144 (11,0)	58 (40,3)

£Variáveis coletadas no acompanhamento perinatal. †Variáveis coletadas no acompanhamento aos 11 anos. ‡Variável coletada no acompanhamento aos 15 anos. ¥ Variável coletada nos acompanhamentos aos 11, 15 e 18 anos.*Variável com máximo N de perdas (n=122) p: Valor p do teste X^2 de Pearson.
OMS: Organização mundial de saúde IMC: Índice de Massa Corporal

Tabela2: Análise comparativa entre a amostra das adolescentes selecionadas aos 11 anos em relação à coorte original.

Variáveis	Amostra (N%) aos 11 anos	Coorte original (N%)	Valor p
Peso ao nascer em gramas£			**0,363**
<2500g.	140 (10,4)	299 (11,3)	
>=2500g.	1208 (89,6)	2338 (88,7)	
Tabagismo materno na gravidez£			**0,190**
Sim	436 (32,3)	909 (34,4)	
Não	914 (67,7)	1736 (65,6)	
História familiar de alergia, asma ou bronquite†			
Sim	630 (47,2)	1165 (52,4)	**0,002**
Não	706 (52,8)	1056 (47,5)	
Renda familiar em quintis†			**0,056**
Q1 (mais pobre)	237 (17,6)	449 (19,9)	
Q2	285 (21,1)	477 (21,1)	
Q3	266(19,7)	447 (19,8)	
Q4	276(20,4)	444 (19,6)	
Q5 (mais rico)	286 (21,2)	444 (19,6)	
Idade gestacional da mãe em semanas (Dubowitz) £			**0,107**
<37 semanas	102 (7,7)	238 (9,2)	
>=37 semanas	1229 (92,3)	2351 (90,8)	
IMC mãe no inicio da gravidez (Kg/m²)£			**0,308**
<18,5	103 (7,8)	204 (7,9)	
18,5 até <25	896 (67,8)	1781 (69,1)	
25 até <30	254 (19,2)	469 (18,2)	
>=30	68 (5,2)	122 (4,7)	
Tipo de parto da mãe£			**0,539**
Único	1325 (98,1)	2603 (98,4)	
Múltiplo	25 (1,9)	42 (1,6)	
Paridade da mãe£			**0,903**
Primípara	469 (34,7)	924 (34,9)	
Multíparas	881 (62,3)	1721 (65,1)	

£ Variáveis coletadas no acompanhamento perinatal. † Variáveis coletadas no acompanhamento aos 11 anos. p: Valor p do teste X^2 de Pearson. IMC: Índice de Massa Corporal

Figura 2

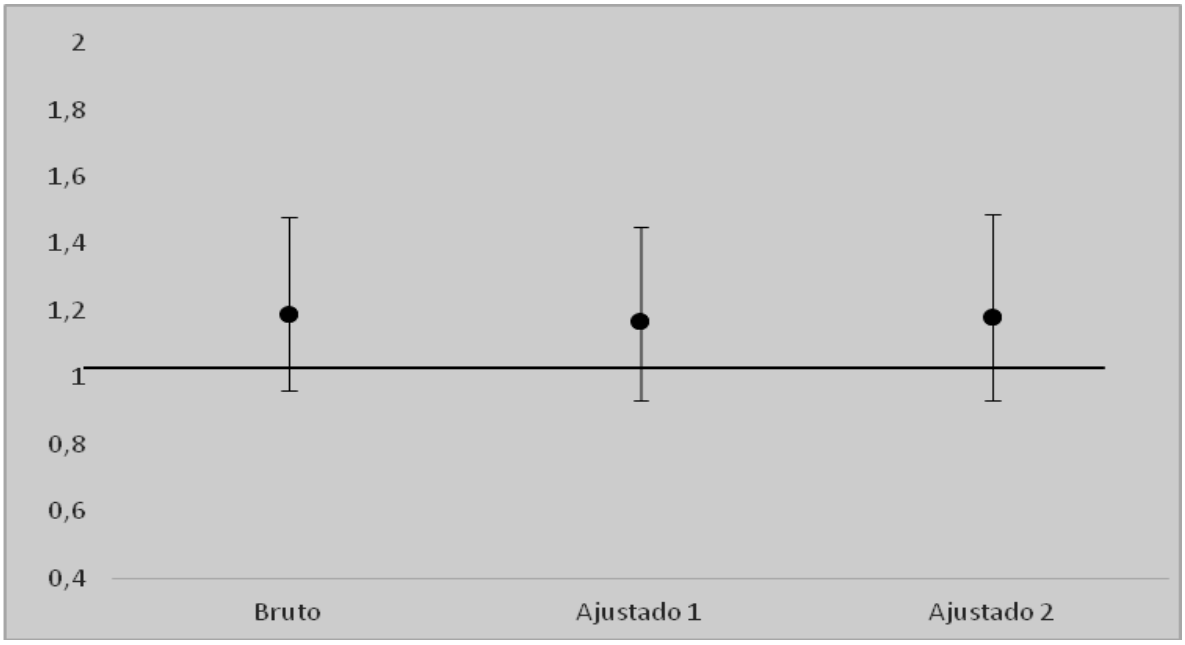


Figura 2. Análises bruta e ajustada para razão de incidência cumulativa entre chiado na vida dos 11 aos 18 anos e menarca <11 anos. . Coorte de nascidos vivos em 1993, Pelotas, RS.

IV. NOTA À IMPRENSA
(PRESS RELEASE)

Meninas com idade da primeira menstruação anterior aos 11 anos de idade não apresentam risco para desenvolver chiado no peito durante a adolescência.

Meninas com idade da primeira menstruação anterior aos 11 anos de idade não apresentam risco para desenvolver chiado no peito durante a adolescência.

A asma é a doença crônica mais comum durante a infância e a adolescência com grande impacto na qualidade de saúde e na vida cotidiana, se não for tratada adequadamente. O principal sintoma da asma é o "chiado no peito" e a suspeita do diagnóstico geralmente inicia pela presença deste sintoma.

A média de idade da primeira menstruação (chamada menarca) vem diminuindo nos últimos 100 anos. Existem evidências de alguns estudos na literatura apontando que meninas com idade precoce da menarca têm maior risco para desenvolver chiado/asma durante a adolescência.

Um estudo realizado pelo mestrando Gary Joseph, do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), sob a orientação da Professora Ana Maria Batista Menezes e do Professor Fernando C. Wehrmeister, avaliou as meninas nascidas na zona urbana do município de Pelotas pertencentes à coorte de 1993, e que foram acompanhadas até os 18 anos de idade para investigar o efeito da idade precoce da menarca sobre o aparecimento de chiado/asma nas meninas dos 11 aos 18 anos.

Foi evidenciado que meninas com menarca anterior aos 11 anos de idade não apresentaram risco de apresentar chiado no peito durante a adolescência (dos 11 aos 18 anos).

ANEXOS

ANEXO 1

Perguntas utilizadas do questionário do acompanhamento de 2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
ESTUDO LONGITUDINAL DAS CRIANÇAS NASCIDAS EM 1993 NA CIDADE DE PELOTAS
(V2) 2004-5

QUESTIONÁRIO DA MÃE

AGORA VAMOS FALAR SOBRE A SAÚDE DO/A <NOME>

130) Alguma vez na vida o/a <NOME> já teve chiado no peito? *(se não, pule p/ 135)* (0) não (1)

*** *SÓ APLIQUE ESTE BLOCO PARA AS MENINAS* ***

163) A <NOME> já menstruou? (0) não (1) sim

164) SE SIM; Com que idade a <NOME> menstruou pela primeira vez? __ __ anos

ANEXO 2

Perguntas utilizadas do questionário do acompanhamento de 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA

ESTUDO LONGITUDINAL DOS NASCIDOS EM 1993
Visita aos 15 anos - 2008

QUESTIONÁRIO DO/A ADOLESCENTE

AGORA VAMOS FALAR SOBRE TUA SAÚDE

107. **Alguma vez na vida tu já tiveste chiado no peito?** (0) Não _ *VÁ PARA A PERGUNTA 113* (1) Sim

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA

ESTUDO LONGITUDINAL DOS NASCIDOS EM 1993

Visita aos 15 anos - 2008

QUESTIONÁRIO DO/A ADOLESCENTE

Número do questionário __ __ __ __

Este questionário é secreto. Teu nome não aparecerá nele.

AGORA VOU TE PERGUNTAR SOBRE MENSTRUAÇÃO E GRAVIDEZ

37a). Tu já menstruaste?	( ) sim ( ) não

37b. SE TU JÁ MENSTRUASTE: Com que idade tu menstruaste pela primeira vez? __ __ anos e __ __ meses

ANEXO 3

Perguntas utilizadas do questionário do acompanhamento de 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

FACULDADE DE MEDICINA

ESTUDO LONGITUDINAL DOS NASCIDOS EM 1993

Visita aos 18 anos – 2011-12

Questionário do adolescente

BLOCO D - Gravidez

AGORA VAMOS FALAR SOBRE GRAVIDEZ E FILHOS. TÊM PESSOAS DA TUA IDADE QUE JÁ ENGRAVIDARAM ALGUMA VEZ. (*Homem* **- JÁ ENGRAVIDARAM ALGUÉM ALGUMA VEZ).**

SÓ PARA MULHERES: 171. **Com que idade tu menstruaste pela 1ª vez? __ __** anos [00=IGN]

AGORA VAMOS FALAR SOBRE CHIADO NO PEITO

259. **Alguma vez na vida, tu tiveste chiado no peito?**	(0) Não (1) Sim