



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



Tese de Doutorado

**TRAJETÓRIAS DA FUNÇÃO PULMONAR DA ADOLESCÊNCIA AO INÍCIO DA
VIDA ADULTA E FATORES ASSOCIADOS: evidências da coorte de
nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil**

Priscila Weber

Pelotas, janeiro de 2021

PRISCILA WEBER

**TRAJETÓRIAS DA FUNÇÃO PULMONAR DA ADOLESCÊNCIA AO INÍCIO DA
VIDA ADULTA E FATORES ASSOCIADOS: evidências da coorte de
nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil**

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

Orientador: Fernando C. Wehrmeister

Coorientadora: Paula Duarte de Oliveira

Pelotas, janeiro de 2021

W369t Weber, Priscila

Trajetórias da função pulmonar da adolescência ao início da vida adulta e fatores associados: evidências da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil. / Priscila Weber ; Fernando C. Wehrmeister, orientador. – Pelotas : Universidade Federal de Pelotas, 2020.

212 f. : il.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2020.

1. Epidemiologia. 2. Espirometria I. Wehrmeister, Fernando C., orient. II. Título.

CDD 614.4

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

PRISCILA WEBER

**TRAJETÓRIAS DA FUNÇÃO PULMONAR DA ADOLESCÊNCIA AO INÍCIO DA
VIDA ADULTA E FATORES ASSOCIADOS: evidências da coorte de
nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil**

Banca examinadora

Prof. Dr. Fernando César Wehrmeister (presidente)

Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Dra. Paula Duarte de Oliveira (coorientadora)

Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Prof. Dr. Frederico Leon Arrabal Fernandes (examinador)

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Profa. Dra. Ana Maria Baptista Menezes (examinadora)

Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Profa. Dra. Silvia Elaine Cardoso Macedo (examinadora)

Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Agradecimentos

Acredito que todas as nossas conquistas resultam do trabalho conjunto de uma grande equipe. Ofereço minha eterna gratidão às muitas pessoas extraordinárias que me foram enviadas ao longo desta trajetória, sem as quais esta tese de doutorado não existiria.

Ao meu orientador **Fernando C. Wehrmeister**, sempre uma grande inspiração, meu eterno agradecimento por todo o incentivo, apoio e amizade. Obrigada pelo teu profundo envolvimento nestes quatro anos e por teres me conduzido brilhantemente neste trabalho, literalmente, em cada uma de suas etapas. Agradeço também pelo teu esforço e ajuda no processo do Doutorado Sanduíche, e, principalmente, por ter acreditado em mim e demonstrado confiança no meu trabalho. Me sinto honrada por teres sido tua orientanda.

A minha coorientadora, **Paula Duarte de Oliveira**, pela disponibilidade em contribuir na construção desse trabalho, sempre esclarecendo minhas dúvidas e me incentivando a todo momento. Muito obrigada pela parceria!

Aos membros da banca examinadora, **Frederico Leon Arrabal Fernandes, Ana Maria Baptista Menezes e Silvia Elaine Cardoso Macedo**, por terem aceito contribuir com seu imenso conhecimento e pelas ótimas sugestões, as quais foram imprescindíveis para a finalização deste trabalho. Agradeço também à Ana, por ter acompanhado de perto a execução deste trabalho e, cuja clareza, objetividade e sabedoria foram sempre fundamentais no aprimoramento da escrita e conteúdo desta tese. Meu muito obrigada pelo apoio e por ter me proporcionado, juntamente com o Fernando, a grande oportunidade de vivenciar o Doutorado Sanduíche.

Aproveito para agradecer à minha orientadora no exterior, professora **Deborah Jarvis**, pela imensa generosidade em me aceitar como sua aluna e por ter contribuído de forma grandiosa nesse trabalho. Muito obrigada pela paciência, pelos brilhantes ensinamentos e pela oportunidade de vivenciar essa experiência inesquecível. Aos meus queridos amigos do G4, **Andre, Alex, James, Sabrina, Elaine, Holly e Diana**, agradeço por terem me recebido com tanto carinho e pela amizade construída. Vocês tornaram Londres ainda mais especial!

Gostaria de fazer um agradecimento a todos os **professores do Programa de**

Pós Graduação em Epidemiologia por terem desempenhado com maestria o papel de condutores no processo de ensino e por terem despertado em mim o entusiasmo pela saúde pública. Agradeço também aos demais funcionários do Centro de Pesquisa, em especial à **Ana Lima**, pela dedicação e ajuda prestada.

Aos meus **colegas de doutorado**, minha sincera gratidão pela parceria, troca de experiências e ensinamentos compartilhados. Às minhas queridas amigas do coração, meus verdadeiros presentes do doutorado, **Francine, Marina, Mariane e Laísa**, minha eterna gratidão pela parceria, pelo incentivo, pela ajuda e por estarem sempre presentes. Sem vocês nada disso teria sido possível!

Ao longo dessa trajetória muitas pessoas cruzaram o meu caminho e acabaram contribuindo, direta ou indiretamente, para que esse trabalho fosse concluído. Tenho receio de esquecer alguém, mas vocês sabem quem são e da importância que representam na minha vida! Muito obrigada!

Todo o meu amor e gratidão à minha família! À minha mãe **Helena Inês**, por ser minha fonte de incentivo e inspiração. Teu apoio constante foi fundamental para que eu pudesse enfrentar esse desafio. Ao meu pai **Oldemar**, por ter me proporcionado condições para ir em busca dos meus sonhos. Tenho certeza que a tua presença espiritual me deu força e serenidade para seguir em frente mesmo diante das inúmeras adversidades. Às minhas irmãs, **Patrícia, Raquel, Bianca e Nathália**, por estarem sempre ao meu lado. O amor, a compreensão e o incentivo diário ao longo destes quatro anos foram imprescindíveis para a conclusão deste trabalho. Obrigada por me conduzirem tão longe e ao mesmo tempo serem meu porto seguro. Amo vocês incondicionalmente!

Por fim, agradeço a **Deus**, por se fazer presente na minha vida em todos os momentos, pela resiliência e por toda a força concedida para a realização de mais essa conquista.

Resumo

WEBER, Priscila. **Trajetórias da função pulmonar da adolescência ao início da vida adulta e fatores associados**: evidências da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil. 2021. 212f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021.

Em uma mesma população, diferentes trajetórias de função pulmonar (FP) podem ser observadas. Os padrões mais relatados são o de declínio precoce e/ou acelerado da FP e aqueles constantemente abaixo da média, os quais, por sua vez, não atingem os valores máximos de FP esperados para a idade adulta jovem. Esses padrões de trajetórias de FP podem ser diferenciados em função de diversas exposições de risco, fatores hereditários, condições socioeconômicas e hábitos adquiridos ao longo do tempo. Durante décadas, apenas o declínio precoce e/ou acelerado da FP estiveram associados a morbidades crônicas e mortalidade prematura. Atualmente, sabe-se que os indivíduos que atingem valores submáximos de FP no início da idade adulta se encontram igualmente em risco. Por isso, estudos têm voltado sua atenção para a trajetória de desenvolvimento da FP que antecede esse momento. No entanto, ainda existem lacunas na literatura acerca desse tema, à medida que poucos estudos longitudinais conseguiram analisar trajetórias de FP, incluindo a sua fase de desenvolvimento e pico, juntamente com os fatores que as determinam ao longo do ciclo vital. A presente tese teve como objetivo principal identificar as trajetórias de FP da adolescência à idade adulta e seus determinantes e, posteriormente, analisar prospectivamente o comportamento de dois fatores de risco, chiado no peito e exposição direta ao fumo, e sua relação com a FP aos 22 anos de idade. O primeiro artigo deste volume consta de uma análise longitudinal das trajetórias de FP dos 15 aos 22 anos de idade e da subsequente caracterização dessas trajetórias, segundo fatores observados desde o período perinatal até a idade adulta. A amostra foi composta por 2.917 participantes da coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas que apresentaram dados de espirometria aos 15, 18 e 22 anos. As trajetórias foram construídas com base nos valores padronizados (escore-z) do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), da capacidade vital forçada (CVF) e da relação entre eles (VEF_1/CVF). As trajetórias de FP foram construídas a partir de um modelo de trajetórias baseada em grupo do pacote GLLAM (*Generalised Linear Latent and Mixed Models*) do programa STATA16®. Foram identificadas três trajetórias para cada parâmetro de FP: (1) alta, (2) média e (3) baixa. As trajetórias baixas de VEF_1 e CVF foram caracterizadas por menor peso ao nascer e índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional. A trajetória baixa da razão VEF_1/CVF foi relacionada à maiores prevalências de exposição ao fumo materno no primeiro trimestre da gestação e fumo ativo aos 18 e 22 anos. As trajetórias baixas de VEF_1 e de razão VEF_1/CVF se caracterizaram por maiores prevalências de hospitalizações por questões respiratórias na infância (6 meses e 4 anos), relato de chiado no peito nos últimos 12 meses e diagnóstico de asma, especialmente dos 11 aos 22 anos. Maiores prevalências de diagnóstico de alergia e história familiar de asma foram encontradas apenas na trajetória baixa da razão VEF_1/CVF . Valores mais altos de IMC/idade em escore-z foram associados à trajetória alta de VEF_1 e CVF em todas as idades. O segundo artigo teve por objetivo analisar as trajetórias de chiado no peito da infância à idade adulta (4, 11, 15, 18 e 22 anos), a associação dessas com fatores de risco pré e perinatais, bem como o seu efeito sobre a FP e diagnóstico de asma aos 22 anos. A amostra foi composta por 3.350 indivíduos com medidas de FP pós-broncodilatador

aos 22 anos. Seguindo a mesma modelagem estatística, quatro trajetórias de chiado foram observadas: (1) nunca/infrequente, (2) transitória precoce, (3) início tardio e (4) persistente. Além dos parâmetros previamente avaliados, incluiu-se o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$). Através de regressão logística multinomial, história familiar de asma e alergia estiveram associados a maiores odds de pertencer à trajetória persistente de chiado (RO: 2.52; IC 95%: 1.81;3.52 e RO: 1.50; IC 95%: 1.07; 2.09, respectivamente). Aos 22 anos, indivíduos que seguiram essa trajetória apresentaram, em média, -109 ml de VEF_1 (IC 95%: -188; -35 ml), -1.80 pontos percentuais (pp) de VEF_1/CVF (IC 95%: -2.73; -0.87 pp) e -316 ml/s de $FEF_{25-75\%}$ (IC 95%: -482; -150 ml/s) e maiores chances de desenvolver asma (RO: 12.88; IC 95%: 8.91; 18.61) e eczema (RO: 6.18; IC 95%: 3.59; 10.61) comparativamente ao grupo nunca/infrequente. No mesmo grupo amostral, o terceiro artigo analisou o efeito das trajetórias de exposição ao fumo (materno gestacional e, posteriormente, aos 15, 18 e 22 anos) sobre a FP de adultos jovens. Foram igualmente observadas quatro trajetórias: (1) não expostos, (2) exposição gestacional, (3) exposição gestacional e na idade adulta e (4) exposição contínua. Todas as trajetórias de fumo foram associadas à obstrução do fluxo aéreo aos 22 anos, porém, a trajetória de exposição gestacional e na idade adulta esteve associada à uma maior redução da FP (-1.66 pp de razão VEF_1/CVF , IC 95%: -2.28; -1.03 e -255 ml/s de $FEF_{25-75\%}$; IC 95%: -366; -145), sugerindo que, embora a exposição gestacional ao tabaco possa causar detrimientos à FP, o hábito de fumar adquirido é um determinante importante de menor FP na idade adulta jovem.

Palavras-chave: Trajetórias de função pulmonar. Chiado no peito. Asma. Trajetórias fenotípicas de chiado. Exposição ao cigarro. Trajetórias de exposição ao fumo. Espirometria. Estudos de coorte.

Abstract

WEBER, Priscila. **Pulmonary function trajectories from adolescence to the onset of adult age and associated factors:** evidence of the 1993 birth cohort, Pelotas, Brazil. 2021. 212f. Thesis (Doctoral Thesis) – Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas.

Different pulmonary function (PF) trajectories can be observed in the same population. The most-reported patterns are those characterised by an early or accelerated decline of PF and those constantly below average which do not reach maximum PF expected for the young adult age. These PF trajectories patterns can be differentiated in relation to several risk exposures, hereditary factors, socioeconomic conditions and acquired habits over time. For decades, only the early and/or accelerated PF decline trajectories were associated with the development of chronic morbidities and premature death. Nowadays, it is known that individuals who do not reach maximum PF values in early adulthood are also at risk. Therefore, many studies are shifting their attention to the PF developmental trajectory which precedes this event. However, there are still gaps in the literature on this topic, as few longitudinal studies have been able to analyse PF trajectories, including their developmental and peak phase, along with their determinants throughout the life cycle. Thus, the present thesis had as the main purpose to identify the PF trajectories from adolescence to the onset of adulthood and its associated factors. Subsequently, it also aimed to prospectively analyse the patterns of two risk factors, wheezing and smoking exposure, and its effect on PF at 22 years of age. Therefore, the first article consists of a longitudinal analysis of the PF trajectories from 15 to 22 years of age and its subsequent characterisation according to determinants observed from the perinatal period up to adulthood. The sample consisted of 2.917 participants of the 1993 Pelotas birth cohort who presented complete spirometry data at 15, 18 and 22 years old. The trajectories were constructed based on the standardised values (z-score) of the forced expiratory volume in the first second (FEV₁), the forced vital capacity (FVC) and their ratio (FEV₁/FVC). PF trajectories were built based on a group-based trajectory model approach of the GLLAM (Generalized Linear Latent and Mixed Models) package of the STATA16® program. Three trajectories were identified for each PF parameter: (1) high, (2) average, (3) low. The low trajectories of FEV₁ and FVC were characterised by lower values of both birth weight and pre-gestational body mass index (BMI). The low trajectory of FEV₁/FVC ratio was related to higher prevalences of maternal smoking in the first trimester of pregnancy and current smoking at 18 and 22 years old. The low trajectories of FEV₁ and FEV₁/FVC ratio were characterised by a higher prevalence of hospitalisations due to respiratory symptoms in childhood (6 months and 4 years), reports of wheezing and diagnosis of asthma, especially from 11 to 22 years of age. Higher prevalences of allergy diagnosis and family history of asthma were observed only in the low trajectory of FEV₁/FVC ratio. Higher values of BMI/age in z-score were associated with the high trajectories of both FEV₁ and FVC at all ages. The second article aimed to analyse the wheezing trajectories from childhood to adulthood (4, 11, 15, 18 and 22 years), their association with pre and perinatal risk factors and their effect on PF and asthma diagnosis at age 22. The sample consisted of 3.350 individuals with post-bronchodilator PF measurements at 22 years of age. Following the same statistical model, four trajectories were observed: (1) never/infrequent, (2) transient-early, (3) late-onset and (4) persistent. In addition to the parameters previously evaluated, forced expiratory flow between 25% and 75% of the FVC (FEF₂₅₋

75%) was included. Family history of asthma and allergy were associated with substantially higher odds of persistent wheezing trajectories (OR 2.52; 95% CI: 1.81;3.52 and OR: 1.50; 95% CI: 1.07; 2.09 respectively). At age 22, individuals following this trajectory had on average -109 ml (95% CI: -188; -35 ml), -1.80 percentage point (pp) (95% CI: -2.73; -0.87 pp) and -316 ml/s (95% CI: -482; -150 ml/s) lower FEV₁, FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%} respectively and a higher odds of asthma (OR 12.88; 95% CI: 8.91; 18.61) and eczema (OR 6.18; 95% CI: 3.59; 10.61) than the never/infrequent group. In the same sample, the final article analysed the effect of smoking exposure trajectories (gestational exposure and current exposure at 15, 18 and 22 years) on young adults PF. Four trajectories were also observed: (1) non-exposed, (2) gestational exposure, (3) gestational and adulthood exposure, (4) continuous exposure. All smoking trajectories were associated with airflow obstruction, but greater PF reduction was observed in those belonging to the gestational and adulthood exposure trajectory (-1.66 pp of FEV₁/FVC ratio; 95% CI: -2.28; -1.03 and -255 ml/s of FEF_{25-75%}; 95% CI: -366; -145), suggesting that, although gestational exposure to tobacco can cause detriments to PF, the current smoking status represents an important determinant for PF reduction in early adulthood.

Key-words: Pulmonary function trajectories. Wheezing. Asthma. Wheezing phenotypes trajectories. Tobacco exposure. Smoking exposure trajectories. Spirometry. Cohort studies.

Lista de Siglas e Abreviaturas

ALSPAC	<i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children</i>
APP	<i>Average posterior probability</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BAMSE	Barn/Child, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology
BIC	Bayesian Information Criterion
BMI	<i>Body mass index</i>
CAMP	<i>The Childhood Asthma Management Program</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade vital forçada
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i>
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DECs	Descritores em ciências da saúde
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DXA	<i>Dual energy x-ray absorptiometry</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEF25%	Fluxo expiratório forçado em 25% do volume da CVF
FEF50%	Fluxo expiratório forçado em 50% do volume da CVF
FEF75%	Fluxo expiratório forçado em 75% do volume da CVF
FEF25-75%	Fluxo expiratório forçado entre 25 a 75% da CVF
FEM25-75%	Fluxo expiratório máximo entre 25 a 75% da manobra de CVF
FEV1	<i>Forced expiratory volume in one second</i>
FP	Função pulmonar
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
GLAMM	<i>Generalized linear latent and mixed models</i>
GBTM	Group Based Trajectory Model
H6CS	<i>Harvard Six Cities Study</i>
HRB	Hiperresponsividade brônquica
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de massa corporal
IOW	<i>Isle of Wight Cohort</i>

ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
Log n	Logaritmo natural
MACS	<i>Melbourne Atopy Cohort Study</i>
MASS	<i>Manchester Asthma and Allergy Study</i>
MeSH	<i>Medical subject headings</i>
NHLA	<i>National Heart and Lung Institute</i>
OCC	Odds of correct classification
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PASTURE	<i>Protection against Allergy Study in Rural Environments</i>
PEF	<i>Peak expiratory flow</i>
PF	<i>Pulmonary function</i>
PFE	Pico de fluxo expiratório
PIAMA	<i>Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy</i>
PIAF	<i>Australian Perth Infant Asthma Follow-up</i>
PP	<i>Percentage points</i>
PPGE	Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia
RO	Razão de Odds
RR	Risco relativo
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SEATON	<i>Aberdeen Study of Eczema and Asthma to Observe the Effects of Nutrition</i>
SE	<i>Standard error</i>
TCRS	<i>Tucson Children's Respiratory Study</i>
TAHS	<i>Tasmanian Longitudinal Health Study Cohort</i>
UFPeI	Universidade Federal de Pelotas
UK	<i>United Kingdom</i>
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF	Razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada
V' maxCRF	Fluxo máximo a partir da capacidade residual funcional
WOS	<i>Web of Science</i>
95%CI	<i>95% confidence interval</i>

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma do processo de revisão de literatura	35
Figura 2 - Resumo dos acompanhamentos da coorte de 1993.....	57
Figura 3 - Modelo hierárquico de análise dos dados	66
Figura 4 - Fluxograma do processo de revisão de literatura sobre trajetórias de chiado e função pulmonar.....	80
Figura 5 - Fluxograma do processo de revisão de literatura sobre exposição ao fumo e função pulmonar.....	94
Figura 6 - Fluxograma do processo de revisão de literatura sobre trajetórias de função pulmonar.	98
Figura 7 - Kit do teste de desenvolvimento infantil (Ox-NDA).	112
Figura 8 - Acelerômetro e pulseiras (A: Adulto; B: Criança).	113
Figura 9 - Prática do teste de desenvolvimento infantil no CPE.....	113
Figura 10 - Prática da colocação do acelerômetro	113
Figura 11 - Prática do teste de desenvolvimento infantil na Escola Herbert de Souza.	114
Figura 12 - Kit utilizado para a coleta de saliva.	115
Figura 13 - Balança utilizada para medida do peso da mãe/criança	116
Figura 14 - Prática da medida de comprimento da criança.	116
Figura 15 - Prática da medida do perímetro cefálico da criança.	117
Figura 16 - Antropômetro infantil.	117
Figura 17 - Fita antropométrica.	118
Figura 18 - Ilustração da escala de plantões referente ao mês de outubro de 2017.	126
Figura 19 - Aplicação do NDA	129
Figura 20 - Brinde para a criança	141
Figura 21 - Jaleco da coorte.....	142

Lista de Quadros

Quadro 1 - Estratégias de busca sistematizada da literatura nas bases de dados sobre trajetórias de função pulmonar	34
Quadro 2 - Resumo dos artigos selecionados sobre trajetória de função pulmonar e fatores associados.	36
Quadro 3 - Valores previstos de parâmetros de função pulmonar para indivíduos brasileiros, estratificados por sexo	59
Quadro 4 - Descrição das variáveis independentes que serão utilizadas nas análises desse projeto.....	60
Quadro 5 - Estratégias de busca sistematizada da literatura sobre trajetórias de chiado.....	79
Quadro 6 - Resumo dos artigos selecionados sobre trajetória de chiado e função pulmonar como desfecho	81
Quadro 7 - Estratégias de busca sistematizada da literatura sobre trajetórias de exposição ao fumo	93
Quadro 8 - Resumo dos artigos selecionados sobre trajetórias de exposição ao fumo e função pulmonar como desfecho	95
Quadro 9 - Resumo dos artigos selecionados sobre trajetórias de função pulmonar	99
Quadro 10 - Cronograma do treinamento da aplicação do questionário	120
Quadro 11 - Cronograma do treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria.....	122
Quadro 12 - Cronograma do treinamento das medidas antropométricas e coleta de saliva.	123
Quadro 13 - Cronograma do estudo piloto e retreinamento.	124
Quadro 14 - Entrevistadoras que fizeram parte da equipe do acompanhamento dos 24 meses.....	125

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Proporção de controle de qualidade por entrevistadora.....	138
Tabela 2 - Proporção de entrevistas de controle de qualidade realizadas por telefone ou no domicílio.	138
Tabela 3 - Tempo de duração da entrevista em minutos.	138
Tabela 4 - Questões avaliativas da qualidade da entrevista.	139
Tabela 5 - Concordância (Kappa) entre as variáveis do banco do CQ e banco do acompanhamento.....	140
Tabela 6 - Números finais do acompanhamento dos 12 meses da coorte de 2015.....	144

Sumário

Apresentação.....	17
Projeto de Pesquisa	19
1 Introdução.....	23
2 Revisão de literatura	25
2.1 Parâmetros de função pulmonar e sua trajetória ao longo do ciclo vital .	25
2.2 Fatores que podem influenciar a trajetória da função pulmonar.....	26
2.2.1 Condições socioeconômicas	26
2.2.2 Consumo de álcool, tabagismo materno e exposição precoce à poluentes ambientais	27
2.2.3 Prematuridade e baixo peso ao nascer	29
2.2.4 Amamentação e nutrição na primeira infância	29
2.2.5 Doenças respiratórias e alergias.....	30
2.2.6 Adiposidade corporal	31
2.2.7 Fumo ativo.....	32
2.3 Estratégias de busca de referências sobre trajetórias de função pulmonar	33
2.3.1 Resultados dos estudos selecionados.....	43
2.3.1.1 Caracterização das trajetórias de função pulmonar.....	43
2.3.1.2 Exposição ao fumo e trajetória de função pulmonar.....	45
2.3.1.3 Doenças e sintomas respiratórios e trajetória da função pulmonar	46
2.3.1.4 Fatores precoces e trajetória de função pulmonar	48
3 Justificativa.....	51
4 Objetivos	53
4.1 Ojetivos gerais	53
4.2 Objetivos específicos	53
5 Hipóteses	54
6 Metodologia	55
6.1 Delineamento.....	55
6.2 População alvo.....	55
6.3 Critérios de inclusão.....	55

6.4 Critérios de exclusão.....	55
6.5 Acompanhamentos da coorte.....	56
6.6 Operacionalização do desfecho	58
6.7 Definição das variáveis independentes	59
6.8 Controle de qualidade	62
6.9 Tamanho de amostra e poder	63
6.10 Revisão sistemática.....	63
6.11 Análises estatísticas dos artigos originais.....	63
6.11.1 Análises do primeiro artigo original.....	64
6.11.2 Análises do segundo artigo original	65
6.12 Questões éticas.....	66
6.13 Divulgação dos resultados.....	67
6.14 Financiamento.....	67
7 Cronograma	68
8 Possíveis limitações do estudo	69
Referências	70
 Modificações do Projeto de Pesquisa	 75
1 Modificações do projeto de pesquisa.....	76
2 Revisão de literatura sobre trajetórias de chiado e função pulmonar.....	79
3 Resultados dos estudos referentes às trajetórias de chiado.....	89
4 Revisão de literatura sobre trajetórias de exposição ao fumo e função pulmonar.....	93
5 Resultados dos estudos referentes às trajetórias de exposição ao fumo	96
6 Atualização da revisão de literatura sobre trajetórias de função pulmonar ...	97
7 Resultados dos estudos referentes às trajetórias de função pulmonar	101
Referências	103
 Relatório do Trabalho de Campo	 105
1 Contextualização da Coorte de 2015.....	108
2 Grupo de trabalho	109
2.1 Coordenadores e supervisores do estudo	109
2.2 Equipe geral da coorte.....	110
2.3 Equipe de entrevistadoras.....	110

2.4 Remuneração	110
3 Seleção e treinamento de entrevistadoras	111
3.1 Treinamento da entrevista	111
3.2 Treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria	112
3.3 Treinamento da coleta de saliva	114
3.4 Treinamento das medidas antropométricas.....	115
3.5 Estudo piloto	118
3.6 Retreinamento	119
3.7 Novas seleções e treinamentos	119
4 Equipe de entrevistadoras.....	125
5 Plantões	126
6 Logística da coleta de dados.....	127
6.1 Logística do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA)	127
6.2 Logística da coleta de saliva	129
6.3 Logística antropometria.....	130
6.4 Logística acelerometria	130
7 Logística de reversão de recusas	132
8 <i>Download</i> das entrevistas	133
9 Inconsistências.....	134
10 Reuniões	135
11 Controle de Qualidade	136
12 Presentes para as crianças.....	141
13 Uniformes.....	142
14 Números finais do acompanhamento dos 12 meses.....	143
Apêndice	145
Artigos.....	149
Artigo 1	150
Artigo 2.....	162
Artigo 3.....	188
Nota à Imprensa	210

A presente tese foi elaborada aos moldes do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

O projeto de pesquisa apresentado em 2018, incluindo as considerações sugeridas pela banca de qualificação, corresponde à primeira seção do volume desta tese. A segunda seção é dedicada às modificações feitas no projeto de pesquisa a partir da necessidade de substituição de dois artigos previamente planejados. A fim de contemplar os novos temas propostos, duas novas buscas sistemáticas da literatura foram realizadas. Além disso, a revisão de literatura sobre trajetórias de função pulmonar foi atualizada.

Posteriormente, foi incluído o relatório final do acompanhamento dos 24 meses da coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, no qual a autora realizou o seu trabalho de campo. O relatório referente ao último acompanhamento da coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas, no qual se baseiam os resultados desta tese, pode ser obtido após contato com os pesquisadores.

Na sequência, encontram-se os três artigos que compõem a tese, estando os mesmos formatados segundo as normas requeridas pelos periódicos aos quais foram ou serão submetidos. O primeiro artigo, intitulado *“Characterisation of pulmonary function trajectories: results from a brazilian cohort”*, atualmente publicado no periódico *European Respiratory Journal – Open Research*, teve como objetivo identificar as trajetórias de função pulmonar da adolescência à idade adulta e caracterizá-las de acordo com diversos determinantes avaliados desde o perinatal até a idade adulta. Os outros dois artigos tiveram como objetivo principal a análise de trajetórias de fatores de risco e o seu impacto sobre a função pulmonar na idade adulta jovem. Utilizando dados de chiado no peito (sibilo) reportados aos 4, 11, 15, 18 e 22 anos, o segundo artigo, intitulado *“Wheezing trajectories from childhood to adulthood in a population-based cohort in Brazil”*, relatou a associação entre trajetórias fenotípicas de chiado e função pulmonar aos 22 anos. O terceiro artigo, cujo título escolhido foi *“Smoking trajectories and pulmonary function in early adulthood in a Brazilian cohort”*, avaliou as trajetórias de exposição direta ao fumo (materno gestacional e, posteriormente, aos 15, 18 e 22 anos) e função pulmonar na mesma idade.

Por fim, uma nota à imprensa, com vistas à ampla divulgação dos resultados da pesquisa, encerra o volume desta tese.

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



Projeto de Tese

**TRAJETÓRIAS DA FUNÇÃO PULMONAR DA ADOLESCÊNCIA AO INÍCIO DA
VIDA ADULTA E FATORES ASSOCIADOS: evidências da coorte de
nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil**

Doutoranda: Priscila Weber

Orientador: Fernando C. Wehrmeister

Coorientadora: Paula Duarte de Oliveira

Pelotas, 2018

Resumo

WEBER, Priscila. **Trajetórias da função pulmonar da adolescência ao início da vida adulta e fatores associados**: evidências da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil. 2018. 53f. Projeto de Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Programa de Pós Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2018.

A determinação de uma trajetória adequada e satisfatória de função pulmonar (FP) ao longo do ciclo vital envolve particularmente três fases cruciais: (1) incremento dos valores referentes à capacidade vital forçada (CVF) e ao volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), que ocorre do nascimento ao início da vida adulta; (2) fase de platô fisiológico, momento em que a FP se estabiliza; (3) declínio gradual com a idade, que é inerente ao processo de envelhecimento do indivíduo. Em estudos recentes foram observadas trajetórias que não seguem esse padrão, caracterizadas, principalmente, pelo não atingimento dos valores máximos preditos de VEF_1 e CVF no início da vida adulta e/ou pelo declínio precoce e acelerado desses parâmetros. Para muitos autores isso ocorre devido a diferentes exposições ambientais e condições de vida experienciadas pelos indivíduos desde o período gestacional. Paralelamente a isso, verificou-se que indivíduos que apresentam piores trajetórias de FP possuem um risco maior de morte prematura e ocorrência de morbidades impactantes à sua saúde como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes, câncer e doenças cardiovasculares. Assim, predizer as trajetórias de risco bem como os fatores a elas associados, representa uma medida importante de saúde pública. Além disso, percebe-se na literatura escassez de estudos longitudinais e de base populacional capazes de fornecer resultados mais consistentes sobre esse tema. Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo: 1) estabelecer as trajetórias de função pulmonar da adolescência ao início da vida adulta na coorte de nascimentos de 1993 da cidade de Pelotas-RS; 2) verificar os fatores demográficos, socioeconômicos, gestacionais, perinatais, ambientais, comportamentais e de saúde dos participantes mensurados desde o acompanhamento do perinatal até os 22 anos de idade associados às trajetórias de função pulmonar observadas. Para isso, serão incluídos no estudo todos os indivíduos nascidos na zona urbana da cidade de Pelotas, no ano de 1993, e que possuem dados de espirometria aos 15, 18 e 22 anos de idade. Serão considerados os acompanhamentos realizados no perinatal, aos 6 e 12 meses, e, posteriormente, aos 4, 11, 15, 18 e 22 anos de idade.

Palavras-chave: Função pulmonar. Estudos de coorte. Espirometria.

Artigos planejados

Artigo 1: Trajetória da função pulmonar da adolescência à idade adulta: evidências da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

Artigo 2: Fatores associados à evolução da função pulmonar da adolescência à vida adulta: evidências da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

Artigo 3 (Revisão): Evolução da função pulmonar ao longo do ciclo vital: uma revisão sistemática.

1 Introdução

O desenvolvimento pulmonar começa no útero e continua durante a infância e adolescência até o início da idade adulta. Após o nascimento, o tamanho dos pulmões aumenta proporcionalmente com o crescimento corporal, sendo este condicionado, principalmente, pela idade, altura e sexo.^(1,2) Volumes máximos pulmonares são atingidos por volta dos 20 anos,^(3,4) momento este que antecede a fase de platô fisiológico, que se estende até aproximadamente os 35 anos de idade.⁽⁵⁻⁷⁾ Nos indivíduos saudáveis, devido à perda fisiológica da elasticidade pulmonar inerente ao processo de envelhecimento, tanto a capacidade vital forçada (CVF) quanto o volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF (VEF₁) sofrem um declínio gradual com a idade depois de terem atingido sua máxima função no início da vida adulta.^(1,2)

Dois estudos publicados em 2018^(8,9) sugeriram que, dentro de uma mesma população, diferentes trajetórias de função pulmonar podem ser estabelecidas da infância até o início da vida adulta. Tais trajetórias poderão ser determinadas segundo diferentes exposições e condições de vida, hábitos compartilhados e vivências experienciadas durante a fase de desenvolvimento da função pulmonar. Dessa forma, acredita-se que fatores precoces na vida destes indivíduos possam determinar o padrão de incremento da função pulmonar até a sua fase de platô, no início da vida adulta, podendo ser determinante na sua fase de declínio ao longo do ciclo vital.

Neste contexto, exposição ao fumo durante a gestação,^(2,8-11) baixo peso ao nascer,^(9,12) fumo ativo^(8,12-14) e asma^(8,12,15-20) são comumente relatados na literatura como fatores de risco para redução dos parâmetros de função pulmonar na idade adulta e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).^(7,21-23)

Associada muitas vezes a uma perda acelerada e precoce da função pulmonar, a DPOC constitui um sério problema de saúde pública, cuja prevalência tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. As doenças obstrutivas crônicas constituem causas importantes de incapacidade para o trabalho e para as atividades de vida diária, além de serem responsáveis por custos elevados à saúde devido às internações hospitalares frequentes com grande impacto sobre os anos potenciais de vida saudável perdidos.^(24,25)

Além disso, em um estudo realizado com base em duas grandes coortes dos Estados Unidos, valores reduzidos de VEF₁ no início da vida adulta foram associados

a outras morbidades crônicas, como maior prevalência de doenças cardiovasculares e diabetes e a uma maior incidência de morte prematura.⁽¹²⁾ Em países em desenvolvimento, resultados similares foram encontrados. Menezes et al.,⁽²⁶⁾ a partir de dados de um estudo realizado na América Latina, verificaram que para cada aumento de um litro no VEF₁ ocorre uma redução de 38% no risco de mortalidade por todas as causas, bem como de 62% no risco de morte por doença cardiovascular e de 74% por doenças respiratórias. Os autores concluíram que a DPOC, juntamente com baixos valores de VEF₁, é considerada preditor importante de mortalidade nesses países.

Assim, investigar a influência de possíveis fatores determinantes na trajetória da função pulmonar, pode servir como um importante recurso na tentativa de diminuir os impactos da morbimortalidade associada aos agravos respiratórios no âmbito da saúde pública.

2 Revisão de literatura

2.1 Parâmetros de função pulmonar e sua trajetória ao longo do ciclo vital

Ao longo do ciclo vital, a função pulmonar incursiona por uma fase crucial de crescimento até atingir seus valores máximos. Após, passa por um período de platô e, então, inicia o seu declínio. Fisiologicamente, estima-se que este declínio seja tênue ao longo dos anos de vida adulta dos indivíduos até tornarem-se idosos.^(1,27)

Tanto os volumes expiratórios forçados como as capacidades pulmonares aumentam consideravelmente no tempo transcorrido entre a infância e o início da vida adulta. A CVF é afetada tanto por alterações na força muscular, tamanho, conformidade e rigidez da caixa torácica, quanto pela quantidade e tamanho dos alvéolos pulmonares. O VEF₁, por sua vez, é afetado pelo calibre e pela elasticidade das vias aéreas do pulmão. Considerando que o crescimento das vias aéreas de pequeno e grande calibre não acompanham a formação do parênquima pulmonar, valores de VEF₁ e CVF não aumentam na mesma velocidade. Assim, durante a infância, a CVF aumenta mais rapidamente que o VEF₁. Na adolescência, percebe-se um aumento considerável do VEF₁ concomitante ao contínuo aumento da CVF até o início da vida adulta, momento este que antecede a fase de platô fisiológico da função pulmonar.⁽¹⁵⁾

A espirometria é o exame mais utilizado para a avaliação dos volumes e capacidades pulmonares. Os parâmetros espirométricos de interesse são representados na curva volume-tempo, correspondente a uma manobra expiratória forçada a partir da capacidade pulmonar total (CPT). Por meio da manobra de CVF é possível classificar os distúrbios como processos obstrutivos ou restritivos. Funcionalmente, os distúrbios obstrutivos são definidos pela redução da relação VEF₁/CVF associada ou não a redução do VEF₁, utilizando-se os valores preditos de VEF₁ para classificar a severidade da obstrução. Por outro lado, o distúrbio restritivo é caracterizado por CVF abaixo do limite inferior previsto, acompanhado de redução proporcional do VEF₁, fazendo com que a relação VEF₁/CVF mantenha-se dentro dos valores previstos. Podem ser também obtidos por meio desse teste: o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75%}), medida importante que representa o grau de permeabilidade das vias aéreas ao mensurar a velocidade da saída de ar dos pulmões, e o pico de fluxo expiratório (PFE), que representa o fluxo (L/min) máximo

de ar expelido durante uma manobra de CVF. Os valores absolutos obtidos pela espirometria devem ser comparados com os valores de referência de acordo com a população estudada.⁽²⁸⁾

Análises repetidas das medidas de função pulmonar na infância, adolescência e fase adulta são necessárias para que sejam identificados os possíveis comportamentos que podem assumir as trajetórias de função pulmonar. Trajetórias estas que podem ser influenciadas por fatores de risco experienciados pelo indivíduos, quer seja no período gestacional, na primeira infância, na puberdade ou, ainda, no início da vida adulta.^(8,9)

Estudos recentes sobre o tema relatam que um padrão persistentemente reduzido de função pulmonar observado da infância até a idade adulta está relacionado, principalmente, com histórico de asma materna^(8,21) e diagnóstico pessoal de asma,^(8,9,21) maior frequência de doenças respiratórias na primeira infância,⁽²¹⁾ relato de ocorrência de pneumonia, rinite alérgica e bronquite crônica⁽⁸⁾ e, ainda, com a exposição passiva ao tabaco, por meio do fumo gestacional, e direta, a partir do hábito adquirido.^(8,9)

2.2 Fatores que podem influenciar a trajetória da função pulmonar

Exposição a determinadas circunstâncias durante todo o ciclo vital, incluindo o período gestacional, tendem a exercer influência sobre os parâmetros de função pulmonar durante toda a vida dos indivíduos.⁽¹⁾ A seguir estão descritos alguns dos principais fatores que podem estar relacionados com a função pulmonar durante a sua fase de desenvolvimento.

2.2.1 Condições socioeconômicas

Indivíduos em piores condições socioeconômicas podem ser mais expostos a fatores de risco para uma trajetória de função pulmonar desfavorável, e, conseqüentemente, tendem a apresentar maiores prevalências de morbidades respiratórias, tais como infecções respiratórias e asma.⁽²⁹⁾ Assim, a condição socioeconômica é considerada um preditor importante da função pulmonar.⁽³⁰⁾

A partir dos resultados de um estudo de coorte de nascimentos envolvendo 5.113 indivíduos norte-americanos, Jackson et al. (2004)⁽³⁰⁾ investigaram a influência

do status socioeconômico na infância sobre a função pulmonar na vida adulta de duas formas: avaliando valores preditos de função pulmonar e o seu declínio ao longo do tempo. Os autores concluíram que indivíduos nos mais baixos estratos socioeconômicos têm valores preditos mais baixos e o declínio da função pulmonar é precoce e mais acelerado em comparação ao grupo pertencente ao maior estrato socioeconômico.

Estudo com dados oriundos da Coorte de 1993 de Pelotas até os 15 anos avaliou a relação entre a trajetória socioeconômica com a função pulmonar na adolescência. Os autores concluíram haver uma associação inversa entre a função pulmonar com a condição socioeconômica, sendo a altura dos indivíduos um forte mediador nessa associação. Além disso, a altura se relaciona intimamente com as condições econômicas e sociais em fases fundamentais do crescimento corporal.⁽³¹⁾

2.2.2 Consumo de álcool, tabagismo materno e exposição precoce à poluentes ambientais

O abuso materno de álcool aumenta a probabilidade da ocorrência de parto prematuro em 35%, o que por sua vez é considerado um potencial fator de risco para pior função pulmonar na infância. Além disso, acredita-se que a exposição do feto a essa droga torna os pulmões mais suscetíveis a infecções e, consequentemente, a comprometimentos pulmonares pós gestacionais.⁽¹⁾

Quanto ao tabagismo durante a gravidez, apesar da prevalência ter diminuído nas últimas décadas,⁽²⁷⁾ ele continua sendo um potencial fator de risco para a diminuição da função pulmonar na adolescência⁽³²⁾ e na vida adulta.^(8,9) O tabaco, assim como o álcool, aumenta a ocorrência de parto prematuro e é a principal causa de restrição de crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer, fatores que estão relacionados ao comprometimento da formação do trato respiratório e à subsequente diminuição do desempenho da função pulmonar.^(11,27,33)

Turner et al. (2014)⁽³⁴⁾ realizaram um estudo longitudinal sobre a função pulmonar por meio de medidas de fluxo máximo a partir da capacidade residual funcional ($V'_{max}CRF$). Essas medidas foram obtidas pela manobra de compressão toracoabdominal rápida, realizada no 1º, 6º e 12º mês de vida, e de fluxo expiratório forçado ($FEF_{25-75\%}$) obtido por meio de espirometria realizada aos 6, 12 e 18 anos. O $FEF_{25-75\%}$ foi a medida utilizada por ser mais comparável ao $V'_{max}CRF$ do que os

parâmetros de VEF₁ e CVF. Na análise ajustada, um dos fatores que mais influenciaram a ocorrência de trajetórias reduzidas de função pulmonar traçadas desde o primeiro mês de vida até os 18 anos foi o fumo gestacional. Em média, houve uma redução de 8,1% nos valores preditos de V'maxCRF e FEF_{25-75%} naqueles indivíduos cujas mães fumaram na gestação. História de asma materna, limitação ao fluxo aéreo e atopia durante a infância apresentaram, em média, uma redução de 9,8%, 17,4% e 12,6%, respectivamente, nos valores preditos desses parâmetros.

Há evidências na literatura de que a exposição ao fumo dos pais na infância e, posteriormente, o fumo ativo atuam sinergicamente no comprometimento da função pulmonar na vida adulta. Dessa forma, a exposição precoce ao fumo, além de prejudicar a função pulmonar diretamente, também aumenta a suscetibilidade destes indivíduos ao vício, predispondo-os a desenvolver limitações progressivas ao fluxo aéreo.⁽¹⁰⁾

No estudo de Bui et al. (2018),⁽⁸⁾ além da interação entre exposição precoce ao tabaco e fumo na vida adulta, os autores observaram que o fumo materno aumentou o risco dos indivíduos desenvolverem um declínio acelerado dos valores de VEF₁. Corroborando com estes achados, Belgrave et al. (2018)⁽⁹⁾ relataram que o risco de pertencer à pior trajetória de função pulmonar, caracterizada por valores de VEF₁ persistentemente muito abaixo dos valores preditos, diminuiu em 76% entre as crianças de pais que não fumavam.

Ainda que a criança não seja exposta ao tabaco no período gestacional e pós-natal, estudos sugerem que a sua função pulmonar possa ser também prejudicada pela exposição passiva à poluentes ambientais. Um estudo investigou a função pulmonar dos quatro aos nove anos em crianças não asmáticas e verificou menores valores de VEF₁ e CVF em crianças cujas mães foram expostas a altas concentrações de poluentes ambientais no período gestacional.⁽³⁵⁾ Além disso, a exposição pós-natal à poluição ambiental, particularmente na infância, tem sido associada a uma maior vulnerabilidade a doenças respiratórias⁽¹⁾ e menor crescimento pulmonar, assim como ocorre com a exposição passiva ao tabaco.⁽⁵⁾

2.2.3 Prematuridade e baixo peso ao nascer

Evidências epidemiológicas sugerem que o baixo peso ao nascer, decorrente tanto da prematuridade como da restrição de crescimento intrauterino, pode estar relacionado a maior ocorrência de morbidades respiratórias ao longo do ciclo vital. O parto prematuro, que ocorre antes da 37ª semana de gestação, é a causa mais comum de atraso no desenvolvimento dos pulmões, sendo considerado um potencial fator de risco para causar sequelas tardias na função pulmonar.⁽¹⁷⁾

Em uma revisão sistemática, observou-se que estudos longitudinais têm reportado a limitação persistente ao fluxo aéreo (redução do VEF₁ e da relação VEF₁/CVF) e a hiperresponsividade brônquica (HRB) como fatores que predisõem a uma função pulmonar reduzida aos 11 anos de idade em indivíduos nascidos pré-termo.⁽¹⁾

Por meio de uma análise transversal, Augustí, Noell e Faner (2017)⁽¹²⁾ avaliaram diferenças entre 5.721 indivíduos que apresentaram função pulmonar abaixo do esperado (VEF₁<80%) e função pulmonar normal (VEF₁≥80%) em três grandes coortes em dois distintos momentos, aos 20-40 anos e aos 50-65 anos de idade. Os autores concluíram que a proporção de indivíduos que apresentaram baixo peso ao nascer foi duas vezes maior entre indivíduos com função pulmonar baixa comparativamente àqueles com função pulmonar normal. Em outro estudo recente, com dados de três coortes de nascimento na Austrália e no Reino Unido, o baixo peso ao nascer (<2500 gramas) não esteve associado com padrão de VEF₁ persistentemente reduzido.⁽⁹⁾

2.2.4 Amamentação e nutrição na primeira infância

Considerando que a segunda fase determinante de crescimento pulmonar ocorre fora do útero, já na primeira infância, alguns estudos de revisão sobre o tema apontam a amamentação e as questões nutricionais da criança como fatores importantes para uma adequada função pulmonar.^(1,2)

Para alguns autores, esta relação se estabelece pelo efeito protetor da amamentação contra infecções respiratórias⁽³⁶⁾ e a ocorrência de asma^(37,38) nos primeiros anos de vida. Uma meta-análise, que compilou resultados de 75 artigos, concluiu que a amamentação diminuiu em 22% (OR=0,78; IC95%:0,74-0,84) a

ocorrência de asma na vida, repercutindo positivamente sobre a função pulmonar em um período importante do seu desenvolvimento.⁽³⁷⁾

No estudo de Bui et al. (2018),⁽⁸⁾ apesar da associação não ter sido estatisticamente significativa, observou-se que os indivíduos que foram exclusivamente amamentados demonstraram 30% menos chance de pertencer às duas piores trajetórias de função pulmonar, caracterizadas por valores de VEF₁ inicialmente abaixo da média com declínio acelerado (OR=0,70; IC95%:0,4-1,2) e por valores de VEF₁ muito abaixo da média e constante ao longo dos anos (OR=0,70; IC95%:0,5-1,1).

Por outro lado, resultados de um ensaio clínico randomizado realizado em maternidades da Bielorrússia, cujo objetivo foi investigar o efeito da amamentação exclusiva e prolongada no primeiro ano de vida nos sintomas de asma e nos parâmetros de função pulmonar aos 16 anos, não conseguiram confirmar qualquer associação entre amamentação e os desfechos estudados.⁽³⁹⁾ Tal resultado, no entanto, pode estar relacionado com a diminuição da adesão à amamentação exclusiva observada em ambos os grupos, principalmente a partir dos três meses de idade.

2.2.5 Doenças respiratórias e alergias

Algumas morbidades respiratórias desenvolvidas após o nascimento e durante a infância podem predispor uma pior função pulmonar na idade adulta. Entre estas doenças, destacam-se a displasia broncopulmonar inerente à prematuridade, bronquiolite viral, pneumonias de repetição durante a primeira infância, HRB e diagnóstico de asma e sintomas de chiado no peito.^(1,2)

Em alguns estudos, as trajetórias de função pulmonar avaliadas antes da puberdade até a vida adulta demonstraram perdas progressivas nos valores de VEF₁ e relação VEF₁/CVF em indivíduos asmáticos,^(18,19) principalmente entre aqueles que apresentam sintomas de asma persistente ao longo dos anos^(15-17,20,40). Reforçando a ideia do efeito adverso e progressivo da asma na trajetória de função pulmonar, outro estudo de base populacional, realizado em duas coortes de nascimento nos Estados Unidos, observou que o percentual de indivíduos com valores de VEF₁ e relação VEF₁/CVF abaixo dos limites inferiores de normalidade aumentou significativamente dos 6 aos 18 anos no grupo de asmáticos.⁽⁴¹⁾

No estudo de Bui et al. (2018),⁽⁸⁾ o diagnóstico de asma na vida adulta esteve associado ao efeito adverso da asma na infância na determinação dos piores padrões de função pulmonar ao longo do ciclo vital, pelo menos da infância até os 53 anos de idade. Sob outra perspectiva, os mesmos autores investigaram a influência de diferentes perfis de fatores de risco respiratórios traçados na infância, sobre a função pulmonar e a ocorrência de DPOC aos 53 anos. Comparativamente ao grupo de indivíduos “não ou menos expostos”, aqueles que pertenceram ao perfil constituído por “asma, bronquite e alergia frequentes” demonstraram parâmetros de VEF₁ e VEF₁/CVF significativamente menores, bem como um risco maior de apresentar DPOC nessa idade.⁽⁴²⁾

Similarmente, Belgrave et al. (2018)⁽⁹⁾ encontraram a asma associada à trajetória de função pulmonar com valores de VEF₁ persistentemente muito abaixo dos valores preditos.

Além da asma, o chiado do peito^(12, 22), a sensibilização alérgica,^(8,12) a pneumonia^(8,43) e a HRB⁽⁴⁴⁾ foram descritos como fatores de risco para piores trajetórias de função pulmonar da infância à idade adulta.

2.2.6 Adiposidade corporal

A literatura tem reportado resultados que convergem para o efeito negativo da obesidade sobre a função pulmonar. Em uma revisão sistemática sobre o tema, a compilação de resultados de diferentes estudos levaram os autores a concluir que existe uma relação inversa entre a obesidade, estimada pela circunferência abdominal, e a função pulmonar, sendo esta mais evidente nos homens comparativamente às mulheres.⁽⁴⁵⁾

Corroborando com essas evidências, em uma coorte de nascimentos no sul do Brasil, a prevalência de chiado no peito autorreferido foi 50% superior em obesos, quando comparados aos eutróficos.⁽⁴⁶⁾ Oliveira et al. (2016),⁽⁴⁷⁾ ao avaliarem 7.347 indivíduos com 18 ou 30 anos de idade, reportaram que, ao mesmo tempo que a função pulmonar se relaciona de forma positiva com a massa livre de gordura, a mesma apresenta associações negativas com a massa gorda.

Em outro estudo de base populacional, houve uma discreta associação entre a trajetória que apresentou valores de VEF₁ muito abaixo da média e constante ao longo dos anos com sobrepeso na infância.⁽⁸⁾

2.2.7 Fumo ativo

O conhecimento sobre os efeitos adversos do fumo iniciou com estudos de 1977, quando Fletcher e Peto,⁽⁴⁸⁾ em seu famoso e pioneiro estudo, relataram uma variabilidade muito grande no comportamento da função pulmonar ao longo do tempo em fumantes, ex-fumantes e não fumantes pertencentes à uma coorte de 792 homens. Posteriormente, estudos sobre o tema continuam associando o fumo a um menor crescimento da função pulmonar a partir da adolescência até a idade adulta, bem como a um declínio precoce e/ou acelerado destes.^(8,12-14)

Um estudo⁽⁸⁾ realizado na Austrália apontou que a trajetória com valores de VEF₁, inicialmente abaixo da média e com declínio acelerado, apresentou a prevalência mais alta de fumo. Além disso, apesar da trajetória caracterizada por valores de VEF₁ ligeiramente abaixo da média demonstrar, aos 20 anos de idade, um padrão similar à trajetória que apresentou valores de VEF₁ inicialmente abaixo da média com declínio acelerado, esta apresentava prevalência muito menor de fumantes, o que pode ter prevenido, de certa forma, o rápido declínio da função pulmonar. Além disso, a prevalência e a intensidade do fumo foram significativamente menores nas três trajetórias mais favoráveis de função pulmonar encontradas no estudo.

Em outro estudo similar,⁽¹²⁾ também de base populacional, a prevalência de tabagismo pelo menos uma vez na vida foi maior em indivíduos com pior função pulmonar. Além disso, entre esses indivíduos havia maiores proporções de início do vício ao tabagismo no último ano, de ter sido exposto ao cigarro ao longo da vida e também de indivíduos que se referiam fumantes no momento da avaliação.

Além do tabaco, observa-se atualmente um aumento da prevalência do consumo de maconha entre adolescentes e adultos jovens.⁽⁴⁹⁾ Assim como para o tabaco, estudos tem demonstrado efeitos deletérios da maconha sobre a função pulmonar como redução da relação VEF₁/CVF⁽⁵⁰⁾ e associação com um risco maior de ocorrência de tosse produtiva, bronquite crônica, chiado no peito e dispneia.⁽⁴⁹⁾

2.3 Estratégias de busca de referências sobre trajetórias de função pulmonar

Diante dos diversos potenciais fatores que influenciam as trajetórias de função pulmonar foi realizada uma busca sistematizada de publicações dentro do assunto.

As buscas por referências bibliográficas sobre o tema de pesquisa foram realizadas nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Web of Science (WOS)*, LILACS e SCOPUS. Para a definição dos termos de busca, além dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings (MeSH)*, foi realizada uma busca exploratória para identificar palavras-chave relevantes em artigos da área. A primeira busca foi realizada no dia 28 de fevereiro de 2018, sendo atualizada posteriormente em junho, porém, sem novas publicações relevantes.

Como estratégia inicial, optou-se por limitar a pesquisa a estudos realizados em humanos e escritos em idioma inglês, espanhol e português. Não foram feitas restrições quanto ao ano de publicação e faixa etária, devido à possibilidade de escassez de estudos referentes a trajetórias da função pulmonar da adolescência ao início da idade adulta. Para serem incluídos nesta revisão de literatura, os estudos deveriam ter caráter observacional e delineamento longitudinal. Além disso, a partir da busca, objetivou-se excluir aqueles que tinham como foco doenças específicas, como fibrose cística, enfisema pulmonar e câncer de pulmão, bem como os que avaliavam função pulmonar após procedimentos de lobectomia e transplante pulmonar. Os descritores utilizados na estratégia de busca, bem como as referências encontradas em cada base de dados, encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégias de busca sistematizada da literatura nas bases de dados sobre trajetórias de função pulmonar

Descritores/Estratégia de busca	PubMed	WOS	LILACS	SCOPUS
("pulmonary function" [All fields] OR "lung function" [All fields] OR "spirometry" [All fields] OR "pulmonary function test" [All fields] OR "spirometric function" [All fields])	73.714	66.367	1.737	50.234
AND				
("change" [All fields] OR "longitudinal decline" [All fields] OR "decline" [All fields] OR "lung volume reduction" [All fields] OR lung function trajectories [All fields] OR pulmonary function trajectories [All fields] OR "longitudinal lung function patterns" [All fields])	9.889	9.710	87	12.128
AND				
("cohort" [All fields] OR "longitudinal studies" [All fields] OR "prospective studies"[All fields])	2.208	1.306	13	3.246
NOT				
("cystic fibrosis" [title] OR "emphysema" [title] OR "lung cancer" [title] OR "lobectomy" [title] OR "transplantation" [title])	1.912	1.081	0	2.540
Total de títulos obtidos	1.912	1.081	0	2.540

Ao todo, foram recuperadas 5.533 referências nas quatro bases de dados, que foram importadas para um arquivo do programa End Note X7 (*Thompson Reuters Corp.*). Após a exclusão das duplicatas, restaram 3.530 referências para a etapa da leitura de títulos, sendo, posteriormente, eliminadas aquelas que não apresentavam relação com o tema proposto. Para a leitura dos resumos foram selecionados 159 títulos de interesse, sendo que 56 foram elegíveis para a leitura na íntegra, sendo todos os artigos originais. Em todas as etapas foram sendo excluídas as referências que se encaixavam nos critérios de exclusão, tais como: 1) estudos que avaliavam a função pulmonar por meio de uma única medida ao longo do tempo; 2) estudos onde a função pulmonar era avaliada em casos de doenças específicas diferentes daquelas para a qual a busca foi controlada; 3) casos em que as medidas de função pulmonar eram avaliadas por outros meios que não a espirometria e/ou que não usavam medida

de VEF₁ e relação VEF₁/CVF; e 4) estudos que avaliaram as trajetórias de função pulmonar somente em idades avançadas e/ou que não incluíam em seu escopo participantes adolescentes e adultos jovens.

A última etapa da busca compreendeu a leitura das referências dos 16 artigos selecionados, sendo adicionados mais dois estudos, totalizando as 18 referências que compõe esta revisão. O processo de revisão de literatura está ilustrado detalhadamente na Figura 1. A seguir, o Quadro 2 resume as principais características e resultados dos artigos selecionados a partir deste processo de revisão.

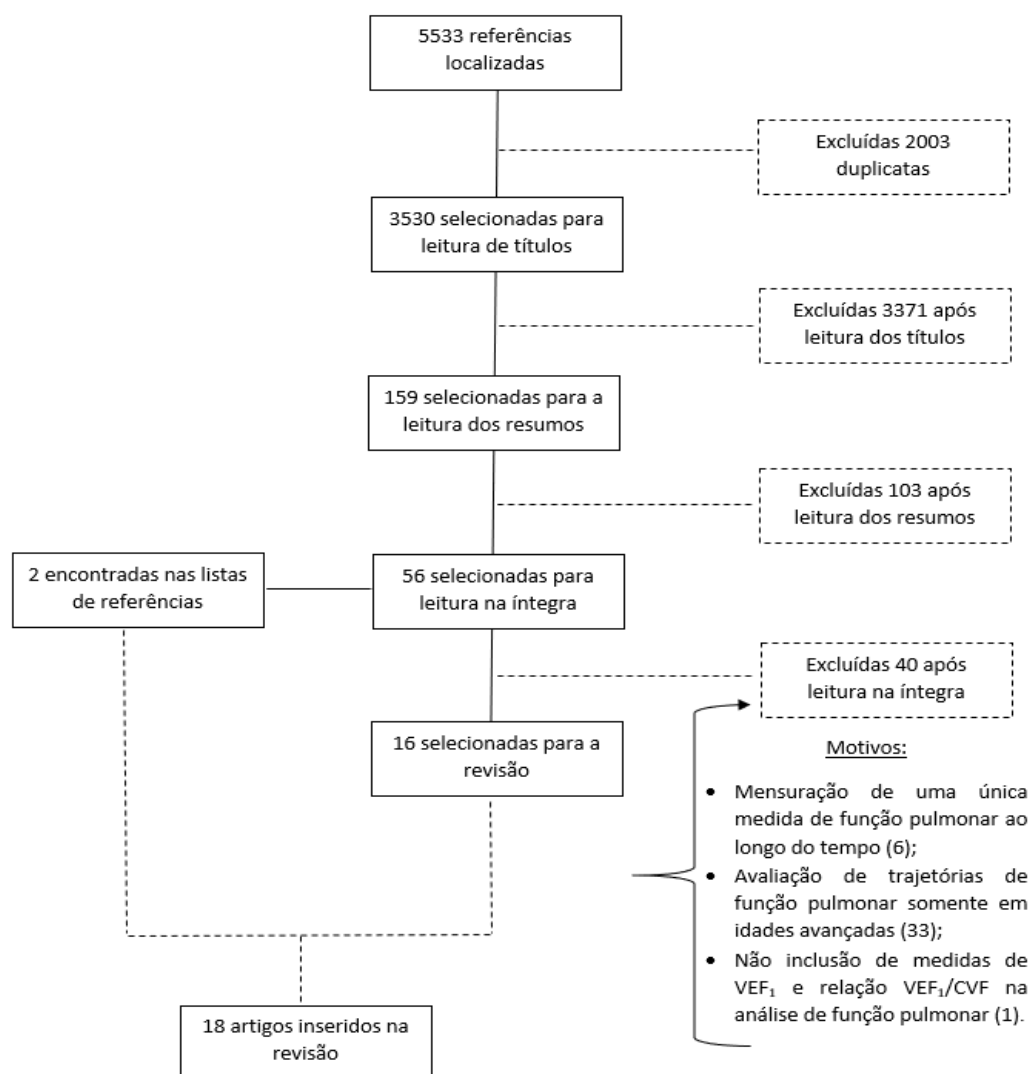


Figura 1 - Fluxograma do processo de revisão de literatura

Quadro 2 - Resumo dos artigos selecionados sobre trajetória de função pulmonar e fatores associados.

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Idade da primeira medida de FP Follow-up Acompanhamentos	Exposição	Desfecho	Ajustes	Principais achados
Xu <i>et al.</i> 1994 ⁽¹⁴⁾ Países Baixos Vlagtwedde Cohort Vlaardingen Cohort	n = 4.554 Idade: 15 anos Follow up: 24 anos Acompanhamentos: 7	Fumo ativo, estratificado por sexo.	VEF ₁	Altura Idade Sexo	Fumo esteve associado com uma redução significativa da FP em homens e mulheres. Mulheres fumantes apresentaram uma taxa de declínio de FP mais acelerada comparado aos homens que fumavam a mesma quantidade de maços/ano.
Wang <i>et al.</i> 1994 ⁽⁵¹⁾ Estados Unidos Harvard Six Cities Study	n = 8.706 Idade: 6 anos Follow up: 13 anos Acompanhamentos: anuais	Fumo paterno e materno	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%}	Altura Idade Cidade de residência Escolaridade dos pais	Somente o status vigente de fumo da mãe esteve associado à uma redução na taxa anual de crescimento da FP. Em crianças de 6 a 10 anos cujas mães fumavam, observou-se um crescimento mais lento da CVF e do VEF ₁ . Dos 11 aos 18 anos, a exposição ao fumo não influenciou as taxas de crescimento de VEF ₁ e CVF, apenas reduziu os valores de FEF _{25-75%} .
Gold <i>et al.</i> 1996 ⁽¹³⁾ Estados Unidos Harvard Six Cities Study	n = 10.060 Idade: 10 anos Follow up: 18 anos Acompanhamentos: anuais	Fumo ativo	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%}	Altura Idade Cidade de residência Escolaridade dos pais Fumo materno	As taxas de crescimento do VEF ₁ e da CVF se apresentaram consideravelmente reduzidas nos fumantes. Enquanto que as meninas não fumantes atingiam valores de pico de VEF ₁ e FEF _{25-75%} entre os 16 e 18 anos, aquelas que fumavam cinco ou mais cigarros por dia experienciaram, nesta mesma idade, um declínio destes mesmos parâmetros. Observou-se uma interação entre fumo e chiado no peito na sua relação com a FP.

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Idade da primeira medida de FP Follow-up Acompanhamentos	Exposição	Desfecho	Ajustes	Principais achados
Ulrik e Backer 1999 ⁽¹⁸⁾ Dinamarca Copenhagen Cohort	n = 408 Idade: 7 - 17 anos Follow up: 6 anos Acompanhamentos: 2	Asma Atopia HRB	VEF ₁ CVF	VEF ₁ (Baseline) Altura Idade Sexo	Asma, HRB e atopias estiveram associadas à valores de VEF ₁ finais reduzidos. Asma, HRB e atopias geram um efeito negativo no crescimento da FP de crianças e adolescentes.
Xuan et al. 2000 ⁽²²⁾ Austrália Belmont Cohort	n = 557 Idade: 8 – 10 anos Follow up: 10 anos Acompanhamentos: 2	Asma	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF	VEF ₁ (Baseline) Altura Idade Sexo	Asma esteve associada com uma redução na taxa de ascensão das medidas de VEF ₁ e VEF ₁ /CVF. Sem associação com a medida de CVF.
Sears et al. 2003 ⁽²⁰⁾ Nova Zelândia Dunedin Multidisciplinary Health Development Study Cohort	n = 613 Idade: 9 anos Follow up: 7 anos Acompanhamentos: 7	Asma	VEF ₁ VEF ₁ /CVF	Sexo Estratificado por fenótipos de chiado no peito	Nos homens com chiado no peito persistente, a média da relação de VEF ₁ /CVF foi 6,8% menor do que a média observada naqueles que nunca apresentaram chiado no peito. Nas mulheres, esse percentual foi de 4,7%. Nos indivíduos com chiado persistente, foram observados efeitos negativos acerca da presença de HRB e uso de corticosteroides inalatórios sobre as medidas de FP.
Morgan et al. 2005 ⁽¹⁷⁾ Estados Unidos Tucson Children's Respiratory Study Cohort	n = 826 Idade: 11 anos Follow up: 5 anos Acompanhamentos: 2	Chiado no peito aos 6 anos como preditor do diagnóstico de asma.	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%}	Altura Peso Idade	Crianças que apresentaram chiado transitório e persistente apresentaram valores significativamente menores de VEF ₁ , FEF ₂₅₋₇₅ e VEF ₁ /CVF aos 11 e aos 16 anos, quando comparadas aquelas que nunca apresentaram chiado.

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Idade da primeira medida de FP Follow-up Acompanhamentos	Exposição	Desfecho	Ajustes	Principais achados
Strunk et al. 2006 ⁽⁴¹⁾ Estados Unidos Childhood Asthma Management Program Cohort e Harvard Six Cities Study	n = 6.356 941 asmáticos 5415 controles Idade: 5 anos Follow up: 13 anos Acompanhamentos: anuais	Asma moderada e grave	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF	Altura Idade Sexo	A razão VEF ₁ /CVF, tanto para meninas como para meninos, mostrou-se progressivamente menor em crianças asmáticas quando comparadas às não asmáticas Após os 8 anos, crianças asmáticas apresentaram sempre valores de VEF ₁ significativamente menores quando comparadas as crianças não asmáticas, especialmente nos meninos
Guerra et al. 2013 ⁽¹⁰⁾ Estados Unidos Tucson Children's Respiratory Study Cohort	n = 519 Idade: 11 anos Follow up: 15 anos Acompanhamentos: 4	Fumo dos pais após o nascimento Fumo aos 16, 22 e 26 anos.	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%}	Altura Idade Sexo	Exposição ao fumo dos pais na infância junto ao hábito de fumar na vida adulta influenciaram significativamente as trajetórias de função pulmonar dos 11 aos 26 anos. Indivíduos duplamente expostos apresentaram taxa de declínio de FP mais rápida comparativamente aos demais
Harmsen et al. 2014 ⁽⁴⁴⁾ Dinamarca Copenhagen Cohort	n = 983 Idade: 7 – 17 anos Follow up: 20 anos Acompanhamentos: 4	HRB	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF	Altura Idade Sexo Asma Fumo	Aos 7 anos não houve associação entre HRB e valores de VEF ₁ . Indivíduos com HRB demonstraram uma redução significativa na taxa de crescimento da função pulmonar até os 18 anos.

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Idade da primeira medida de FP Follow-up Acompanhamentos	Exposição	Desfecho	Ajustes	Principais achados
Lodge et al. 2014 ⁽¹⁶⁾ Austrália Melbourne Atopy Cohort Study	n = 365 Idade: 12 anos Follow up: 6 anos Acompanhamentos: 2	Fenótipos de chiado no peito (sibilância)	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%}	Altura Idade Sexo Infecção respiratória (1 ano) Eczema (6 meses) Amamentação (por 3 meses) Fumos dos pais Asma dos pais Educação dos pais Cachorro na residência após nascimento	Indivíduos sibilantes persistentes e de início intermediário e tardio estiveram associados à um maior risco de apresentar um crescimento reduzido de VEF ₁ dos 7 aos 18 anos quando comparados aos nunca sibilantes. O fenótipo sibilante de início tardio também esteve relacionado à um crescimento reduzido dos valores de CVF entre os dois acompanhamentos. Não houve diferenças significativas quanto a relação VEF ₁ /CVF entre os diferentes fenótipos de sibilância e assintomáticos. A sibilância transitória não teve influência sobre o crescimento de função pulmonar
Lodrup Carlsen et al. 2014 ⁽¹⁹⁾ Noruega Environment and Childhood Asthma Birth Cohort	n = 329 Idade: 10 anos Follow up: 6 anos Acompanhamentos: 2	Asma Rinite Alérgica Dermatite atópica	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%}	Sem ajuste	As trajetórias de ascensão de VEF ₁ , FEF _{25-75%} e relação VEF ₁ /CVF diferiram significativamente entre indivíduos asmáticos e não asmáticos. As trajetórias de ascensão de VEF ₁ demonstraram-se significativamente reduzidas em indivíduos asmáticos que apresentavam conjuntamente as comorbidades de rinite alérgica e dermatite atópica.

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Idade da primeira medida de FP Follow-up Acompanhamentos	Exposição	Desfecho	Ajustes	Principais achados
Piccioni et al. 2015 ⁽¹⁵⁾ Itália	n = 242 Idade: 4 – 5 anos Follow up: 7 anos Acompanhamentos: 2	Asma	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%}	Altura Idade Sexo Peso	<p>Não houve diferença nas taxas anuais de VEF₁ e CVF entre asmáticos e não asmáticos dos 5 aos 12 anos.</p> <p>Uma redução na medida da relação VEF₁/CVF foi maior em asmáticos que apresentaram sintomas apenas no segundo acompanhamento ou em ambos.</p> <p>Uma redução significativamente maior de FEF_{25-75%} foi observada nos asmáticos diagnosticados no primeiro acompanhamento e que mantiveram estes mesmos sintomas aos 12 anos.</p>
Chan et al. 2015 ⁽⁴³⁾ Estados Unidos Tucson Children's Respiratory Study Cohort	n = 646 Idade: 11 anos Follow up: 15 anos Acompanhamentos: 4	Pneumonia (primeiros 3 meses de vida)	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%}	Altura Sexo Etnia/raça	<p>Pneumonia esteve significativamente associada a menores valores de VEF₁ aos 11, 16 e aos 22 anos.</p> <p>Valores significativamente menores da relação VEF₁/CVF e de FEF₂₅₋₇₅ foram observados aos 11, 16, 22 e 26 anos em indivíduos que tinham diagnóstico de pneumonia na infância.</p>
Halberg et al. 2015 ⁽⁴⁰⁾ Suécia Swedish Abbreviation for Children Allergy	n = 2.355 Idade: 8 anos Follow up: 8 anos Acompanhamentos: 2	Asma	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{50%}	Altura Idade Peso	<p>Foi observada uma redução significativa nos ganhos de VEF₁ e de FEF₅₀ dos 8 aos 16 anos no grupo de asmáticos persistentes e com diagnóstico tardio.</p> <p>O grupo de asmáticos transitórios demonstrou diferença em relação aos não asmáticos apenas para valores de FEF₅₀.</p>

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Idade da primeira medida de FP Follow-up Acompanhamentos	Exposição	Desfecho	Ajustes	Principais achados
Berry et al. 2016 ⁽²¹⁾ Estados Unidos Tucson Children's Respiratory Study Cohort	n = 599 Idade: 11 anos Follow up: 21 anos Acompanhamentos: 5	Fatores precoces	VEF ₁ VEF ₁ /CVF	Sexo	<p>Um em cada 10 indivíduos apresentou uma trajetória de FP com valores de VEF₁ abaixo do esperado.</p> <p>Trajetórias reduzidas de FP estiveram associadas ao diagnóstico de asma materna, FP reduzida aos 11 anos, doença respiratória na infância e asma aos 32 anos.</p> <p>Trajetórias de FP reduzida não estiveram associadas à exposição gestacional e pós-natal ao tabaco e nem ao hábito de fumar adquirido na adolescência e na vida adulta.</p>
Bui et al. 2018 ⁽⁸⁾ Austrália Tasmanian Longitudinal Health Study Cohort	n = 2.438 Idade: 7 anos Follow up: 46 anos Acompanhamentos: 6	Fatores precoces	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%}	Altura Sexo Etnia/raça	<p>Indivíduos que apresentaram FP inicialmente abaixo da média com declínio acelerado, também apresentaram na infância as maiores prevalências de asma, bronquite, rinite alérgica, pneumonia e de mães que fumavam pesado.</p> <p>Houve associação entre a exposição ao fumo materno e o fumo na vida adulta sobre o risco de pertencer ao grupo de declínio acelerado da FP.</p> <p>O sinergismo de fatores, como asma, eczema atópico e rinite alérgica na infância, aumentou em quase 5 vezes o risco de uma criança desenvolver uma trajetória muito abaixo da média.</p>

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Idade da primeira medida de FP Follow-up Acompanhamentos	Exposição	Desfecho	Ajustes	Principais achados
Belgrave et al. 2018 ⁽⁹⁾ Reino unido Manchester Asthma Allergy Study Cohort Avon Longitudinal Study of Parents and Children Australian Perth Infant Asthma Follow-up	n = 2.632 Idade: MAAS: 5 anos ALSPAC: 8 anos PIAF: 6 anos Follow up: MAAS: 11 anos ALSPAC: 16 anos PIAF: 12 anos Acompanhamentos: MAAS: 4 ALSPAC: 3 PIAF: 3	Fatores precoces	VEF ₁ *PIAF: mediu (V'max _{FRC}) no 1º, 6º e 12º mês de vida	Altura Sexo	<p>A trajetória persistentemente reduzida de VEF₁ esteve associada com a presença de chiado no peito, asma e HRB.</p> <p>Trajetórias persistentemente altas estiveram associadas com menor exposição ambiental ao tabaco na infância.</p> <p>Crianças expostas continuamente ao tabaco apresentaram um maior risco de desenvolver trajetórias abaixo da média ou, ainda, persistentemente reduzidas.</p> <p>Indivíduos que apresentaram uma trajetória persistentemente reduzida de FP ao longo da infância e adolescência, apresentaram os menores valores de VEF₁ no início da vida adulta.</p>

Legenda: FP: função pulmonar; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF; V'max_{FRC}: fluxo máximo a partir da capacidade residual funcional; HRB: hiperresponsividade brônquica.

2.3.1 Resultados dos estudos selecionados

Dos 18 artigos selecionados nesta revisão: quatro^(10,13,14,51) investigaram a relação da exposição ao fumo passivo com a trajetória da função pulmonar; oito relacionaram-na ao diagnóstico de asma^(15-20,40,41) que, por vezes, foi representado pelos fenótipos de chiado no peito; dois deles tiveram como exposição principal a HRB;^(22,44) outro pneumonia;⁽⁴³⁾ e, por fim, três estudos,^(8,9,21) publicados entre 2016 e 2018, trouxeram em seu escopo diferentes trajetórias de função pulmonar que foram relacionadas a diferentes fatores de risco precoces.

Todos os artigos foram oriundos de estudos observacionais, com delineamento longitudinal, uma vez que este era um critério de inclusão. Porém, devido à escassez de literatura sobre o tema, optou-se por não delimitar a seleção em virtude do tamanho da amostra ou com representatividade de alguma população. Assim, dos 18 artigos incluídos, 11 não eram de base populacional.^(10,15-22,43,44)

A seguir, será feita uma breve explanação sobre a construção das trajetórias de função pulmonar nos diferentes estudos. Posteriormente, serão descritos os principais resultados encontrados de acordo com os diferentes fatores relacionados a essas trajetórias.

2.3.1.1 Caracterização das trajetórias de função pulmonar

As trajetórias de função pulmonar foram traçadas por, pelo menos, valores de VEF₁ em todos os artigos.^(8-10,13-22,40,41,43,44,51) No entanto, a grande maioria utilizou também medidas de CVF^(8,10,13,15-19,22,40,41,43,44,51) ou relação VEF₁/CVF.^(8,10,13,15-17,19-22,40,41,43,44,51) Ainda, dez artigos avaliaram outros parâmetros, como o FEF_{25-75%}^(8,10,13,15-17,19,43,51) e o FEF_{50%}.⁽⁴⁰⁾

As publicações variaram quanto à idade da primeira medida de espirometria entre cinco e 17 anos.^(8-10,13-22,40,41,43,44,51) Quanto ao tempo de acompanhamento, este variou de cinco a 43 anos,^(8-10,13-22,40,41,43,44,51) sendo observado a realização de no mínimo duas avaliações espirométricas em sete estudos^(15-19,22,40) e de no máximo 18 espirometrias anuais em apenas um único estudo.⁽¹³⁾

De todos os artigos selecionados nesta revisão, apenas os publicados entre os anos de 2016 e 2018 conseguiram diferenciar e classificar diferentes trajetórias de função pulmonar. Estes estudos se basearam em valores de VEF₁^(8,9) e relação

VEF₁/CVF⁽²¹⁾ e construíram suas trajetórias a partir de modelos lineares generalizados de trajetórias baseadas em grupos⁽⁸⁾ e modelos de classe latente.^(9,21) Desconsiderando as particularidades de cada modelo, ambos os tipos de modelagem estimam a proporção populacional de cada subgrupo de trajetória e, posteriormente, calculam a probabilidade de cada indivíduo de pertencer a cada um desses subgrupos, considerando o seu perfil de função pulmonar observado ao longo do tempo.

O estudo de Berry et al. (2016)⁽²¹⁾ contou com a participação de 599 indivíduos pertencentes a uma coorte de nascidos em Tucson (*Tucson Children's Respiratory Study Cohort*), em que seus participantes realizaram espirometria aos 11, 16, 22, 26 e 32 anos. Devido ao reduzido tamanho da amostra, os autores conseguiram definir apenas dois tipos de trajetórias de função pulmonar: (1) trajetória normal, que representou cerca de 90% da amostra, e (2) trajetória com valores de VEF₁/CVF abaixo do esperado, composta pelo restante da amostra.

No estudo de Bui et al. (2018)⁽⁸⁾ foram avaliadas medidas repetidas de função pulmonar aos 7, 13, 18, 45, 50 e 53 anos de idade em 2438 indivíduos pertencentes à uma Coorte iniciada na Tasmânia em 1961 (*Tasmanian Longitudinal Health Study Cohort*). Este longo acompanhamento e tamanho amostral possibilitou a construção de seis tipos de trajetórias de função pulmonar: (1) trajetória inicialmente abaixo da média com declínio acelerado, equivalente a 4% da amostra; (2) trajetória persistentemente abaixo da média, correspondente a 6% da amostra; (3) trajetória inicialmente abaixo da média com crescimento acelerado e declínio normal, representando 8% da amostra; (4) trajetória persistentemente alta, abrangendo 12% da amostra; (5) trajetória ligeiramente abaixo da média, contendo 32% da amostra; e (6) trajetória mediana e constante ao longo do tempo, incluindo 38% da amostra.

Com o intuito de testar a hipótese de que fatores de risco precoces determinam diferentes trajetórias de crescimento da função pulmonar, Belgrave et al. (2018)⁽⁹⁾ avaliaram o VEF₁ de 2.631 indivíduos pertencentes a três grandes coortes de nascimento: *Manchester Asthma Allergy Study Cohort* (MASS), *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) e *Australian Perth Infant Asthma Follow-up* (PIAF). Estes foram mensurados em várias ocasiões durante a infância, adolescência e início da vida adulta. Os autores encontraram quatro trajetórias diferentes que caracterizaram o padrão de função pulmonar da amostra ao longo do tempo, são elas: (1) trajetória persistentemente alta; (2) trajetória persistentemente reduzida; (3)

trajetória normal; e (4) trajetória abaixo da média. Neste estudo, a maioria dos indivíduos apresentou comportamentos de VEF₁ condizentes com trajetórias de função pulmonar normal (45% da amostra) e abaixo da média (44% da amostra).

Os demais estudos, apesar de não terem classificado os resultados encontrados em distintas trajetórias, utilizaram diferentes análises a fim de quantificar as alterações longitudinais no padrão de comportamento da função pulmonar. Para tanto, eles utilizaram modelos lineares generalizados,^(15,19,20,40,41,43) modelos de efeito aleatório,^(10,17) modelo de regressão com medidas repetidas,^(13,44) modelo autorregressivo⁽²²⁾ e “*Regression Spline Model*”.^(14,51) Em dois estudos,^(16,18) não ficou explícita a forma com que os autores realizaram as análises de predição dos parâmetros de função pulmonar ao longo do tempo.

2.3.1.2 Exposição ao fumo e trajetória de função pulmonar

Todos os quatro estudos reportaram efeitos negativos acerca do fumo sobre a evolução da função pulmonar da infância à idade adulta.

Xu et al. (1994)⁽¹⁴⁾ investigaram a relação do fumo na perda de função pulmonar em duas coortes de base populacional realizadas nos Países Baixos. Aproximadamente 4.554 indivíduos foram acompanhados a cada três anos durante 24 anos, fornecendo, em média, sete medidas de função pulmonar ao longo do acompanhamento. Comparativamente àqueles que nunca fumaram, o excesso de redução da função pulmonar para fumantes leves, pesados e moderados foi, respectivamente, de 4.4, 9.5 e 13.5 ml/ano nos homens e de 6.1, 10.8 e 18.8 ml/ano nas mulheres. Além disso, os indivíduos que deixaram de fumar ao longo do estudo apresentaram uma menor redução de VEF₁ em relação aos que continuaram fumando.

A partir de dados do H6CS (Harvard Six Cities Study), Wang et al. (1994)⁽⁵¹⁾ investigaram a associação entre exposição ao fumo materno e paterno e função pulmonar dos 6 aos 18 anos de idade em 8.706 crianças acompanhadas anualmente. No presente estudo, somente o status atual de fumo da mãe esteve associado a uma redução na taxa anual de crescimento da função pulmonar. Em crianças de 6 a 10 anos cujas mães fumavam, observou-se um crescimento mais lento de CVF ($\beta = -2.8$ ml/ano) e de VEF₁ ($\beta = -3.8$ ml/ano) comparativamente às crianças de mães não fumantes. Dos 11 aos 18 anos, a exposição ao fumo não influenciou as taxas de

crescimento de VEF₁ e CVF, apenas reduziu os valores de FEF_{25-75%}.

Outro estudo⁽¹³⁾ realizado com base nos dados desta mesma coorte avaliou os efeitos do fumo ativo sobre a trajetória da função pulmonar em 10.060 adolescentes dos 10 aos 18 anos de idade. Os autores encontraram uma relação de dose-resposta entre o fumo e valores mais baixos para a relação VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}. As taxas de crescimento de VEF₁ e de CVF foram menores nos participantes fumantes. Adicionalmente, enquanto que as meninas não fumantes atingiam valores de pico de VEF₁ e FEF_{25-75%} entre os 16 e 18 anos de idade, aquelas que fumavam cinco ou mais cigarros diários apresentavam um declínio destes mesmos parâmetros.

O estudo de Guerra et al. (2013)⁽¹⁰⁾ testou, prospectivamente, a hipótese de que o fumo dos pais potencializa o efeito adverso do hábito de fumar na fase adulta. Os autores concluíram que os efeitos combinados da exposição ao fumo dos pais na infância com o hábito de fumar na vida adulta influenciaram significativamente as trajetórias de função pulmonar, medida pela relação VEF₁/CVF, dos 11 aos 26 anos. Indivíduos duplamente expostos apresentaram a taxa de declínio de função pulmonar mais rápida comparativamente aos demais. Relação adversa entre o fumo dos pais na infância só foi observada em indivíduos que eram fumantes na vida adulta, para os demais grupos não foram encontradas associações estatisticamente significativas.

2.3.1.3 Doenças e sintomas respiratórios e trajetória da função pulmonar

Os estudos que investigaram a influência de comorbidades respiratórias foram unânimes em concluir que as mesmas repercutem adversamente sobre os níveis de função pulmonar dos indivíduos desde a infância até a adolescência e início da vida adulta.

Em relação à asma, os autores relataram que principalmente o fenótipo de asma persistente esteve sempre relacionado a valores de função pulmonar abaixo do predito ao longo do tempo de acompanhamento.^(15-18,20,40) Neste contexto, o estudo de Hallberg et al. (2015)⁽⁴⁰⁾ contou com uma amostra grande de indivíduos asmáticos e conseguiu demonstrar resultados consistentes. Os autores avaliaram 2.355 indivíduos aos 8 e aos 16 anos de idade, pertencentes a uma coorte de nascimentos em Estocolmo, na Suécia, comparando as trajetórias de função pulmonar em quatro fenótipos diferentes de asma: transitória, persistente, asma com início intermediário e com início tardio e também em indivíduos assintomáticos. Aos 8 anos, indivíduos com

asma persistente apresentaram valores significativamente menores de VEF₁ e de relação VEF₁/CVF. Aos 16 anos, todos os grupos de asma foram associados com menores valores de função pulmonar. Na análise longitudinal, foram observados menores ganhos de VEF₁ dos 8 aos 16 anos no grupo de asmáticos persistentes (VEF₁ = -262 ml) e no grupo de asmáticos com diagnóstico tardio (VEF₁ = -124 ml) em relação ao grupo de assintomáticos.

Outros estudos que também avaliaram a função pulmonar em razão dos diferentes fenótipos de asma, muito embora tenham apresentado tamanhos amostrais de não mais do que 850 indivíduos, também encontraram resultados semelhantes aos já relatados. Em dois deles,^(17,20) os autores concluíram que, ao longo da infância e início da vida adulta, indivíduos que apresentavam asma persistente tinham medidas de VEF₁ e de relação VEF₁/CVF significativamente mais reduzidas comparativamente aos assintomáticos. Em outros dois estudos, os fenótipos representados pelos indivíduos asmáticos persistentes^(16,18) e de início intermediário e tardio⁽¹⁶⁾ estiveram associados a um risco maior de apresentar um crescimento menor de VEF₁ dos 7 aos 18 anos quando comparados aos indivíduos assintomáticos. Quanto à relação VEF₁/CVF, um dos estudos observou que não houve diferenças significativas entre asmáticos e assintomáticos.⁽¹⁶⁾ No entanto, outros autores⁽¹⁵⁾ relataram que o declínio da relação VEF₁/CVF dos 5 aos 12 anos foi maior em asmáticos de diagnóstico tardio e persistentes quando comparados aos indivíduos não asmáticos.

Strunk et al. (2006),⁽⁴¹⁾ em outro contexto de abordagem da doença, investigaram a relação entre o diagnóstico de asma moderada e severa no desempenho da função pulmonar dos 5 aos 18 anos de idade. Dados espirométricos de 1.041 crianças asmáticas da coorte *The Childhood Asthma Management Program* (CAMP) foram comparados aos de 5.415 crianças não asmáticas pertencentes à Coorte *Harvard Six Cities Study* (H6CS). Valores de VEF₁ em crianças asmáticas e não asmáticas de ambos os sexos foram similares entre os 5 e 7 anos de idade. Após os 8 anos, valores de VEF₁ em crianças não asmáticas se tornaram progressivamente maiores quando comparados aos de crianças asmáticas, especialmente nos meninos. A relação VEF₁/CVF, tanto para meninas como para meninos, mostrou-se progressivamente menor em crianças asmáticas quando comparadas às não asmáticas. O percentual de meninos com valores de VEF₁ abaixo do limite inferior de normalidade aumentou de 12%, aos 6 anos de idade, para 18,6% aos 18 anos. Nas meninas, a porcentagem representante de valores de VEF₁ abaixo do limite inferior de

normalidade também apresentou comportamento semelhante, porém não significativo, sendo de 10,8% aos 6 anos de idade, 15,8% aos 14 anos e 13% aos 18 anos.

Associando o diagnóstico de asma com outras doenças alérgicas, Lodrup Carlsen et al. (2014)⁽¹⁹⁾ investigaram a relação entre trajetória de função pulmonar do nascimento aos 16 anos de idade em relação aos fenótipos de asma e diagnóstico de rinite alérgica e dermatite atópica. Os autores concluíram que as trajetórias de ascensão de VEF₁, FEF_{25-75%} e relação VEF₁/CVF diferiram entre indivíduos asmáticos e não asmáticos. As trajetórias de VEF₁ se mostraram significativamente reduzidas em indivíduos asmáticos que apresentavam também rinite alérgica e dermatite atópica.

Harmsen et al. (2014)⁽⁴⁴⁾ investigaram a associação entre HRB e desenvolvimento da função pulmonar da infância até a adolescência. Os resultados do estudo relatam que aos 7 anos não havia diferença para os valores de VEF₁ entre quem tinha ou não HRB. No entanto, os sintomáticos demonstraram uma redução significativa na taxa de crescimento dessa medida até os 18 anos. Em outros estudos, a HRB também esteve associada com uma redução na taxa de ascensão dos valores de VEF₁^(18,22) e da relação VEF₁/CVF.⁽²²⁾

Chan et al. (2015)⁽⁴³⁾ investigaram a relação entre o diagnóstico médico de pneumonia nos três primeiros anos de vida com prognósticos adversos de função pulmonar na vida adulta. Dados de função pulmonar foram obtidos aos 11, 16, 22 e 26 anos por meio de espirometria. O diagnóstico de pneumonia nos primeiros anos de vida esteve associado a uma função pulmonar reduzida, além de uma maior prevalência de asma na vida adulta. Indivíduos que retrataram infecção respiratória até os 3 anos, apresentaram valores de VEF₁ pré e pós broncodilatador significativamente menores aos 11, 16 e aos 22 anos, respectivamente. Valores menores da razão de relação VEF₁/CVF e de FEF₂₅₋₇₅ pré e pós broncodilatador foram observados aos 11, 16, 22 e 26 anos.

2.3.1.4 Fatores precoces e trajetória de função pulmonar

Berry et al. (2016)⁽²¹⁾ propuseram identificar indivíduos que apresentassem uma trajetória persistentemente reduzida de função pulmonar da infância até a vida adulta juntamente com fatores precoces associados ao padrão dessa trajetória. Dos 599

indivíduos pertencentes à coorte, 1 em cada 10 apresentou uma trajetória de função pulmonar com valores de relação VEF₁/CVF abaixo do esperado. Comparativamente àqueles que apresentaram uma trajetória de função pulmonar normal, eram mais propensos a terem mães com diagnóstico de asma e apresentaram função pulmonar inicial menor, bem como maior frequência de doença respiratória na infância e, ainda, diagnóstico de asma aos 32 anos. Outro achado deste estudo foi que trajetórias de função pulmonar reduzidas não estiveram associadas à exposição gestacional e pós-natal ao tabaco e nem mesmo foi observada entre os dois tipos de trajetórias alguma diferença significativa quanto a proporção de indivíduos fumantes na adolescência e na vida adulta.⁽²¹⁾

O estudo de Bui et al. (2018)⁽⁸⁾ também encontrou associações entre fatores de risco precoces e piores trajetórias de função pulmonar. Os autores concluíram que indivíduos que apresentaram função pulmonar inicialmente abaixo da média com declínio acelerado, também apresentaram na infância as maiores prevalências de asma, bronquite, rinite alérgica, pneumonia e de mães que fumavam pesado. Além disso, foi observada uma interação entre a exposição ao fumo materno e o fumo na vida adulta sobre o risco de pertencer ao grupo de declínio acelerado da função pulmonar. Assim, o efeito adverso do fumo materno neste desfecho foi potencializado pelo hábito de fumar na vida adulta.

Indivíduos cuja função pulmonar foi considerada como persistentemente muito abaixo da média apresentaram maiores prevalências de asma e histórico de asma paterna e materna. O sinergismo de fatores, como asma, eczema atópico e rinite alérgica na infância, aumentou em quase 5 vezes o risco de uma criança desenvolver essa trajetória. Uma discreta associação entre essa trajetória com alergias alimentares e sobrepeso na infância foram também observadas.⁽⁸⁾

Aos 53 anos, indivíduos que haviam apresentado trajetória de função pulmonar inicialmente abaixo da média com declínio acelerado, representavam a maior prevalência de DPOC (46%), seguidos pelos de trajetória persistentemente muito abaixo da média (13%) e de trajetória de função pulmonar ligeiramente abaixo da média (6%). Quando comparados com a trajetória de função pulmonar mediana e constante ao longo dos anos, as três trajetórias descritas acima apresentaram, respectivamente, 35,0, 9,5 e 3,7 vezes mais risco de desenvolverem DPOC aos 53 anos. Além disso, 75% de todos os casos de DPOC foram provenientes destas três trajetórias, assim como todos os diagnósticos de DPOC moderado e severo.⁽⁸⁾

Além das maiores prevalências de DPOC, os indivíduos categorizados nestas três trajetórias apresentaram também maiores prevalências de diabetes e apneia obstrutiva do sono. Maiores prevalências de hipertensão e infarto agudo do miocárdio foram observadas nas seguintes trajetórias: (1) muito abaixo da média e constante; (2) ligeiramente abaixo da média e constante.⁽⁸⁾

Corroborando com os achados supracitados, o estudo de Belgrave et al. (2018)⁽⁹⁾ também identificou riscos precoces associados com trajetórias persistentemente reduzidas de VEF₁, os quais incluíram principalmente exposição ambiental precoce ao tabaco, exacerbação severa e recorrente de chiado no peito e asma.

A trajetória persistentemente reduzida de VEF₁ esteve associada com a presença de chiado no peito, asma e HRB ao longo do acompanhamento das coortes de MAAS e ALSPAC, sendo que na primeira praticamente metade dos indivíduos que apresentaram esse padrão de função pulmonar tinham asma.⁽⁹⁾

Na coorte de MAAS e de ALSPAC, trajetórias persistentemente altas estiveram associadas com menor exposição ambiental ao tabaco na infância. Paralelamente, crianças expostas continuamente ao tabaco apresentaram um maior risco de desenvolver trajetórias abaixo da média ou persistentemente reduzidas.⁽⁹⁾ Outro achado bastante interessante deste estudo diz respeito ao fato de que os indivíduos que apresentaram uma trajetória persistentemente reduzida de função pulmonar na infância não conseguiram atingir valores máximos de VEF₁ antes da fase fisiológica de platô. Para os autores, isso acarreta em uma probabilidade maior destes indivíduos desenvolverem DPOC, mesmo que não sejam expostos a riscos adicionais na vida adulta.⁽⁹⁾

3 Justificativa

Apesar de décadas de estudo, a compreensão da história natural da função pulmonar ao longo do ciclo vital tem provado ser desafiadora. Dificuldades em mensurar a função pulmonar, especialmente na infância, bem como manter bons níveis de taxa de acompanhamento ao longo dos anos de estudo estão entre os principais desafios metodológicos.

Dentro desta perspectiva, a maioria dos estudos apresenta apenas uma medida de função pulmonar ou trajetórias em faixas etárias mais avançadas, quando esta já se encontra em declínio. Há poucos estudos até o presente momento que apresentaram como proposta analisar trajetórias de função pulmonar ao longo do ciclo vital juntamente com seus fatores associados. Particularmente, apenas três artigos procuraram elucidar a relação de preditores precoces na determinação de diferentes trajetórias de função pulmonar da infância até a idade adulta⁽⁹⁾ e até a quarta⁽²¹⁾ e a sexta década de vida.⁽⁸⁾

Cabe ressaltar ainda que a maioria dos estudos longitudinais que foram incorporados a esta revisão de literatura apresentavam tamanhos de amostra pequenos, limitando a generalização dos resultados. Por outro lado, os estudos de base populacional que contemplaram maiores rigores metodológicos são todos provenientes de coortes de nascimento de países de renda alta e que, portanto, não condizem com a realidade brasileira no que diz respeito aos riscos e hábitos experienciados, assim como valores de função pulmonar diferentes.

A manutenção de bons parâmetros de função pulmonar ao longo do ciclo vital está relacionada a aspectos da qualidade de vida e da longevidade do indivíduo. A interrupção precoce da fase de desenvolvimento da função pulmonar, levando a níveis submáximos dos valores de VEF₁ no início da vida adulta, demonstrou estar associada à morte prematura^(12,26,52) e à ocorrência de comorbidades impactantes à vida do indivíduo, dentre as quais destacam-se a DPOC,^(8,9,12,21) a diabetes,⁽¹²⁾ o câncer^(53,54) e as doenças cardiovasculares,⁽¹²⁾

Neste contexto, conhecer fatores que predisõem a trajetórias desfavoráveis, mapear e prever com antecedência as trajetórias de risco, bem como detectar precocemente indivíduos que possivelmente irão apresentar parâmetros abaixo dos preditos no início da vida adulta, tornam-se medidas importantes de saúde pública.

Assim, pode-se dizer que existem lacunas a serem preenchidas na literatura

em relação ao tema de pesquisa proposto. Além disso, até onde se tem conhecimento, este será o primeiro estudo de base populacional que possibilitará a investigação de trajetórias de função pulmonar da adolescência ao início da idade adulta e fatores associados em um país de renda média ou baixa, como o Brasil.

4 Objetivos

4.1 Ojetivos gerais

- Estabelecer as trajetórias de função pulmonar da adolescência ao início da vida adulta na coorte de nascimentos de 1993 da cidade de Pelotas-RS;
- Investigar os fatores associados às trajetórias de função pulmonar que forem observadas.

4.2 Objetivos específicos

- Criar trajetórias de função pulmonar através dos parâmetros VEF₁, CVF e relação VEF₁/CVF coletados por espirometria nas idades de 15, 18 e 22 anos da coorte;
- Testar e quantificar a associação de trajetórias de função com determinantes:
 - Demográficos;
 - Socioeconômicos;
 - Gestacionais;
 - Perinatais;
 - Ambientais;
 - Comportamentais e de saúde.

5 Hipóteses

- Estima-se distinguir pelo menos quatro trajetórias de função pulmonar dos 15 aos 22 anos: 1) trajetória normal; 2) trajetória persistentemente reduzida dos 15 aos 22 anos; 3) trajetória reduzida aos 15 e normal aos 22 anos; 4) trajetória normal aos 15 e reduzida aos 22 anos.
- Trajetórias caracterizadas por não atingir valores de função pulmonar preditos aos 22 anos estarão associadas principalmente com:
 - Fumo gestacional;
 - Prematuridade;
 - Baixo peso ao nascer;
 - História familiar e diagnóstico de asma/bronquite crônica;
 - Infecções respiratórias na infância;
 - Pior condição socioeconômica;
 - Exposição ao tabaco na infância;
 - Obesidade;
 - Hábito de fumar adquirido na adolescência.

6 Metodologia

6.1 Delineamento

Este projeto faz parte da coorte de nascimentos de 1993, da cidade de Pelotas/RS, caracterizada por ser um estudo longitudinal prospectivo e observacional. Serão considerados os acompanhamentos realizados no perinatal, aos 6 e 12 meses, e, posteriormente, aos 4, 11, 15, 18 e 22 anos de idade.

6.2 População alvo

Indivíduos nascidos na zona urbana da cidade de Pelotas, no ano de 1993.

6.3 Critérios de inclusão

Todos os nascidos vivos da coorte de 1993, e que possuem dados de espirometria aos 15, 18 e 22 anos de idade.

6.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos que, de alguma forma, apresentaram-se impossibilitados de responder ao questionário e/ou de realizar os exames propostos. Para a avaliação da função pulmonar, foram adotados como critérios de exclusão os casos autorrelatados de:

- Alterações cardíacas;
- Cirurgia torácica ou abdominal nos últimos 3 meses;
- Cirurgia ocular ou deslocamento de retina nos últimos 3 meses;
- Internações por problemas cardíacos nos últimos 3 meses;
- Gestação;
- Tuberculose ativa.

6.5 Acompanhamentos da coorte

Com o objetivo principal de comparar a evolução dos indicadores de saúde e as características materno-infantis da população pelotense desde a primeira coorte de nascidos vivos realizada em 1982, iniciou-se, em 1993, uma nova coorte de nascimentos na cidade de Pelotas/RS.

Assim, a coorte de 1993, que teve como população alvo todos os nascidos vivos entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 1993 que residiam na zona urbana de Pelotas, identificou 5.265 recém-nascidos elegíveis. Como 16 mães (0,3%) se recusaram a participar do estudo, a coorte foi constituída por 5.249 indivíduos cujas mães foram questionadas acerca de informações socioeconômicas, demográficas, reprodutivas, comportamentais e de assistência à saúde e morbidade. Nesta etapa, foram também coletadas medidas de peso e comprimento dos recém-nascidos.

Para os acompanhamentos de um e três meses de idade, por meio de uma amostragem sistemática, 13% da coorte inicial foi contatada e avaliada, correspondendo a 655 indivíduos. Já aos seis e doze meses e aos quatro anos de idade, optou-se por incluir todos os 510 recém-nascidos com baixo peso (<2.500g) a uma amostra composta por 20% das crianças da coorte inicial, totalizando 1.460 indivíduos. Os 13% selecionados aos um e três meses faziam parte da amostra desse acompanhamento. Tendo em vista que os participantes com baixo peso ao nascer ficaram sobrerrepresentados nesta amostra, há a necessidade de ponderação das análises quando dados destes acompanhamentos são utilizados. Desde 2004, adotou-se a estratégia de contatar os 5.249 indivíduos que compunham a coorte inicial, os quais, entre perdas e recusas, vêm sendo acompanhados periodicamente até os dias de hoje.

Os estudos realizados nos anos de 2004 e 2008, quando os participantes completaram 11 e 15 anos de idade respectivamente, tiveram uma taxa de acompanhamento superior a 85%. No acompanhamento realizado aos 15 anos, as medidas de função pulmonar começaram a ser coletadas por meio do teste de espirometria, juntamente com informações referentes ao comportamento sexual e reprodutivo, além de coleta de sangue e saliva que forneceram dados para pesquisa genética na coorte. Mais detalhes referentes a estes e outros acompanhamentos podem ser obtidos em publicações anteriores.⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾

Os últimos acompanhamentos foram realizados entre os anos de 2011 e 2012,

aos 18 anos de idade. Nestes se obteve uma taxa de acompanhamento de 81,3%, e em 2015, aos 22 anos, a taxa de acompanhamento foi de 76,3%. Diferentemente dos acompanhamentos anteriores que eram realizados nos domicílios, estes dois últimos acompanhamentos contaram com o grande diferencial de serem realizados no Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas. Assim, novos equipamentos passaram a servir como instrumentos de pesquisa, tais como DXA, Bod Pod, Photonic Scanner e equipamento de ultrassonografia.⁽⁵⁹⁾ Medidas de função pulmonar também foram obtidas nestes acompanhamentos pelo mesmo método utilizado anteriormente, assegurando comparabilidade entre os resultados.

Em todos os acompanhamentos da coorte de 1993 foram asseguradas medidas rigorosas de seleção e padronização das entrevistadoras, bem como periodicidade no controle de qualidade dos instrumentos utilizados, procurando, desta forma, fornecer dados confiáveis acerca dos seus participantes.

Na Figura 2, pode ser visualizado um resumo dos acompanhamentos realizados até o presente momento da coorte de 1993.

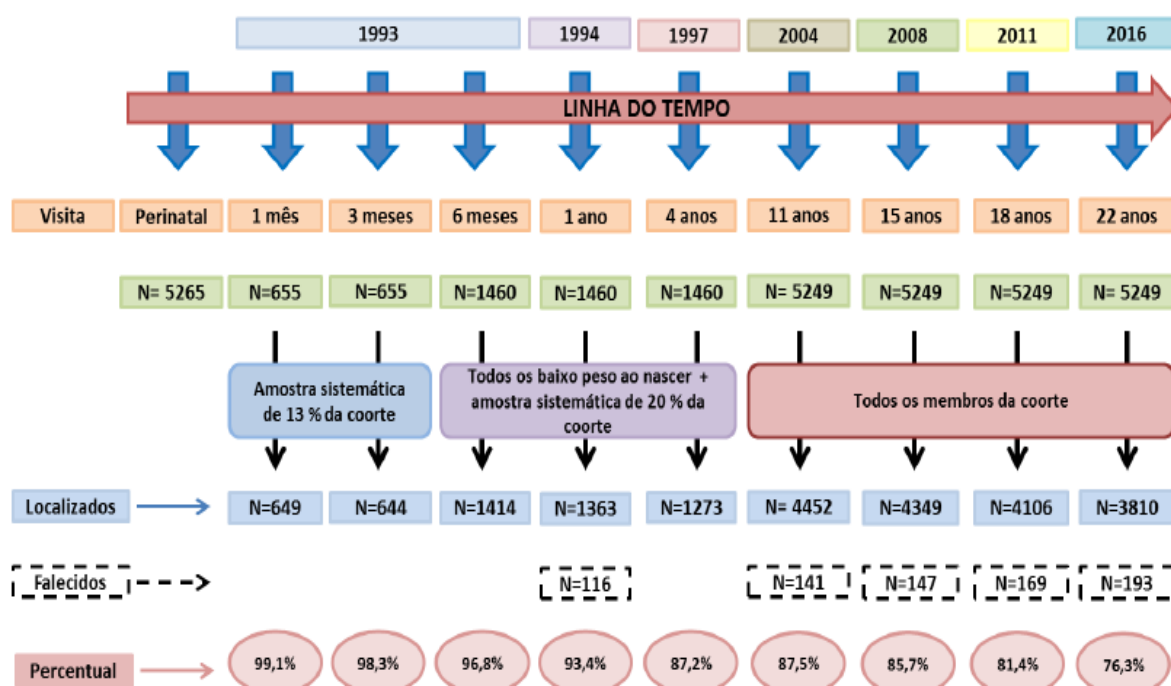


Figura 2 - Resumo dos acompanhamentos da coorte de 1993.

6.6 Operacionalização do desfecho

Os parâmetros de função pulmonar obtidos aos 15, 18 e 22 anos de idade compreenderão os desfechos deste estudo, sendo eles: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), capacidade vital forçada (CVF) e relação VEF_1/CVF .

O equipamento utilizado nos três acompanhamentos foi o espirômetro portátil à bateria, modelo *Easy One* (manufaturado por ndd Medical Technologies Inc.), que utiliza vibração ultrassônica para mensurar fluxos, volumes e capacidades pulmonares. Este aparelho tem capacidade de armazenagem de 400 manobras e disponibiliza as três melhores curvas, bem como os gráficos de desempenho de cada indivíduo.

As manobras foram conduzidas com o indivíduo sentado, em posição ereta, com clip nasal e bocais descartáveis, sendo as mesmas realizadas pré e pós uso de broncodilatador (salbutamol 400mcg). Este foi aplicado por meio de um espaçador volumétrico por via inalatória (500 ml), sendo um novo teste repetido após, pelo menos, 15 minutos. Foram considerados aceitáveis os testes com variação de VEF_1 e CVF inferior a 150ml nas duas melhores manobras. Esta variação máxima faz parte dos padrões de qualidade da *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS).^(60,61) Todas as medidas serão utilizadas de forma contínua e em litros (L), exceto a relação VEF_1/CVF que será expressa em porcentagem. Estas medidas poderão ser utilizadas também sob a forma de percentual previsto, utilizando-se equações de predição preconizadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT),⁽²⁸⁾ como mostra o quadro 3.

Quadro 3 - Valores previstos de parâmetros de função pulmonar para indivíduos brasileiros, estratificados por sexo

SEXO MASCULINO (15 A 24 ANOS)	
CVF = 2,7183(log n estatura (cm) x 1,31 + log n idade x 0,317 + log peso x 0,3529 – 7,6487) Limite inferior = previsto x 0,81	
VEF1 = 2,7183(log n estatura (cm) x 1,2158 + log n idade x 0,19+ + log peso x 0,3077 – 6,6830) Limite inferior = previsto x 0,82	
VEF1/CVF previsto = 94% Limite inferior = 82%	
SEXO FEMININO (15 A 19 ANOS)	
CVF = 2,7183(log n estatura (cm) x 1,7374 + log n idade x 0,2823 + log peso x 0,1491 – 9,0562) Limite inferior = previsto x 0,87	
VEF1 = 2,7183(log n estatura (cm) x 1,9293 + log n idade x 0,2255+ + log peso x 0,1105 – 9,81) Limite inferior = previsto x 0,87	
VEF1/CVF previsto = 97% Limite inferior = 88%	
SEXO FEMININO (20 AOS 76 ANOS)	
CVF = estatura. 0,0433 – Idade. 0,0164 – 2,967 Limite inferior = previsto – 0,556	
VEF1 = estatura. 0,0338 – Idade. 0,0210 – 1,782 Limite inferior = previsto – 0,433	
VEF1/CVF = 2,7183(4,8707 – log idade. 0,1212) Limite inferior = previsto x 0,90	

Log n = logaritmo natural; estatura em centímetro; idade em anos e peso em quilogramas.

A partir dos parâmetros supracitados que foram mensurados aos 15, 18 e 22 anos de idade, serão construídas as trajetórias de função pulmonar com base em metodologia definida na parte de análise do primeiro artigo.

6.7 Definição das variáveis independentes

No quadro 4 estão listadas as variáveis independentes que serão utilizadas na análise. As mesmas se encontram organizadas conforme sua identificação, ano de acompanhamento, classificação e operacionalização.

Quadro 4 - Descrição das variáveis independentes que serão utilizadas nas análises desse projeto.

Variável	Acompanhamento	Classificação	Operacionalização
Sexo	Perinatal	Categórica dicotômica	Masculino e feminino
Cor da pele	2008	Categórica nominal	Autorrelatada (branca, parda, negra, indígena e amarela)
Idade materna	Perinatal	Numérica discreta	Anos completos
Idade gestacional	Perinatal	Numérica discreta	Semanas completas
Retardo de crescimento intrauterino	Perinatal	Categórica	PIG (pequeno para a idade gestacional), AIG (adequado), GIG (grande)
Escolaridade materna	Perinatal	Numérica discreta	Anos completos de estudo
Fumo materno na gestação	Perinatal	Categórica dicotômica	Mãe costumava fumar na gestação (sim/não)
		Numérica discreta	Número de cigarros fumados/dia
Fumo paterno na gestação	Perinatal	Categórica dicotômica	Pai fumou durante gestação (sim/não)
		Numérica discreta	Número de cigarros fumados/dia
Exposição ao fumo no trabalho durante gestação	1993 (6 meses)	Categórica dicotômica	Sim/Não
Diferença de peso materno	Perinatal	Numérica contínua	Diferença de peso entre o início e o fim da gravidez em quilogramas
Consumo bebida alcóolica na gestação	Perinatal	Categórica dicotômica	Mãe costumava consumir bebida alcóolica na gestação (sim/não)
Estado nutricional pré-gestacional	Perinatal	Numérica contínua	Índice de massa corporal (Kg/cm ³)
Renda familiar	Perinatal	Numérica contínua	Em salários mínimos
Peso ao nascer	Perinatal	Numérica contínua	Em gramas
Prematuridade	Perinatal	Categórica dicotômica	Sim (<37 semanas) Normal (≥37 semanas)
Internação hospitalar por problemas respiratórios	1993 (6 meses),	Categórica dicotômica	Sim/Não
Amamentação	1993 (6 meses), 1994	Categórica dicotômica	Aleitamento materno exclusivo sim/não
		Categórica ordinal	Número de meses de aleitamento predominante 0-0,9; 1-1,9; 2-2,9, 3-3,9 4+
Infecções na infância	1994	Categórica dicotômica	Febre, escarro e coriza primeiro ano de vida (sim/não)
		Categórica ordinal	Nenhum, um, dois ou todos os sintomas acima
Aglomeração	1997	Numérica discreta	Número de pessoas que moram no mesmo domicílio
		Categórica ordinal	Até três, 4 a 5 e 6 ou mais pessoas na casa
Animais no domicílio	1997	Categórica dicotômica	Presença de cão ou gato no domicílio (sim/não)
Frequenta creche	1993 (6 meses), 1994, 1997	Categórica dicotômica	Frequenta creche (sim/não)
Exposição ao tabagismo da mãe na infância	1993 (6 meses), 1994, 1997, 2004	Categórica dicotômica	Mãe fumante (sim/não)

Variável	Acompanhamento	Classificação	Operacionalização
Exposição ao tabagismo do pai na infância	1993 (6 meses), 1994, 1997, 2004	Categórica dicotômica	Pai fumante (sim/não)
Estado nutricional aos 4 anos	1997	Numérica discreta	Peso em gramas
Histórico de asma e alergia materna e paterna	2004	Categórica dicotômica	História de uma dessas enfermidades (sim/não)
Estado nutricional do adolescente e do adulto jovem	2004, 2008, 2011 e 2015	Numérica contínua	Índice de massa corporal
Tabagismo atual	2004, 2008, 2011 e 2015	Categórica dicotômica	Alguma vez na vida já fumou (sim/não)
		Numérica discreta	Número de cigarros geralmente fumados
		Numérica discreta	Idade que fumou o primeiro cigarro
Uso de substâncias ilícitas	2004, 2008, 2011, 2015	Categórica dicotômica	Alguma vez na vida já usou (sim/não)
Atividade física	2004, 2008, 2011 e 2015	Numérica contínua	Minutos de atividade física
		Categórica dicotômica	Ativo (≥ 300) e inativo (< 300)
Circunferência da cintura	2004, 2008, 2011 e 2015	Numérica contínua	Em centímetros
Altura	2004, 2008, 2011 e 2015	Numérica contínua	Em centímetros
Percentual de gordura corporal total	2011 e 2015	Numérica contínua	Medido por DXA e Bod Pod
Percentual de massa livre de gordura total	2011 e 2015	Numérica contínua	Medido por DXA e Bod Pod
História de rinite e eczema atópico	2004, 2008	Categórica dicotômica	Diagnóstico de rinite ou eczema alguma vez na vida relatado pela mãe
	2015		Diagnóstico de rinite ou eczema alguma vez na vida autorrelatado
Chiado no peito	2008, 2011 e 2015	Categórica dicotômica	Chiado no peito autorreferido alguma vez na vida
		Categórica dicotômica	Chiado no peito autorreferido nos últimos 12 meses.
		Categórica ordinal	Número de crises autorreferidas no último ano (Nenhuma, 1-3, 4-12, +12).
Asma/Bronquite	2004 e 2008	Categórica dicotômica	Diagnóstico relatado pela mãe de asma/bronquite ao longo da vida
	2011 e 2015	Categórica dicotômica	Diagnóstico autorreferido de asma/bronquite ao longo da vida
Exposição passiva ao fumo em casa e no trabalho	2011, 2015	Categórica dicotômica	Alguém fuma dentro de casa (sim/não)
		Categórica dicotômica	Alguém fuma no trabalho (sim/não)
de corticoides	2011 e 2015	Categórica dicotômica	Uso autorreferido ao longo da vida e nos últimos 3 meses
		Numérica discreta	Número de meses em que utilizou

6.8 Controle de qualidade

A qualidade das manobras de espirometria passou por um rigoroso controle, o qual foi realizado semanalmente seguindo os critérios preconizados pela ATS^(60,61) e pela SBPT.⁽²⁸⁾

Além disso, levou-se em consideração a questão da calibração dos espirômetros, segundo recomendações da ATS.^(61,62) Diariamente, as examinadoras realizavam a calibração dos aparelhos a serem utilizados naquele dia, utilizando a seringa de calibração de 3 litros. Era considerado calibrado o espirômetro que não apresentasse variação de volume detectado acima de 3% (conforme detectado pela função de calibração do próprio aparelho).

Para a aferição das medidas antropométricas, foram realizados treinamento e padronização dos entrevistadores. Foram considerados erros aceitáveis até 0,5 cm para a altura e até 1 cm para circunferência de cintura. Quanto à realização dos exames mais precisos de composição (DXA) e densidade corporal (*Bod Pod*), foram igualmente adotados procedimentos rigorosos quanto ao controle de qualidade de tais medidas, especialmente a calibração destes aparelhos.

As demais variáveis que serão utilizadas nos artigos desse projeto foram coletadas por meio de questionários padronizados durante os acompanhamentos da coorte de 1993. Nos acompanhamentos aos 18 e 22 anos, os questionários foram diretamente digitados pelas entrevistadoras em tablets ou notebooks, utilizando softwares que geravam bancos de dados automaticamente e, posteriormente, foram exportados para o programa estatístico Stata. Anteriormente, os questionários eram manuais, no entanto, medidas rigorosas para o controle das informações foram adotadas, como digitação dupla e checagem periódica de consistência dos dados. Além disso, outras estratégias para garantir a qualidade dos dados foram utilizadas em todos os acompanhamentos, como: treinamento teórico-prático da aplicação dos questionários, treinamento de medidas antropométricas e manejo dos equipamentos, bem como padronização regular das entrevistadoras. Houve também o controle de qualidade dos questionários realizado através da repetição de algumas perguntas por telefone, para uma amostra entre 5 e 10% dos participantes selecionados através de seleção randômica periódica.

6.9 Tamanho de amostra e poder

Como o presente projeto de pesquisa se baseia em dados já coletados, não foi realizado cálculo de tamanho de amostra.

Além disso, não será possível realizar o cálculo de poder da amostra visto que os desfechos, representados pelas trajetórias de função pulmonar, ainda não terão sido estimados. No entanto, pode-se dizer que essas trajetórias serão construídas ao longo dos anos de acompanhamento (15, 18 e 22 anos) a partir de altas taxas de resposta (Figura 2). Aos 15, 18 e 22 anos, 4.010, 3.899 e 3.502 indivíduos, respectivamente, apresentaram dados de espirometria, o que corresponde em todos os acompanhamentos a mais de 90% da amostra entrevistada. Ressalta-se ainda que 2.946 indivíduos realizaram espirometria nos três acompanhamentos, o que corresponde a mais da metade da amostra total da coorte de 1993.

6.10 Revisão sistemática

A seleção dos estudos que irão compor o artigo de revisão sistemática seguirá um protocolo contendo critérios de inclusão e exclusão, bem como avaliação dos artigos quanto a sua qualidade. A busca pelas referências será realizada nas bases de dados *Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus* e *Scielo*. Serão utilizados termos de indexação e palavras-chave utilizadas nos artigos sobre o tema de pesquisa. Posteriormente, também será realizada uma busca nas listas de referências dos artigos selecionados. O processo de seleção será realizado por pares. Em caso de discordância, um terceiro revisor será consultado para definir a inclusão ou exclusão do estudo. Os estudos serão descritos e uma sumarização dos achados será realizada. Possivelmente, a aplicação de meta-análise não será possível, devido à dificuldade em comparar os estudos.

6.11 Análises estatísticas dos artigos originais

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

respectivos intervalos de confiança (IC95%), serão as formas de representação das variáveis categóricas.

Posteriormente, serão esquematizadas as análises que contemplam os objetivos dos dois artigos originais propostos. Algumas ideias sobre a condução das análises em cada artigo estão descritas separadamente abaixo.

Todas as análises estatísticas serão realizadas através do pacote estatístico Stata versão 14.0 (StatCorp, College Station, TX, EUA). Será adotado um nível de significância de 5%.

6.11.1 Análises do primeiro artigo original

Inicialmente, as trajetórias de função pulmonar serão estimadas com base nos valores de VEF₁ (em escores Z ou em litros) obtidos aos 15, 18 e 22 anos por meio de modelos lineares generalizados de trajetórias baseada em grupos. Esse tipo de modelagem estima a proporção populacional de cada subgrupo de trajetória de função pulmonar e, posteriormente, calcula a probabilidade de cada indivíduo de pertencer a cada um dos subgrupos, considerando o seu perfil de VEF₁ observado ao longo do tempo. Essa análise pode ser feita de algumas formas diferentes, sendo uma delas pelo pacote GLLAM (*Generalized linear latent and mixed models*) do programa STATA (StatCorp, College Station, TX, EUA). Trajetórias de função pulmonar também serão construídas com base nos valores de CVF e relação VEF₁/CVF. Posteriormente, será realizada a descrição destas trajetórias de acordo com algumas variáveis do perinatal até a visita dos 11 anos de idade, a saber: sexo, cor da pele, renda familiar, peso ao nascer, prematuridade, estado nutricional pré-gestacional, fumo gestacional, exposição ao consumo de bebida alcoólica durante a gestação, amamentação, história familiar de asma e alergia, infecções na infância, história de rinite e eczema atópico, diagnóstico de asma e bronquite, estado nutricional, tabagismo passivo na infância e hábito de fumar adquirido no início da adolescência.

6.11.2 Análises do segundo artigo original

Para investigar os fatores associados com as trajetórias de função pulmonar, análises de regressão multinomial serão utilizadas segundo o modelo de análise representado na figura 3. A partir disso, poderão ser estimados os coeficientes de regressão juntamente com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%) brutos e ajustados, estratificados por sexo. Serão inseridas no modelo todas as variáveis segundo os níveis hierárquicos do modelo, permanecendo aquelas que apresentarem $p < 0,20$. Serão consideradas como estatisticamente significativas aquelas associações que apresentarem valor $p < 0,05$. A partir do modelo proposto, serão também consideradas análises de mediação e interação. Além disso, poderão ser utilizadas técnicas estatísticas de modelagem para medidas repetidas.

Para as variáveis aferidas aos 6 meses, 1 e 4 anos serão utilizadas ponderações em virtude dos indivíduos de baixo peso ao nascer estarem sobrerrepresentados pelo processo de amostragem adotado nestes acompanhamentos.

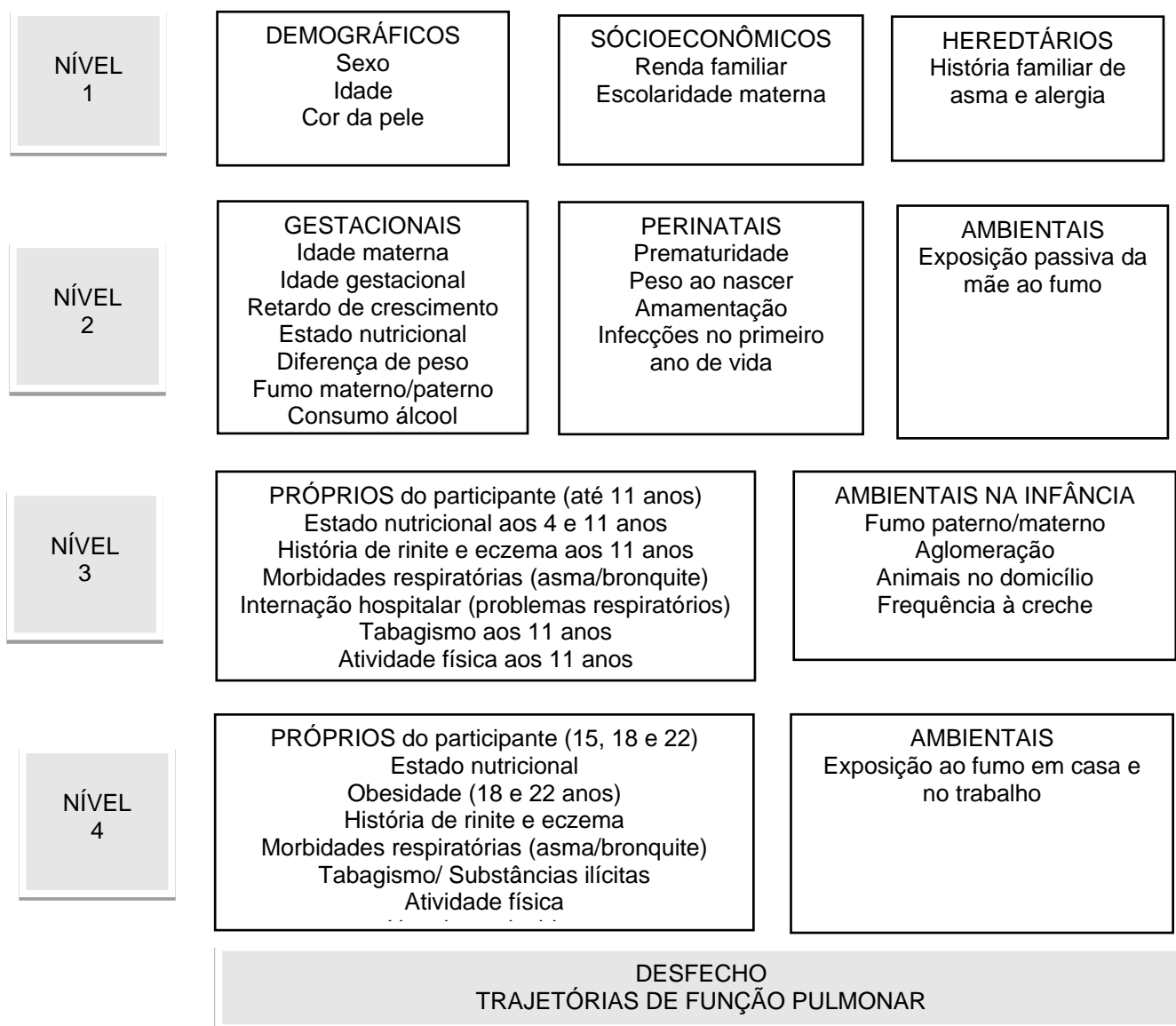


Figura 3 - Modelo hierárquico de análise dos dados

6.12 Questões éticas

Todos os acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993 foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, onde estavam previstos todos os procedimentos que seriam realizados, foi entregue aos participantes, sendo o mesmo assinado sempre previamente ao início da coleta das informações dos questionários e da realização de todos os exames.

6.13 Divulgação dos resultados

A divulgação dos resultados será realizada no meio científico, por meio da publicação em periódicos de impacto na saúde pública e epidemiologia e, ainda, uma nota será divulgada para a imprensa local.

6.14 Financiamento

A formação da coorte de 1993 contou com o financiamento da Comunidade Econômica Europeia. Posteriormente, os demais acompanhamentos realizados até o ano de 2015 puderam ser realizados graças a diversas instituições financiadoras, tais como: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); Wellcome Trust (formação de pesquisadores de países em desenvolvimento); Programa Nacional para Centros de Excelência; Conselho Nacional de Pesquisa; Ministério da Saúde do Brasil; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS); e Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (DECIT).

7 Cronograma

	2018				2019				2020			
	Trimestres											
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisão de literatura												
Elaboração do projeto												
Defesa do projeto												
Artigo 1 (Revisão)												
Análise de Dados												
Artigo 2												
Artigo 3												
Elaboração do volume final												
Defesa												

8 Possíveis limitações do estudo

Com exceção do acompanhamento do Perinatal, a Coorte de 1993, nas suas visitas iniciais (prévias aos 11 anos), não conta com a avaliação de todos os seus participantes. Além disso, os nascidos que pesaram menos que 2.500 gramas estão sobrerrepresentados nos acompanhamentos realizados aos 6 e 12 meses e aos 4 anos, havendo, portanto, a necessidade de ponderação dos dados na realização das análises. Devido à disponibilidade de informações da infância para um número limitado de participantes, é provável que não haja poder para detectar associações utilizando os dados destas subamostras.

O uso de informações autorrelatadas, seja pela mãe ou pelo próprio participante da Coorte, como ocorreu para o diagnóstico de asma, por exemplo, pode repercutir em viés de memória e levar a erros de classificação.

Dados de função pulmonar foram obtidos somente a partir da visita dos 15 anos, implicando em perda de informação para a construção de trajetórias de função pulmonar anteriores a essa idade.

Por fim, a falta de informações genéticas impede que se investigue a participação da ancestralidade na determinação das trajetórias de função pulmonar.

Referências

1. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):728-42.
2. Stocks J, Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2013;7(3):161-73.
3. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver B, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 year age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Resp J*. 2012;40:1324-43.
4. Lebowitz MD, Sherrill DL. The assessment and interpretation of spirometry during the transition from childhood to adulthood. *Pediatr Pulmonol*. 1995;19(2):143-9.
5. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2015;385(9971):899-909.
6. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):109-14.
7. Martinez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2016;375(9):871-8.
8. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):535-44.
9. Belgrave DCM, Granell R, Turner SW, Curtin JA, Buchan IE, Le Souef PN, et al. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Resp Med*. 2018;6(7):525-34.
10. Guerra S, Stern DA, Zhou M, Sherrill DL, Wright AL, Morgan WJ, et al. Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax*. 2013;68(11):1021-8.
11. Wang L, Pinkerton KE. Detrimental effects of tobacco smoke exposure during development on postnatal lung function and asthma. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008;84(1):54-60.
12. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):935-45.
13. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med*. 1996;335(13):931-7.
14. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J*. 1994;7(6):1056-61.

15. Piccioni P, Tassinari R, Carosso A, Carena C, Bugiani M, Bono R. Lung function changes from childhood to adolescence: a seven-year follow-up study. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):31.
16. Lodge CJ, Lowe AJ, Allen KJ, Zaloumis S, Gurrin LC, Matheson MC, et al. Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence. *Am J Respir and Crit Care Med*. 2014;189(11):1351-8.
17. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence *Am J Respir and Crit Care Med*. 2005;172(10):1253-8.
18. Ulrik CS, Backer V. Markers of impaired growth of pulmonary function in children and adolescents. *Am J Respir and Crit Care Med*. 1999;160(1):40-4.
19. Lodrup Carlsen KC, Mowinckel P, Hovland V, Haland G, Riiser A, Carlsen KH. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):917-23.
20. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1414-22.
21. Berry CE, Billheimer D, Jenkins IC, Lu ZJ, Stern DA, Gerald LB, et al. A Distinct Low Lung Function Trajectory from Childhood to the Fourth Decade of Life. *Am J Respir and Crit Care Med*. 2016;194(5):607-12.
22. Xuan W, Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Berry G, Woolcock AJ. Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze - Results from a longitudinal population study. *Am J Respir and Crit Care Med*. 2000;161(6):1820-4.
23. Lange P, Celli B, Agusti A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Engl J Med*. 2015;373(2):111-22.
24. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706.
25. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):442.
26. Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, Muiño A, Valdivia G, et al. FEV1 is a better predictor of mortality than FVC: the PLATINO cohort study. *PloS One*. 2014;9(10):e109732.
27. Melen E, Guerra S. Recent advances in understanding lung function development. *F1000Research*. 2017;6:726.
28. Tisiologia SBdPe. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.

29. Lannerö E, Kull I, Wickman M, Pershagen G, Nordvall S. Environmental risk factors for allergy and socioeconomic status in a birth cohort (BAMSE). *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):182-7.
30. Jackson B, Kubzansky LD, Cohen S, Weiss S, Wright RJ. A matter of life and breath: childhood socioeconomic status is related to young adult pulmonary function in the CARDIA study. *Int J Epidemiol.* 2004;33(2):271-8.
31. Menezes AM, Dumith SC, Perez-Padilla R, Noal RB, Wehrmeister FC, Martinez-Mesa J, et al. Socioeconomic trajectory from birth to adolescence and lung function: prospective birth cohort study. *BMC Public Health.* 2011;11:596.
32. Thacher JD, Schultz ES, Hallberg J, Hellberg U, Kull I, Thunqvist P, et al. Tobacco smoke exposure in early life and adolescence in relation to lung function. *Eur Resp J.* 2018;51(6):1702111.
33. Harding R, Maritz G, editors. Maternal and fetal origins of lung disease in adulthood. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(2):67-72.
34. Turner S, Fielding S, Mullane D, Cox DW, Goldblatt J, Landau L, et al. A longitudinal study of lung function from 1 month to 18 years of age. *Thorax.* 2014;69(11):1015-20.
35. Majewska R, Pac A, Mróz E, Spengler J, Camann D, Mrozek-Budzyn D, et al. Lung function growth trajectories in non-asthmatic children aged 4–9 in relation to prenatal exposure to airborne particulate matter and polycyclic aromatic hydrocarbons—Krakow birth cohort study. *Envir Res.* 2018;166:150-7.
36. Tromp I, Kiefte-de Jong J, Raat H, Jaddoe V, Franco O, Hofman A, et al. Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after infancy: The Generation R Study. *PloS One.* 2017;12(2):0172763.
37. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;179(10):1153-67.
38. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax.* 2009;64(7):604-9.
39. Flohr C, Henderson AJ, Kramer MS, Patel R, Thompson J, Rifas-Shiman SL, et al. Effect of an Intervention to Promote Breastfeeding on Asthma, Lung Function, and Atopic Eczema at Age 16 Years: Follow-up of the PROBIT Randomized Trial. *JAMA Pediatrics.* 2018;172(1):e174064.
40. Hallberg J, Thunqvist P, Schultz E, Kull I, Bottai M, Merritt AS, et al. Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age—the BAMSE cohort. *Allergy.* 2015;70(6):667-73.
41. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szeffler SJ. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1040-7.
42. Bui DS, Walters HE, Burgess JA, Perret JL, Bui MQ, Bowatte G, et al. Childhood Respiratory Risk Factor Profiles, Their Interactions and Mediators, and Middle-age Lung

Function: A Prospective Cohort Study from the 1st to 6th Decade. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:1057-1066.

43. Chan JY, Stern DA, Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Martinez FD. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. *Pediatrics*. 2015;135(4):607-16.

44. Harmsen L, Ulrik CS, Porsbjerg C, Thomsen SF, Holst C, Backer V. Airway hyperresponsiveness and development of lung function in adolescence and adulthood. *Respir Med*. 2014;108(5):752-7.

45. Wehrmeister FC, Menezes AMB, Muniz LC, Martínez-Mesa J, Domingues MR, Horta BL. Waist circumference and pulmonary function: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012;1(1):55.

46. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC, Perez-Padilla R, Araújo CL, et al. Is obesity a risk factor for wheezing among adolescents? A prospective study in southern Brazil. *J Adolesc Health*. 2012;51(6):S38-S45.

47. Oliveira PD, Wehrmeister FC, Pérez-Padilla R, Gonçalves H, Assunção MCF, Horta BL, et al. Relationship between body composition and pulmonary function in early adult life: a cross-sectional analysis nested in two birth cohort studies. *PloS One*. 2016;11(9):0163428.

48. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Brit Med J*. 1977;1(6077):1645-8.

49. Ghasemiesfe M, Ravi D, Vali M, Korenstein D, Arjomandi M, Frank J, et al. Marijuana Use, Respiratory Symptoms, and Pulmonary Function. *Ann Inter Med*. 2018;169(2):106-15.

50. Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW, Lebowitz MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. *Inter J Epidemiol*. 1991;20(1):132-7.

51. Wang X, Wypij D, Gold DR, Speizer FE, Ware JH, Ferris Jr B, et al. A longitudinal study of the effects of parental smoking on pulmonary function in children 6-18 years. *Am J Respir and Crit Care Med*. 1994;149(6):1420-5.

52. Young R, Hopkins R, Eaton T. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur Resp J*. 2007;30(4):616-22.

53. Kang HS, Shin AY, Yeo CD, Kim JS, Kim YH, Kim JW, et al. A lower level of forced expiratory volume in one second predicts the poor prognosis of small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10(4):2179.

54. Knuiman MW, James AL, Divitini ML, Ryan G, Bartholomew HC, Musk A. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann Epidemiol*. 1999;9(5):297-306.

55. Victora CG, Araújo CLP, Menezes AMB, Hallal PC, Vieira MdF, Neutzling MB, et al. Methodological aspects of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Revi Saude Publica*. 2006;40:39-46.

56. Victora CG, Hallal PC, Araújo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Intern J Epidemiol*. 2007;37(4):704-9.
57. 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. *Cad Saude Publica*. 2010;26(10):1875-86.
58. Gonçalves H, Assunção MC, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG, et al. Cohort profile update: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol*. 2014;43(4):1082-8.
59. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MC, Tovo-Rodrigues L, de Oliveira IO, Murray J, et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol*. 2017.
60. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Resp J*. 2005;26(1):153-61.
61. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Resp J*. 2005;26(2):319-38.
62. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Resp J*. 2005;26(5):948-68.

Modificações do Projeto de Pesquisa

1 Modificações do projeto de pesquisa

Após a qualificação do projeto de pesquisa, foram realizadas modificações em relação ao tema proposto para dois dos artigos previamente planejados, sendo um deles o de revisão sistemática.

Tais mudanças foram pensadas após a elaboração do primeiro artigo da tese, já publicado no periódico *European Respiratory Journal - Open Research*.⁽¹⁾ A partir dos seus resultados, três grupos de trajetórias de FP foram observadas e assim denominadas: baixa, média e alta. Tais grupos se mantiveram constantes dos 15 aos 22 anos, sugerindo que variações em trajetórias de FP são observadas mais tardiamente. Assim, seria ideal explorar esses dados após um novo acompanhamento da coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas. Além disso, este artigo contemplou o principal objetivo do projeto de tese, que foi caracterizar as trajetórias em relação a diversos fatores de risco coletados longitudinalmente desde o acompanhamento do perinatal até os 22 anos de idade. Considerando os conhecimentos acerca da análise de medidas repetidas adquiridos na elaboração do artigo 1 desta tese, optou-se por permanecer trabalhando com a construção de trajetórias, porém, com um novo objetivo: analisar o comportamento de fatores de risco do perinatal à idade adulta e a sua relação com o pico de função pulmonar aos 22 anos. Optou-se por analisar longitudinalmente os padrões de exposição direta ao fumo e de chiado no peito, por terem apresentado associação significativa com a trajetória baixa de FP dos 15 aos 22 anos no primeiro artigo. As substituições referentes aos artigos estão detalhadas a seguir:

- Artigo 2 do projeto de pesquisa: *“Fatores associados à evolução da função pulmonar da adolescência à vida adulta: evidências da coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil”*.

No presente volume da tese, este foi substituído pelo também artigo original intitulado: *“Wheezing trajectories from childhood to adulthood in a population-based cohort in Brazil”*. A ideia desse artigo surgiu durante o período de doutorado sanduíche realizado junto ao *National Heart and Lung Institute* (NHIA) do *Imperial College London*, em Londres, sob orientação da professora Deborah Jarvis. Até aquele momento, trajetórias fenotípicas de chiado no peito construídas por meio de análises

de medidas repetidas haviam sido exploradas apenas em coortes de países ricos. Assim, percebeu-se a relevância de estudar o comportamento longitudinal desse fator de risco, outrora avaliado em momentos distintos no primeiro artigo, e o seu efeito sobre a FP de adultos jovens, agora, em uma coorte de um país de média renda.

A mesma estratégia de análise do artigo 1 (Modelo de trajetórias baseada em grupo – pacote “traj” do Stata) foi utilizada para analisar medidas repetidas de chiado aos 4, 11, 15, 18 e 22 anos de idade. Posteriormente, foram testadas associações entre as trajetórias de chiado com fatores de risco pré e perinatais e com a FP e diagnóstico de asma aos 22 anos. Para tanto, análises de regressão multinomial, regressão linear multivariável e regressão logística, respectivamente, foram incluídas. Por fim, além do volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada (VEF₁), da capacidade vital forçada (CVF) e da razão entre elas (VEF₁/CVF), previamente citadas no projeto de tese, nesse artigo o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75%}) foi também avaliado.

- Artigo 3 do projeto de pesquisa: *“Evolução da função pulmonar ao longo do ciclo vital – uma revisão sistemática”*.

Apesar de relevante, a viabilidade da elaboração de um artigo de revisão sistemática sobre trajetórias de FP ao longo do ciclo vital ficou comprometida pela escassez de referências bibliográficas publicadas sobre o tema. Assim, optou-se por substituí-lo por outro artigo original intitulado: *“Smoking trajectories and pulmonary function in early adulthood in a Brazilian cohort”*, o qual objetivou avaliar longitudinalmente os padrões de exposição direta ao fumo e sua associação com o pico de FP aos 22 anos de idade. O planejamento de análise de medidas repetidas manteve-se o mesmo. A fim de testar a associação das trajetórias de fumo com o desfecho, foi incluída uma análise de regressão multivariável. Ainda, foi realizada uma análise complementar pelo modelo de equações de estimativas generalizadas, a fim de avaliar a relação entre a quantidade de cigarros consumidos com a função pulmonar aos 15, 18 e 22 anos. Nesse artigo, além dos parâmetros previstos, foram avaliados o FEF_{25-75%} e o pico de fluxo expiratório (PFE).

Com vistas a contemplar a elaboração dos novos artigos propostos, duas novas buscas sistematizadas da literatura foram realizadas na base de dados eletrônica

PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Posteriormente, outra busca foi feita com a intenção de atualizar aquela realizada para o projeto de pesquisa.

2 Revisão de literatura sobre trajetórias de chiado e função pulmonar

Primeiramente, foi realizada uma busca sistematizada da literatura por publicações sobre trajetórias de chiado como exposição e FP como desfecho nos últimos 20 anos. Os descritores utilizados, bem como o número de referências extraídas da base de dados, encontram-se no Quadro 5.

Quadro 5 - Estratégias de busca sistematizada da literatura sobre trajetórias de chiado.

Descritores/Estratégia de busca	PubMed
("wheezing trajectories" [All fields] OR "asthma trajectories" [All fields] OR "asthma phenotypes" [All fields] OR "wheezing patterns" [All fields] OR "wheezing phenotypes" [All fields] OR "childhood wheeze phenotypes" [All fields])	927
AND	
("lung function" [All fields] OR "pulmonary function" [All fields] OR "spirometry" [All fields])	204
Total de títulos obtidos nos últimos 20 anos	204

Foram recuperadas 204 referências, as quais foram importadas para o programa End Note X9 (*Thompson Reuters Corp.*) para a leitura de títulos. Dessas, 63 passaram para a leitura dos resumos, sendo, posteriormente, 16 elegíveis para a leitura na íntegra. Em todas as etapas de seleção, foram sendo excluídas as referências que se encaixaram nos seguintes critérios de exclusão: 1) estudos que não avaliaram longitudinalmente pelo menos duas medidas de chiado; 2) estudos que não utilizaram dados de chiado, única ou conjuntamente com informações de asma, na construção das trajetórias; 3) estudos relacionados à doenças pulmonares que não asma; 4) estudos em que a FP não se apresentava com um dos desfechos ou onde a mesma era avaliada de outra forma que não a espirometria. Por fim, 15 referências compuseram essa revisão, cujo processo se encontra-se detalhado na Figura 4. Na sequência, o Quadro 6 resume as principais características e resultados dos artigos selecionados.

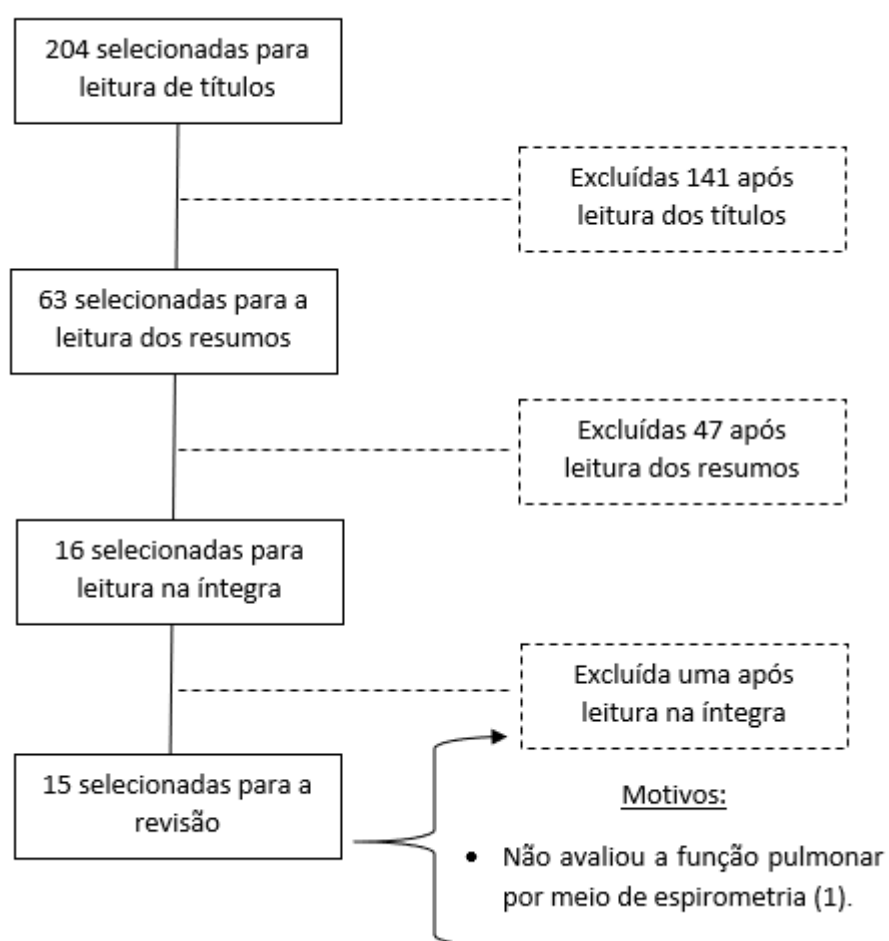


Figura 4 - Fluxograma do processo de revisão de literatura sobre trajetórias de chiado e função pulmonar.

Quadro 6 - Resumo dos artigos selecionados sobre trajetória de chiado e função pulmonar como desfecho

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Acompanhamentos ao longo dos anos	Trajetórias de exposição (chiado)	Desfecho de função pulmonar	Ajustes	Principais achados
<p>Sears et al.⁽²⁾</p> <p>2003</p> <p>Nova Zelândia</p> <p>The Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study</p>	<p>n= 613</p> <p>7 medidas ao longo de 26 anos de acompanhamento</p>	<p>7 fenótipos</p> <p>Nunca/Infrequente; Transitório (chiado aos 13 anos apenas); Intermitente (chiado aos 9, 15 e 21 anos); Recaída (chiado aos 9 e 11 e, posteriormente dos 21 anos em diante); Remissão (chiado só aos 9 e 11 anos); Persistente a partir da adolescência (chiado dos 13 aos 26 anos); Persistente a partir da infância (chiado dos 9 até os 26 anos).</p>	<p>VEF₁ CVF VEF₁/CVF</p> <p>Medidos aos 9, 11, 13, 15, 18, 21, 26 anos.</p>	<p>Não mencionado</p>	<p>Da infância até a idade adulta, indivíduos pertencentes ao fenótipo persistente de chiado apresentaram uma redução significativa nos valores de razão VEF₁/CVF.</p> <p>Aos 26 anos de idade, uma redução significativa nos valores de VEF₁ foram observadas nos fenótipos persistente e de recaída, quando comparados ao fenótipo nunca/infrequente.</p> <p>Entre os indivíduos pertencentes ao fenótipo persistente, aqueles que faziam uso de corticoides inalatórios apresentaram valores menores de VEF₁/CVF comparados aos que não usavam.</p>
<p>Kurukulaarachy et al.⁽³⁾</p> <p>2003</p> <p>Reino Unido</p> <p>Isle of Wight Cohort (IOW)</p>	<p>n= 1460</p> <p>4 medidas ao longo de 10 anos de acompanhamento</p>	<p>4 fenótipos</p> <p>Não sibilantes; Precoce e transitório (chiado aos 1, 2 e 4 anos, ausente aos 10); Início tardio (chiado a partir dos 4 anos, presente aos 10); Persistente (chiado aos 1, 2, 4 e 10 anos).</p>	<p>VEF₁ CVF VEF₁/CVF PEF</p> <p>Medidos aos 10 anos.</p>	<p>Não mencionado</p>	<p>Indivíduos pertencentes ao fenótipo persistente apresentaram menores valores de VEF₁ e de razão VEF₁/CVF comparativamente aos que nunca apresentaram sibilância.</p> <p>Sibilantes do grupo precoce transitório alcançaram menores valores de PEF aos 10 anos comparativamente aos não sibilantes.</p>

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Acompanhamentos ao longo dos anos	Trajetórias de exposição (chiado)	Desfecho de função pulmonar	Ajustes	Principais achados
Morgan et al. ⁽⁴⁾ 2005 Estados Unidos Tucson Children's Respiratory Study (TCRS)	N=826 2 medidas ao longo de 16 anos de acompanhamento	4 fenótipos Nunca/Infrequente; Precoce transitório (chiado antes dos 3 anos, sem chiado aos 6 anos); Início tardio (chiado a partir dos 6 anos); Persistente (chiado aos 3 e 6 anos).	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%} Medidos aos 11 e 16 anos.	Sexo; Idade; Altura; Peso.	Os fenótipos persistente e precoce transitório apresentaram uma maior redução nos parâmetros de FP aos 16 anos quando comparados ao fenótipo nunca/infrequente. O fenótipo de início tardio apresentou valores de FP similares aos do fenótipo nunca/infrequente.
De Sario et al. ⁽⁵⁾ 2006 Itália International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)	n= 2107 3 medidas ao longo de 10 anos de acompanhamento.	4 fenótipos Controle; Precoce transitório (chiado do nascimento aos 2 anos, sem persistência de chiado aos 10 anos); Início tardio (chiado a partir dos 3 anos com persistência do chiado aos 10 anos); Persistente (chiado do nascimento aos 2 anos 3 com persistência do chiado aos 10 anos).	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF FEF _{25-75%} Medidos aos 10 anos.	Sexo; Idade; Altura; Índice de massa corporal (IMC).	Comparativamente ao grupo controle, os fenótipos estiveram associados à maior obstrução do fluxo aéreo aos 9 anos de idade, representado por menores valores de razão VEF ₁ /CVF. Os fenótipos precoce transitório e persistente também apresentaram valores significativamente menores de FEF _{25-75%} quando comparados ao grupo controle.

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Acompanhamentos ao longo dos anos	Trajetórias de exposição (chiado)	Desfecho de função pulmonar	Ajustes	Principais achados
<p>Henderson et al.⁽⁶⁾</p> <p>2008</p> <p>Reino Unido</p> <p>Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)</p>	<p>n= 6265</p> <p>7 medidas ao longo de 7 anos de acompanhamento.</p>	<p>6 trajetórias</p> <p>Nunca/Infrequente; Precoce transitória (Pico aos 1.5 anos, remissão aos 3.5 anos); Precoce prolongada (Pico aos 2.5 anos, remissão aos 6 anos); Início intermediário (Pico aos 4.5 anos); Início tardio (Pico 6 aos anos); Persistente.</p>	<p>VEF₁ FEF_{25-75%}</p> <p>Medidos aos 8-9 anos.</p>	<p>Sexo; Idade; Altura.</p>	<p>Todas as trajetórias de chiado estiveram associadas à perda de FP aos 8 anos de idade.</p> <p>Menores valores de VEF₁ e FEF_{25-75%} foram encontradas nas trajetórias de Início intermediário e Persistente quando comparadas à trajetória nunca/infrequente.</p>
<p>Chatkin et al.⁽⁷⁾</p> <p>2008</p> <p>Brasil</p> <p>Coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas</p>	<p>n=536</p> <p>4 medidas ao longo de 6 anos de acompanhamento.</p>	<p>4 fenótipos</p> <p>Transitório (chiado aos 6 e 12 meses e 4 anos, sem persistência do chiado aos 6 anos); De início tardio (chiado apenas aos 6 anos); Persistente (chiado dos 6 meses aos 6 anos de idade).</p>	<p>VEF₁ CVF VEF₁/CVF FEF_{25-75%}</p> <p>Medidos aos 6-7 anos.</p>	<p>Sexo; Cor da pele.</p>	<p>O fenótipo persistente, representado por chiado no peito continuamente reportado aos 6 e 12 meses, e aos 4 e 6 anos, esteve associado com menores valores de VEF₁/CVF, relacionando, dessa forma, sibilância à obstrução do fluxo aéreo logo na infância.</p>

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Acompanhamentos ao longo dos anos	Trajetórias de exposição (chiado)	Desfecho de função pulmonar	Ajustes	Principais achados
<p>Savenije et al.⁽⁸⁾</p> <p>2011</p> <p>ALSPAC Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA)</p>	<p>ALSPAC (n= 5760) PIAMA (n= 2810)</p> <p>8 medidas ao longo de 8 anos de acompanhamento.</p>	<p>ALSPAC (6 trajetórias) Mesmas supracitadas PIAMA (5 trajetórias)</p> <p>Nunca/Infrequente; Precoce transitória (Pico no primeiro ano, remissão aos 5 anos); Início intermediário (Pico aos 5 anos); Início tardio (Pico aos 7 anos); Persistente .</p>	<p>VEF₁ (% predito)</p> <p>Medido aos 8 anos.</p>	<p>Altura; Sexo.</p>	<p>Em ambas as coortes, todas as trajetórias estiveram associadas a um menor percentual predito de VEF₁ quando comparadas à trajetória nunca/infrequente.</p> <p>Menores valores preditos de VEF₁ foram encontrados na trajetória persistente na coorte de PIAMA, e na trajetória intermediária na coorte de ALSPAC.</p>
<p>Belgrave et al.⁽⁹⁾</p> <p>2013</p> <p>Manchester Asthma and Allergy Study (MASS)</p>	<p>n= 1184</p> <p>4 medidas ao longo de 8 anos de acompanhamento.</p>	<p>5 trajetórias</p> <p>Sem chiado; Precoce/transitória; Início tardio; Persistente controlada; Persistente de difícil controle.</p>	<p>VEF₁ (% predito) VEF₁/CVF medidos aos 8 anos.</p>	<p>Não especificado</p>	<p>Todas as trajetórias de chiado estiveram associadas a menores valores preditos de VEF₁ e de razão VEF₁/CVF quando comparadas a trajetória sem chiado, com destaque para as trajetórias persistentes.</p>

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Acompanhamentos ao longo dos anos	Trajetórias de exposição (chiado)	Desfecho de função pulmonar	Ajustes	Principais achados
Depner et al. ⁽¹⁰⁾ 2014 Áustria, Finlândia, França, Alemanha, Suíça Protection against Allergy Study in Rural Environments (PASTURE)	n= 953 8 medidas ao longo de 6 anos de acompanhamento	5 trajetórias Nunca/infrequente; Transitória (Início aos 2 meses, remissão aos 4 anos de idade); Intermediária (pico aos 4 anos, remissão aos 5 anos, retorno aos 6); Início tardio (início a partir dos 3 anos, pico aos 5 anos); Persistente.	VEF ₁ FEM _{25-75%} em escore-z Medidos aos 6 anos.	Sexo; Altura; Condições sociodemográficas (morador de zona urbana ou rural).	A trajetória de início tardio apresentou os menores valores pré e pós broncodilatador de VEF ₁ e FEM _{25-75%} (fluxo expiratório máximo de 25 a 75% da CVF) quando comparada à trajetória nunca/infrequente. As trajetórias persistente e transitória, também estiveram relacionadas à uma redução de FP (pré broncodilatador, apenas).
Lodge et al. ⁽¹¹⁾ 2014 Austrália Melbourne Atopy Cohort Study (MACS)	n= 620 23 medidas ao longo de 7 anos de acompanhamento	5 trajetórias Nunca/infrequente; Precoce transitória (início aos 12 meses, remissão aos 3 anos); Precoce persistente (início aos 6 meses); Início intermediário (aos 1.5 anos); Início tardio (aos 4 anos).	VEF ₁ CVF FEF _{25-75%} Medidos aos 12 e 18 anos. Ganho de VEF ₁ , CVF VEF ₁ /CVF entre 12 e 18 anos.	Sexo; Altura; Diversos fatores perinatais e de infância precoce.	As trajetórias de início intermediário e tardio estiveram associadas a menores valores de VEF ₁ aos 12 e 18 anos e de CVF aos 18 anos. A segunda também causou redução nos valores de CVF aos 12 anos. As mesmas trajetórias estiveram associadas a um menor ganho de FP (VEF ₁ e CVF) dos 12 aos 18 anos quando comparadas à trajetória de referência. A trajetória precoce/transitória (com remissão até os 3 anos de idade) não esteve associada a nenhuma sequela de FP aos 12 e 18 anos.

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Acompanhamentos ao longo dos anos	Trajetórias de exposição (chiado)	Desfecho de função pulmonar	Ajustes	Principais achados
<p>Hallberg et al.⁽¹²⁾</p> <p>2015</p> <p>Suécia</p> <p>Barn/Child, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology (BAMSE)</p>	<p>n= 2355</p> <p>5 medidas ao longo de 16 anos de acompanhamento.</p>	<p>4 fenótipos</p> <p>Nunca/infrequente; Precoce transitório (início em 1 ano de idade, remissão após 4 anos); Início tardio (aos 16 anos); Precoce persistente (início em 1 ano, persistência até os 16 anos).</p>	<p>VEF₁ CVF VEF₁/CVF FEF_{50%}</p> <p>Medidos aos 8 e 16 anos.</p>	<p>Altura; Idade; Peso.</p>	<p>Aos 8 anos, valores significativamente menores de VEF₁, VEF₁/CVF e FEF_{50%} foram associados ao fenótipo precoce persistente.</p> <p>Todos os fenótipos estiveram associados à uma redução dos valores de VEF₁, VEF₁/CVF e FEF_{50%} na adolescência (16 anos). Somente o persistente esteve relacionado à menores valores de CVF.</p> <p>Entre 8 e 16 anos, os fenótipos precoce e persistente e de início tardio estiveram associados à um menor incremento dos valores de VEF₁.</p>
<p>Duijts et al.⁽¹³⁾</p> <p>2016</p> <p>Reino Unido</p> <p>ALSPAC</p>	<p>n= 6841</p> <p>7 medidas ao longo de 7 anos de acompanhamento.</p>	<p>6 trajetórias</p> <p>Nunca/Infrequente; Precoce transitória (início aos 6 meses, remissão aos 1.5 anos); Precoce prolongada (início aos 6 meses, remissão aos 6 anos); Início intermediário (a partir de 1.5 anos); Início tardio (a partir de 3.5 anos). Persistente.</p>	<p>VEF₁ VEF₁/CVF FEF_{25-75%}</p> <p>Medidos aos 8 e 15 anos.</p>	<p>Sexo; Idade; Altura; Diversos fatores perinatais e de infância precoce.</p>	<p>Com exceção da precoce transitória, aos 15 anos, todas as trajetórias estiveram associadas a menores valores de razão VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}.</p> <p>As trajetórias precoce prolongada e persistente foram associadas à um maior declínio de VEF₁/CVF e FEF_{25-75%} dos 8 aos 15 anos de idade.</p> <p>Nenhuma diferença foi encontrada para o VEF₁.</p>

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Acompanhamentos ao longo dos anos	Trajetórias de exposição (chiado)	Desfecho de função pulmonar	Ajustes	Principais achados
<p>Granell et al.⁽¹⁴⁾</p> <p>2016</p> <p>Reino Unido</p> <p>ALSPAC</p>	<p>n= 12.303</p> <p>14 medidas ao longo de 16 anos</p>	<p>6 trajetórias</p> <p>Nunca/infrequente; Início pré-escolar (1.5 anos, remissão aos 6); Início na infância (4.5 anos, remissão aos 10); Início escolar persistente (8.5 nos, persistente aos 16 anos); Início tardio na infância persistente (13 anos, persistente aos 16 anos); Contínua.</p>	<p>VEF₁ CVF VEF₁/CVF FEF_{25-75%}</p> <p>Medidos aos 15 anos.</p>	<p>Sexo; Diversos fatores perinatais e de infância precoce.</p>	<p>As trajetórias persistentes e contínua estiveram associadas à menores valores de VEF₁/CVF e FEF_{25-75%} aos 15 anos quando comparadas a trajetória nunca/infrequente.</p>
<p>Oksel et al.⁽¹⁵⁾</p> <p>2019</p> <p>Reino Unido</p> <p>ALSPAC</p>	<p>n= 3167</p> <p>14 medidas ao longo de 16 anos.</p>	<p>6 trajetórias</p> <p>Nunca/infrequente; Início precoce (6 meses) com remissão na idade pré-escolar (4-5 anos); Início precoce (6 meses) com remissão na infância (~13 anos); Início tardio na idade escolar (pico 7.5 anos); Início tardio na infância (pico ~13 anos) Persistente.</p>	<p>VEF₁ (% predito) VEF₁/CVF</p> <p>Medidos aos 24 anos.</p>	<p>Não especificado</p>	<p>Menores valores preditos de VEF₁ e de razão VEF₁/CVF foram associados às trajetórias de chiado persistente e de início precoce com remissão na idade pré-escolar.</p>

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Acompanhamentos ao longo dos anos	Trajetórias de exposição (chiado)	Desfecho de função pulmonar	Ajustes	Principais achados
<p>Oksel et al.⁽¹⁶⁾</p> <p>2019</p> <p>Reino Unido</p> <p>ALSPAC, Ashford Cohort, IOW, MASS e Aberdeen Study of Eczema and Asthma to Observe the Effects of Nutrition (SEATON)</p>	<p>n= 7719</p> <p>ALSPAC: 14 medidas ao longo de 16.5 anos; ASHFORD: 7 medidas ao longo de 14 anos; IOW: 5 medidas ao longo de 18 anos; MASS: 6 medidas ao longo de 16 anos; SEATON: 6 medidas ao longo de 14 anos).</p>	<p>5 trajetórias</p> <p>Nunca/infrequente; Início precoce com remissão na infância (início até 1 ano, remissão aos 8-9 anos); Início precoce com remissão na idade pré- escolar (início até 1 ano com remissão aos 4-5 anos); Início tardio (2-3 anos); Persistente.</p>	<p>VEF₁ CVF VEF₁/CVF</p> <p>Medidos aos 8.5 anos (ALSPAC), 10 anos (SEATON), 11 anos (MASS).</p>	<p>Sexo; Idade; Altura; Altura; Diversos fatores perinatais.</p>	<p>Valores de VEF₁ e razão VEF₁/CVF foram significativamente menores em todas as trajetórias fenotípicas de chiado quando comparados ao grupo nunca/infrequente.</p> <p>Trajetórias persistente e de início tardio apresentaram as maiores perdas de FP.</p> <p>Nenhuma diferença foi encontrada em relação à CVF.</p>

Legenda: FP: função pulmonar; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF; PEF: pico expiratório forçado; FEM_{25-50%}: fluxo expiratório máximo entre 25% e 50% da CVF.

3 Resultados dos estudos referentes às trajetórias de chiado

Todos os artigos que compuseram essa revisão tiveram como base estudos observacionais que propuseram, entre outros objetivos, avaliar o efeito longitudinal do chiado sobre a FP. No entanto, enquanto alguns utilizaram análises de medidas repetidas de chiado para a construção de trajetórias fenotípicas,^(6,8-11,13-16) outros dedicaram-se apenas a diferenciar fenótipos de chiado, baseando-se na persistência ou remissão dos sintomas observados em dois ou mais acompanhamentos.^(2-5,7,12)

Os estudos que desenvolveram trajetórias eram todos provenientes de coortes de países desenvolvidos,^(6,8-11,13-16) sendo a grande maioria baseada em dados da coorte de ALSPAC.^(6,8,13-16) Aqueles que identificaram fenótipos de chiado foram também desenvolvidos em países ricos,^(2-5,12) com exceção de um único estudo realizado na coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas no Brasil.⁽⁷⁾

Foram identificadas entre cinco^(8-11,16) e seis^(6,13-15) trajetórias de chiado, as quais prolongaram-se até seis,⁽¹⁰⁾ sete,^(6,11,13) oito,^(8,9) 16^(14,15) e 18 anos.⁽¹⁶⁾ Ademais, quatro^(3-5,7,12) e sete fenótipos⁽²⁾ de chiado foram descritos ao longo de seis,⁽⁷⁾ 10,^(3,5) 16^(4,12) e 26⁽²⁾ anos de acompanhamento.

Apesar da variabilidade em relação ao número de trajetórias e fenótipos, bem como de anos de acompanhamento, pelo menos quatro padrões similares foram observados em todos os estudos: um grupo de referência, composto por indivíduos que nunca ou que muito infreqüentemente apresentaram sintomas de chiado ao longo dos anos; um fenótipo/trajetória com altas prevalências de chiado no início com remissão dos sintomas antes do término do acompanhamento; um fenótipo/trajetória com baixa prevalência inicial, caracterizando um padrão de início tardio dos sintomas; e um fenótipo/trajetória persistente, cuja prevalência de chiado se manteve alta ao longo dos anos de acompanhamento.

Dentre os desfechos de FP, foram analisados os parâmetros de VEF_1 ,^(2-7,10,11,13,14,16,17) CVF ,^(2-5,7,11,14,16,17) razão VEF_1/CVF ,^(2-5,7,9,13,14,16,17) $FEF_{25-75\%}$,^(4-7,11,14,17) PEF ,⁽³⁾ $FEM_{25-75\%}$,⁽¹⁰⁾ e VEF_1 predito^(8,9,15) mensurados na infância aos seis,^(7,10) oito,^(6,8,9,13,14,16,17) 10,^(3,5) 11⁽⁴⁾ e 12^(11,16) anos, na adolescência aos 15,^(13,14) 16^(4,17) e 18 anos⁽¹¹⁾ e na idade adulta aos 24 anos.⁽¹⁵⁾ Em um único estudo, a FP foi avaliada na infância (9 e 11 anos), adolescência (13, 15 e 18 anos) e idade adulta (21 e 26 anos).⁽²⁾ Todos os estudos, seja avaliando fenótipos ou trajetórias, concluíram por uma associação negativa desses com a FP, independentemente da faixa etária em que a

mesma foi avaliada.

Entre aqueles que avaliaram trajetórias, o estudo de Henderson et al. (2008)⁽⁶⁾ concluiu que indivíduos aos 8 anos de idade pertencentes às trajetórias de início intermediário e persistente, apresentaram, em média, -530 ml (IC 95%: -710; -350 ml) e -400 ml (IC 95%: -520; -280 ml) de VEF₁, bem como -690 ml/s (IC 95%: -870; -510 ml/s) e -680 ml/s (IC 95%: 800; -580 ml/s) de FEF_{25-75%}, respectivamente, quando comparados aqueles pertencentes à trajetória nunca/infrequente. Savenije et al. (2011)⁽⁸⁾ também encontraram uma redução nos valores preditos de VEF₁ relacionada à trajetória de início intermediário (-4,5%; IC 95%: -6,8; -2,1%) na coorte de ALSPAC e à trajetória persistente (-4,4 %; IC 95%: -8,0; -0,8%) na coorte de PIAMA, quando as mesmas foram comparadas à trajetória nunca/infrequente. Outro estudo realizado na coorte de MASS⁽⁹⁾ nessa mesma idade (8 anos) concluiu que todas as trajetórias de exposição aos fenótipos de chiado, especialmente as persistentes, tiveram como desfecho menores valores preditos de VEF₁ e de razão VEF₁/CVF. Ainda na infância, aos 6 anos, as trajetórias de início tardio e persistente apresentaram uma maior redução nos seus valores de VEF₁ quando comparadas à trajetória de referência.⁽¹⁰⁾

A partir da compilação dos dados de cinco grandes coortes inglesas,⁽¹⁶⁾ descobriu-se recentemente que todas as trajetórias fenotípicas de chiado também estiveram associadas à valores reduzidos de VEF₁ e razão VEF₁/CVF em indivíduos na faixa etária dos 8.5-11 anos, com destaque para as trajetórias persistente e de início tardio. Resultados de outro estudo, onde a FP foi mensurada inicialmente aos 12 anos,⁽¹¹⁾ com indivíduos pertencentes à trajetória de início tardio, apresentaram em média -235 ml (IC 95%: -380; -70 ml) de VEF₁ e -317 ml (IC 95%: -496; -137 ml) de CVF quando comparados à trajetória nunca/infrequente. A trajetória de início intermediário, por sua vez, esteve associada à valores reduzidos de FEF_{25-75%} (-271 ml/s; IC 95%: -469; -73). Quando a FP foi avaliada aos 18 anos, as trajetórias precoce persistente e a de início intermediário estiveram associadas à menores valores de VEF₁ (-303 ml; IC 95%: -584; -21 e -266 ml; IC 95%: -410; -122, respectivamente) e FEF_{25-75%} (-598 ml/s; IC 95%: -121; -74 e -642 ml/s; IC 95%: -935; -349, respectivamente). Além disso, em média, -280 ml (IC 95%: -525; -34 ml) de CVF foram relacionados à trajetória de início tardio.

Dois grandes estudos realizados na coorte de ALSPAC avaliaram trajetórias de chiado até os sete⁽¹³⁾ e 16 anos⁽¹⁴⁾ e ambos FP aos 15 anos. No primeiro, todas as trajetórias, com exceção da precoce e transitória, estiveram associados à menores

valores de FP. As maiores reduções foram encontradas na trajetória de início intermediário e trajetória persistente, tanto para a razão VEF_1/CVF (-0,34 desvios-padrão; IC 95%: -0,54; -0,14 e -0,50 desvios-padrão; IC 95%: -0,62; -0,38, respectivamente), quanto para o $FEF_{25-75\%}$ (-0,30 desvios-padrão; IC 95%: -0,49; -0,10 e -0,42 desvios-padrão; IC 95%: -0,54; -0,30, respectivamente). No segundo estudo, as trajetórias de início escolar persistente e a trajetória contínua estiveram associadas à menores valores de razão VEF_1/CVF (-0,22 desvios-padrão; IC 95%: -0,39; -0,04 e -0,27 desvios-padrão; IC 95%: -0,45; -0,09, respectivamente). Em relação ao $FEF_{25-75\%}$, as trajetórias de início tardio na infância e persistente e, novamente a contínua, apresentaram maiores reduções comparativamente a trajetória de referência (-0,21 desvios-padrão; IC 95%: -0,38; -0,04 e -0,33 desvios-padrão; IC 95%: -0,51; -0,15, respectivamente), mostrando uma relação entre persistência dos sintomas e perda de FP.

Apenas um estudo envolvendo trajetórias de chiado que se estenderam até a adolescência (16 anos) avaliou FP na idade adulta. Realizado na coorte de ALSPAC, o estudo de Oksel et al. (2019)⁽¹⁴⁾ concluiu que as trajetórias de início precoce com remissão na idade pré-escolar e trajetória persistente estiveram associadas à um distúrbio obstrutivo aos 24 anos de idade, representado por uma maior redução nos valores preditos de VEF_1 e de razão VEF_1/CVF .

Entre os artigos que não avaliaram trajetórias por meio de técnicas estatísticas, o estudo de Sario et al.⁽⁵⁾ observou que um padrão obstrutivo, representado por valores significativamente menores de razão VEF_1/CVF , esteve associado aos fenótipos transitório (-1,7%, IC 95%: -3,0; -0,4) de início tardio (-2,0%, IC 95%: -4,00; -0,1) e persistente (-3,2%, IC 95%: -5,3; -1,1) aos 10 anos de idade. Além disso, indivíduos pertencentes aos fenótipos precoce transitório e persistente apresentaram, em média, -305 ml/s (IC 95%: -429; -180 ml/s) e -298 ml/s (IC 95%: -500; -96 ml/s) de $FEF_{25-75\%}$, respectivamente, quando comparados ao grupo controle. Nessa mesma idade, em outro estudo, indivíduos pertencentes ao fenótipo persistente apresentaram menores valores de VEF_1 e de razão VEF_1/CVF comparativamente aos nunca sibilantes.⁽³⁾ Na coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas, apenas o fenótipo persistente resultou em valores reduzidos de razão VEF_1/CVF (-1,9%, IC 95%: -3,6; -0,2) medidos aos 6-7 anos de idade.

Na adolescência, aos 16 anos, tanto os fenótipos precoce transitório, quanto o persistente, também estiveram associados à menor FP. No entanto, os indivíduos que

persistentemente relataram chiado apresentaram uma redução maior dos seus valores de VEF₁ (-87 ml, IC 95%: -164; -94), de FEF_{25-75%} (-260 ml/s, IC 95%: -419; -101) e de razão VEF₁/CVF (-2,5%, IC 95%: -3,9; -1,0) quando comparados àqueles que nunca desenvolveram chiado.⁽⁴⁾ Um comportamento muito semelhante foi observado em outro estudo nessa mesma idade, na medida em que esses mesmos fenótipos também resultaram em uma redução significativa nos valores de VEF₁, FEF_{50%} e de razão VEF₁/CVF. Da mesma forma, entre aqueles que sempre apresentaram chiado, observou-se uma redução maior dos valores de VEF₁ (-410 ml, IC 95%: -533; -287), de FEF_{50%} (-1141 ml/s, IC 95%: -1446; -837) e de razão VEF₁/CVF (-5,7%, IC 95%: -7,4; -3,9) se comparados ao fenótipo nunca/infrequente.⁽¹²⁾

Por fim, quando a FP foi avaliada da infância (9 e 11 anos) e adolescência (13, 15 e 18 anos) até a idade adulta (21 e 26 anos), indivíduos pertencentes ao fenótipo persistente de chiado apresentaram constantemente uma significativa redução nos valores de razão VEF₁/CVF comparativamente ao fenótipo de referência (nunca/infrequente). Além disso, aos 26 anos, uma redução mais acentuada nos valores de VEF₁ foi observada nos fenótipos persistente e de recaída quando comparados ao fenótipo nunca/infrequente.⁽²⁾

4 Revisão de literatura sobre trajetórias de exposição ao fumo e função pulmonar

Uma nova busca independente da literatura nos últimos 20 anos foi realizada a fim de contemplar o tema sobre a associação entre trajetórias de exposição ao fumo e FP. No Quadro 7 estão demonstrados os descritores utilizados na busca, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 7 - Estratégias de busca sistematizada da literatura sobre trajetórias de exposição ao fumo

Descritores/Estratégia de busca	PubMed
"smoking trajectories" [All fields] OR "tobacco smoking trajectories" [All fields] OR "smoking behaviour" [All fields] OR "smoking patterns" [All fields] OR "smoke" [All fields] OR "tobacco smoke exposure" [All fields] OR "smoke exposure" [All fields] OR "maternal smoking" [All fields] OR "active smoking" [All fields] OR "adolescent smoking" [All fields] OR "adult smoking" [All fields]	48.120
AND	
"lung function" [All fields] OR "pulmonary function" [All fields] OR "lung function development" [All fields] OR "spirometry" [All fields] OR "peak lung function" [All fields]	1869
Total de títulos obtidos nos últimos 20 anos	1869

Segundo a estratégia de busca, 1869 publicações foram importadas para a leitura de títulos. Posteriormente, 49 referências passaram para a etapa de leitura dos resumos, sendo 11 elegíveis para leitura na íntegra. Ao longo do processo de seleção, foram sendo excluídas as referências segundo os critérios de exclusão previamente determinados: 1) estudos que não avaliaram a FP como um dos desfechos ou onde a mesma era avaliada por outro método que não a espirometria; 2) estudos que não avaliaram FP em participantes adultos jovens; 3) estudos que não avaliaram longitudinalmente pelo menos duas medidas de exposição ao fumo, sendo uma gestacional e outra de exposição ativa ao fumo, seja na adolescência ou na idade adulta jovem. Por fim, apenas uma referência compôs esta revisão (Figura 5), estando seus resultados e características apresentados no Quadro 8.

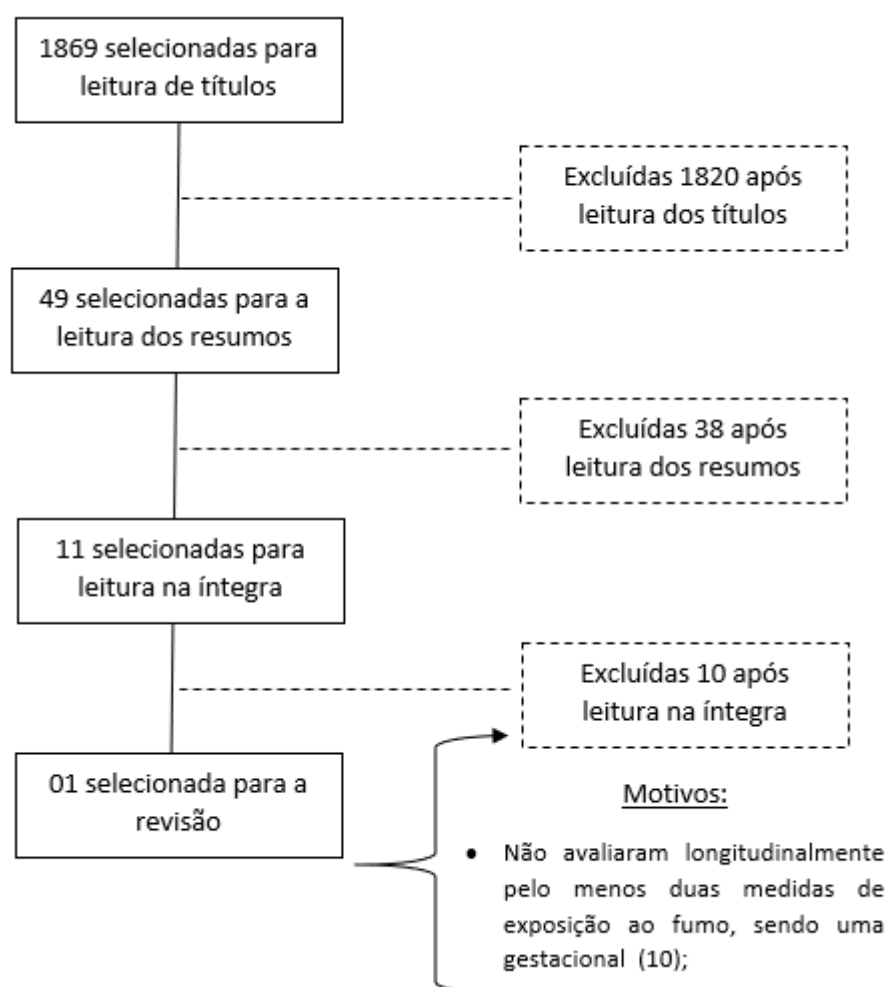


Figura 5 - Fluxograma do processo de revisão de literatura sobre exposição ao fumo e função pulmonar.

Quadro 8 - Resumo dos artigos selecionados sobre trajetórias de exposição ao fumo e função pulmonar como desfecho

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Acompanhamentos	Exposição	Desfecho de função pulmonar	Ajustes	Principais achados
Thacher et al. ⁽¹⁸⁾ 2018 Suécia Barn/Child, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology) (BAMSE)	n= 2295 16 anos de acompanhamento.	Fumo materno gestacional; Fumo materno e paterno aos 1, 2, 4, 8, 12 e 16 anos; Fumo ativo aos 16 anos.	VEF ₁ CVF VEF ₁ /CVF Medidos aos 16 anos.	Sexo; Idade ; Altura; Etnicidade.	Analizados separadamente, exposição gestacional ao fumo materno e fumo ativo aos 16 anos estiveram associados à uma redução significativa nos valores de razão VEF ₁ /CVF comparativamente aos não expostos. Indivíduos duplamente expostos ao fumo materno gestacional e ao fumo ativo aos 16 anos apresentaram uma redução ainda maior nos valores de razão VEF ₁ /CVF comparativamente aos não expostos.

Legenda: FP: função pulmonar; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

5 Resultados dos estudos referentes às trajetórias de exposição ao fumo

Nos últimos 20 anos não foram encontradas nenhuma publicação aos moldes da presente proposta de estudo, que foi investigar a relação entre trajetórias de exposição direta ao fumo e FP na idade adulta jovem. Existe, portanto, uma lacuna na literatura acerca do efeito longitudinal da exposição ao fumo, combinando fumo materno gestacional e fumo ativo iniciado na adolescência e perpetuado até a idade adulta jovem, sobre o desenvolvimento e pico de FP.

Apenas uma publicação, utilizando dados da coorte de nascimentos BAMSE investigou o efeito independente e combinado da exposição ao fumo materno na gestação e do tabagismo ativo na adolescência sobre a função pulmonar aos 16 anos de idade.⁽¹⁸⁾ Ainda que os autores não tenham construído trajetórias, ou seja, não se basearam em análises de medidas repetidas de exposição ao fumo, essa foi a única referência relevante que se encaixou nos critérios desta revisão.

Os autores concluíram que o tabagismo materno no útero e o tabagismo ativo em adolescentes estiveram associados à obstrução das vias aéreas aos 16 anos. A exposição ao fumo materno esteve associada à uma redução da relação VEF_1/CVF de -1,1% (IC 95% -2,0 a -0,2%), enquanto que para o tabagismo na adolescência a redução foi de -0,9% (IC 95% -1,8 a -0,1%) comparativamente aos participantes não expostos. Já aqueles que foram expostos ao tabagismo materno no útero e que também eram fumantes aos 16 anos, tiveram uma relação VEF_1/CVF reduzida de -2,5% (IC 95% -4,3 a -0,7%). Além disso, ainda que não estatisticamente significativa, observou-se uma tendência à valores reduzidos de relação VEF_1/CVF para os somente expostos ao tabagismo no útero (-0,8%; IC 95% -1,8 a 0,1) e unicamente expostos ao tabagismo na adolescência (-0,6%; IC 95% -1,6 a 0,2).

6 Atualização da revisão de literatura sobre trajetórias de função pulmonar

Utilizando a mesma chave de busca por referências bibliográficas aplicada no projeto de tese, foi realizada uma atualização da revisão de literatura sobre trajetórias de FP. A nova busca também foi realizada na base de dados *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), sendo a mesma restrita para o intervalo de tempo que abrangeu a data da última pesquisa (18 fevereiro de 2018) até 12 de outubro de 2020. Na revisão bibliográfica realizada para o projeto de tese, 18 estudos foram incluídos, porém, naquele momento, ressaltou-se que apenas três deles conseguiram distinguir e caracterizar trajetórias de FP, enquanto outros se limitaram apenas a investigar a diferença média entre dois ou mais pontos mensurados ao longo do tempo. Com a nova revisão, percebeu-se que ainda existem poucos estudos que objetivam construir trajetórias de FP que considerassem também a sua fase de desenvolvimento até a idade adulta. Das 426 publicações selecionadas, apenas quatro obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão previamente adotados, sendo uma delas o artigo original desta tese (Figura 6). O Quadro 9 resume as principais informações e resultados dos artigos encontrados.

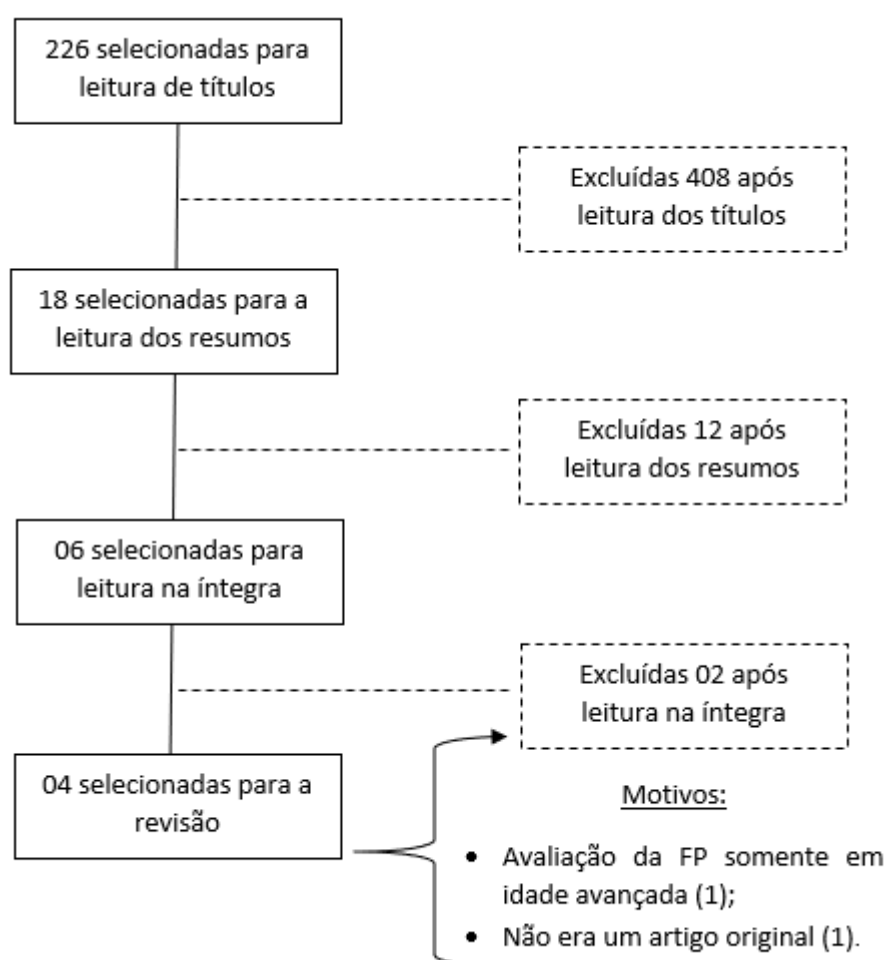


Figura 6 - Fluxograma do processo de revisão de literatura sobre trajetórias de função pulmonar.

Quadro 9 - Resumo dos artigos selecionados sobre trajetórias de função pulmonar

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Idade da primeira medida de FP Follow-up Acompanhamentos	Exposição	Desfecho	Ajustes	Principais achados
Majewska et al. ⁽¹⁹⁾ 2018 Polônia Krakow Birth Cohort	n= 294 Idade: 4 anos Follow up: 5 anos Acompanhamentos: 6 (4,5,6,7,8,9 anos)	Exposição gestacional à poluição ambiental (Material particulado fino – PM _{2.5} ; Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos – HPA.	VEF ₁ CVF FEF _{25-75%} Medidos anualmente dos 4 aos 9 anos.	Idade Sexo Altura	As trajetórias de VEF ₁ , CVF e FEF _{25-75%} diferiram entre meninos e meninas. A exposição à poluição ambiental no útero (PM _{2.5} e HPA) esteve associada à trajetória baixa de VEF ₁ e CVF dos 4 aos 9 anos de idade em ambos os sexos.
Schultz et al. ⁽²⁰⁾ 2018 Suécia Barn/Child, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology) (BAMSE)	n = 1425 Idade: 8 anos Follow up: 8 anos Acompanhamentos: 2 (8 e 16 anos)	Fatores precoces na infância	VEF ₁ (percentis) Medido aos 8 e 16 anos	Idade Sexo Altura Peso	17% da amostra apresentou valores baixos de VEF ₁ (abaixo do percentil 25) aos 8 e 16 anos, e portanto, foram classificados na trajetória baixa de FP. Os preditores dessa trajetória foram: idade gestacional, exposição ao fumo (aos 2 e 8 anos de idade) e infecção do trato respiratório inferior na infância.
Karmaus et al. ⁽²¹⁾ 2019 Reino Unido Isle of Wight Cohort (IOW)	n= 1536 Idade: 10 anos Follow up: 26 anos Acompanhamentos: 6 (1,2,4,10,18,26 anos)	Fatores precoces na infância	VEF ₁ CVF VEF ₁ / CVF FEF _{25-75%} Medidos aos 10, 18 e 26 anos.	Não especificado	Baixo peso ao nascer, tempo de amamentação mais curto, sensibilização alérgica aos 4 anos, eczema (só meninas) e asma aos 4 anos (só meninos) apresentaram-se como fatores de risco para trajetórias baixas de FP. Os fatores de risco diferiram em relação aos parâmetros de FP considerados.

Autor Ano Local Coorte	Amostra, Idade da primeira medida de FP Follow-up Acompanhamentos	Exposição	Desfecho	Ajustes	Principais achados
Weber et al. ⁽¹⁾ 2020 Brasil Coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas	n = 2197 Idade: 15 anos Follow up: 22 anos Acompanhamentos: 3 (15, 18 e 22 anos)	Fatores precoces avaliados desde o período perinatal até os 22 anos de idade.	VEF ₁ CVF VEF ₁ / CVF em escore-z Medidos aos 15, 18 e 22 anos.	Sexo Altura	Foram identificadas três trajetórias para cada parâmetro de FP: alta, média e baixa. As trajetórias baixas de VEF ₁ e CVF foram caracterizadas por menor peso ao nascer e IMC pré-gestacional. A trajetória baixa da razão VEF ₁ /CVF foi relacionada à maiores prevalências de exposição ao fumo materno no primeiro trimestre da gestação e fumo ativo aos 18 e 22 anos. As trajetórias baixas de VEF ₁ e de razão VEF ₁ /CVF foram caracterizadas por maiores prevalências de hospitalizações por doenças respiratórias na infância, relato de chiado no peito e diagnóstico de asma. Maiores prevalências de diagnóstico de alergia e história familiar de asma foram encontradas apenas na trajetória baixa da razão VEF ₁ /CVF.

Legenda: FP: função pulmonar; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF.

7 Resultados dos estudos referentes às trajetórias de função pulmonar

Dos quatro artigos incluídos nessa revisão, um deles buscou investigar a associação entre exposição gestacional à poluentes ambientais com trajetórias de FP,⁽¹⁹⁾ enquanto os outros três avaliaram diversos fatores de risco precoces relacionados com o mesmo desfecho.^(1,20,21)

As trajetórias de FP foram avaliadas somente na infância (dos 4 aos 9 anos) em um dos estudos,⁽¹⁹⁾ da infância (8-10 anos) até a adolescência (18 anos)⁽²⁰⁾ e a idade adulta (26 anos)⁽²¹⁾ e da adolescência até a idade adulta (15 aos 22 anos).⁽¹⁾

A construção das trajetórias foi realizada a partir das medidas de FP avaliadas em seis,⁽¹⁹⁾ dois⁽²⁰⁾ e três^(1,21) acompanhamentos. Os parâmetros de FP adotados pelos estudos foram: VEF_1 ,^(1,19-21) CVF ,^(1,19, 21) razão VEF_1/CVF ,^(1,21) e $FEF_{25-75\%}$.^(19,21) Considerando, dentre outros aspectos, tempo de acompanhamento e número de medidas de FP disponíveis, os estudos reportaram de duas^(19, 21) a três trajetórias de FP^(1,20) ao longo do tempo.

Avaliando anualmente dos 4 aos 9 anos de idade a FP de 294 crianças não asmáticas e nascidas a termo, um estudo realizado na Suécia identificou uma associação entre trajetórias baixas de VEF_1 e CVF com uma maior exposição gestacional à dois poluentes ambientais específicos.⁽¹⁹⁾ Os autores relataram ainda que as trajetórias de VEF_1 , CVF e $FEF_{25-75\%}$ diferiram entre meninos e meninas mesmo antes da puberdade, sendo que as meninas apresentaram menores taxas de crescimento de FP comparativamente aos meninos: -20,5 ml/ano de CVF (IC 95%: -32,4; -8,6), -19,9 ml/ano de VEF_1 (IC 95%: -30,7; -9,0) e -32,5 ml/ano de $FEF_{25-75\%}$ (IC 95%: -56,9; -8,2).

Com dados da coorte de BAMSE,⁽²⁰⁾ outro estudo buscou investigar os determinantes precoces associados às mudanças na FP da infância à adolescência. Como os autores dispunham de apenas duas medidas de FP ao longo do tempo, os mesmos basearam a construção das trajetórias no percentil de VEF_1 em ambas as idades. Foram identificadas três trajetórias: baixa (VEF_1 abaixo do percentil 25 em ambas as idades), normal (entre o percentil 25 e 75) e alta (acima do percentil 75 em ambas as idades). A trajetória baixa de FP foi caracterizada pela alta prevalência de prematuridade, sobrepeso e diagnóstico de asma aos 8 anos de idade comparativamente às trajetórias normal e alta de FP. Ao analisarem possíveis preditores para a trajetória baixa de FP, os autores observaram que os indivíduos

pertencentes a essa trajetória apresentaram maiores chances de terem sido expostos ao fumo passivo na infância (Razão de Odds para exposição aos 2 anos de idade: 2,35; IC 95% 1,34; 1,40), de terem irmãos mais velhos (Razão de Odds: 1,36; IC 95% 1,02; 1,80), de apresentarem menor idade gestacional ao nascimento (Razão de Odds para cada semana adicional de gestação 0,92; IC 95% 0,85; 0,99) e de terem nascido na primavera ou no outono (vs. ter nascido no inverno, Razão de Odds: 1,66; IC 95% 1,07; 2,58 e 1,70; IC 95% 1,07; 2,70, respectivamente).

O estudo de Karmaus et al.,⁽²¹⁾ realizado em uma coorte de nascimento do Reino Unido, também procurou avaliar os fatores precoces relacionados às trajetórias de função pulmonar da infância à idade adulta (10 aos 26 anos). Duas trajetórias, uma baixa e uma alta de FP, foram encontradas para todos os parâmetros (VEF_1 , CVF, razão VEF_1/CVF) com exceção do $FEF_{25-75\%}$, para o qual uma terceira trajetória (média) foi também reportada.

As trajetórias variaram bastante em relação ao sexo e ao parâmetro de FP avaliado. No geral, foi observado um crescimento contínuo da CVF até os 25 anos, enquanto que o VEF_1 pareceu atingir o seu pico aos 18 anos de idade estagnando ou, por vezes, apresentando um leve declínio até os 26 anos. A trajetória baixa de VEF_1/CVF apresentou um declínio mais acelerado após os 10 anos de idade, sugerindo que os indivíduos a ela pertencentes apresentam uma piora do padrão obstrutivo com a idade. Quanto ao $FEF_{25-75\%}$, observou-se um padrão de crescimento até os 18 anos e um posterior declínio dessa função até os 26 anos. Para ambos os sexos, a trajetória baixa foi caracterizada pelo insuficiente crescimento da FP dos 10 aos 18 anos e/ou pelo seu declínio precoce dos 18 aos 26 anos. Na análise bruta, os fatores relacionados a essa trajetória foram: baixo peso ao nascer, menor tempo de amamentação, infecção pulmonar recorrente (1 e 2 anos), sensibilização alérgica aos 4 anos, eczema na infância (1 ano) e asma aos 4 anos. Após ajuste para todos os fatores de risco na análise, baixo peso ao nascer e sensibilização alérgica aos 4 anos permaneceram associados a trajetória baixa de FP em ambos os sexos.

O estudo mais recentemente publicado sobre o tema consiste no primeiro artigo de presente tese,⁽¹⁾ o qual poderá ser avaliado a seguir na sua versão original de publicação.

Referências

1. Weber P, Menezes AMB, Gonçalves H, Perez-Padilla R, Jarvis D, de Oliveira PD, et al. Characterisation of pulmonary function trajectories: results from a Brazilian cohort. *ERJ Open Res.* 2020;6(3).
2. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1414-22.
3. Kurukulaaratchy R, Fenn M, Waterhouse L, Matthews S, Holgate S, Arshad S. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(5):573-8.
4. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1253-8.
5. Sario MD, Domenicantonio RD, Corbo G, Forastiere F, Pistelli R, Rusconi F, et al. Characteristics of early transient, persistent, and late onset wheezers at 9 to 11 years of age. *J Asthma.* 2006;43(8):633-8.
6. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax.* 2008;63(11):974-80.
7. Chatkin MN, Menezes A, Macedo S, Fiss E. Asthma and lung function in a birth cohort at 6-7 years of age in southern Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):764-71.
8. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1505-12.
9. Belgrave DC, Simpson A, Semic-Jusufagic A, Murray CS, Buchan I, Pickles A, et al. Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):575-83.
10. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(2):129-38.
11. Lodge CJ, Lowe AJ, Allen KJ, Zaloumis S, Gurrin LC, Matheson MC, et al. Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence. *Am J Resp Critical Care Med.* 2014;189(11):1351-8.
12. Hallberg J, Thunqvist P, Schultz E, Kull I, Bottai M, Merritt AS, et al. Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age - the BAMSE cohort. *Allergy.* 2015;70(6):667-73.

13. Duijts L, Granell R, Sterne JA, Henderson AJ. Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. *Eur Respir J*. 2016;47(2):510-9.
14. Granell R, Henderson AJ, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1060-70.
15. Oksel C, Granell R, Mahmoud O, Custovic A, Henderson AJ. Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1783-90.
16. Oksel C, Granell R, Haider S, Fontanella S, Simpson A, Turner S, et al. Distinguishing wheezing phenotypes from infancy to adolescence. A pooled analysis of five birth cohorts. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(7):868-76.
17. Hallberg J, Thunqvist P, Schultz ES, Kull I, Bottai M, Merritt AS, et al. Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age-the BAMSE cohort. *Allergy*. 2015;70(6):667-73.
18. Thacher JD, Schultz ES, Hallberg J, Hellberg U, Kull I, Thunqvist P, et al. Tobacco smoke exposure in early life and adolescence in relation to lung function. *Eur Respir J*. 2018;51(6).
19. Majewska R, Pac A, Mróz E, Spengler J, Camann D, Mrozek-Budzyn D, et al. Lung function growth trajectories in non-asthmatic children aged 4–9 in relation to prenatal exposure to airborne particulate matter and polycyclic aromatic hydrocarbons–Krakow birth cohort study. *Environmental Res*. 2018;166:150-7.
20. Schultz ES, Hallberg J, Andersson N, Thacher JD, Pershagen G, Bellander T, et al. Early life determinants of lung function change from childhood to adolescence. *Respir Med*. 2018;139:48-54.
21. Karmaus W, Mukherjee N, Janjanam VD, Chen S, Zhang H, Roberts G, et al. Distinctive lung function trajectories from age 10 to 26 years in men and women and associated early life risk factors—a birth cohort study. *Respir Res*. 2019;20(1):98.

Como parte da formação acadêmica, os alunos de doutorado do PPGE da UFPel são encorajados a desenvolver uma experiência prática nos estudos de coorte, preferencialmente naqueles cujos dados serão utilizados.

A presente tese de doutorado foi baseada em dados da coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas. No entanto, durante o período de doutoramento, não foram realizados novos acompanhamentos nesta coorte. Assim, o trabalho de campo foi realizado na coorte de nascimentos de 2015, no acompanhamento dos 24 meses.

Dentre as atividades desenvolvidas destacam-se a participação na coleta de dados, incluindo a supervisão das entrevistadoras, análise de inconsistências e envio dos dados ao final de cada coleta realizada, e, ainda, a elaboração e escrita do relatório final do campo. Além disso, durante o acompanhamento, foi possível participar das reuniões juntamente com os supervisores responsáveis pelo trabalho de campo e aprender sobre as questões de planejamento, condução e logística que envolvem os estudos de coorte de Pelotas.

Nesta tese será apresentado o relatório do trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses da coorte de nascimentos de 2015.

Acesso ao relatório de trabalho de campo do último acompanhamento da coorte de nascimentos de 1993, realizado em 2015/2016, bem como de outros acompanhamentos, pode ser requerido aos pesquisadores responsáveis a qualquer momento pela banca examinadora, para a qual será fornecida um *link* de acesso na internet.



Universidade Federal de Pelotas

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia



Coorte de Nascimentos de 2015 Pelotas/RS

Relatório do trabalho de campo

ESTUDO DE ACOMPANHAMENTO DOS 24 MESES

Apoio

Organização Mundial da Saúde



1 Contextualização da Coorte de 2015

Em 1982, teve início em Pelotas um estudo sobre a saúde dos recém-nascidos da cidade. Todos os bebês nascidos no município foram avaliados e suas mães entrevistadas. Foi feito um acompanhamento dos bebês com um mês de vida, com três meses, com seis meses e com 12 meses. Este estudo teve um grande impacto nos meios de pesquisa no Brasil e no exterior e seus resultados levaram a muitas publicações, que, por sua vez, serviram de referência para a elaboração de políticas de saúde e de novas pesquisas. Em 1993 e 2004 duas novas coortes tiveram início. A repetição destas coortes permite que se avalie como está mudando a saúde dos bebês, o atendimento às gestantes durante o pré-natal, o atendimento ao parto e o perfil da população em termos de fatores de risco para diversas doenças. Estas informações são fundamentais para que as políticas de saúde sejam atualizadas e reflitam as mudanças observadas ao longo do tempo.

Em 2015, uma nova coorte foi iniciada. Diferentemente das outras coortes, em que o primeiro contato com a mãe se deu logo após o nascimento do bebê, nesta coorte as mães dos bebês com nascimento previsto para 2015 foram entrevistadas durante a gestação e, como nas demais coortes, seus filhos já estão sendo acompanhados após o nascimento, aos três, doze e no ano vigente aos 24 meses de idade. Isto possibilitará a coleta de informações mais detalhadas sobre a saúde e os hábitos maternos no período gestacional, possibilitando uma melhor compreensão das influências da gestação sobre a saúde do filho ao longo da vida.

O nosso papel neste estudo foi fazer com que ele tenha mantido os mais altos padrões de qualidade de modo que os dados obtidos reflitam a realidade da forma mais fiel possível. Os dados coletados fornecerão informações muito importantes e serão analisados e reanalisados durante as próximas décadas. Para atingir o patamar de qualidade desejado, foi necessário muito esforço e dedicação. Neste contexto, este relatório do trabalho de campo reúne toda a base de sustentação deste esforço no acompanhamento dos 24 meses de idade das crianças pertencentes à coorte de 2015.

2 Grupo de trabalho

2.1 Coordenadores e supervisores do estudo

O projeto da Coorte de 2015 tem como coordenadores: Prof. Pedro Curi Hallal, Prof.^a Mariângela Freitas da Silveira, Prof.^a Andréa Homsí Dâmaso, Prof. Fernando César Wehrmeister e Prof. Flávio Fernando Demarco, do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), juntamente com o Prof. Marlos Rodrigues Domingues, da Escola Superior de Educação Física (ESEF) da Universidade Federal de Pelotas e Prof. Diego Garcia Bassani, da Universidade de Toronto (Canadá). O acompanhamento dos 24 meses foi coordenado pelos professores Andréa Dâmaso e Marlos Domingues. Ainda fizeram parte da equipe de supervisão: Grégore Iven Mielke (aluno de Pós-doutorado do PPGE) e Mariana Haertel (Supervisora Geral de Campo das Coortes do Centro de Pesquisas Epidemiológicas).

A supervisão geral do trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses foi de responsabilidade dos doutorandos: Andréia Hartwig, (aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel); Bárbara Heather Lutz, Lina Sofia Morón Duarte, Mariane da Silva Dias, Nadege Jacques e Priscila Weber (alunas de doutorado do PPGE) e Werner Muller (aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Educação Física da UFPel). As doutorandas do PPGE, Laísa Rodrigues Moreira, Luiza Ricardo e Rafaela Martins, foram responsáveis pela supervisão do trabalho de campo relativo à coleta de dados de acelerometria. Também integrantes do PPGE, as doutorandas Gloria Cruz e Thayná Flores, supervisionaram a coleta de dados referentes ao desenvolvimento infantil e à antropometria respectivamente. A supervisão dos procedimentos de coleta de saliva foi de responsabilidade do doutorando Luiz Alexandre Chisini (aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel). Ao doutorando Bernardo Agostini (aluno de doutorado do PPGE) coube o gerenciamento e processamento dos dados do acompanhamento dos 24 meses.

2.2 Equipe geral da coorte

A equipe geral da coorte 2015 (acompanhamento dos 24 meses) contou com o auxílio de uma secretária, Ana Roja, e três pessoas contratadas para a organização e a logística dos agendamentos dos 24 meses: Caroline Barragan, Iara Bonneau e Julia Larré Afonso.

A equipe foi composta também por uma pessoa responsável pela programação dos acelerômetros, Christian Tavares Lourenço, e duas responsáveis pela coleta dos mesmos no domicílio, Carlos Alberto Crochemore e Marcio José Dias Machado. O rastreamento dos endereços foi realizado por Lindomar Almeida Pires e a reversão de recusas por Maria da Graça Stalla.

Além disso, sete bolsistas e seis voluntários colaboraram em atividades diversas no acompanhamento dos 24 meses a citar: controle de qualidade, agendamentos, digitação e acelerometria.

2.3 Equipe de entrevistadoras

Foram contratadas 06 entrevistadoras que iniciaram o trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses, três no turno da manhã e três no turno da tarde. Os acréscimos e mudanças na equipe de entrevistadoras serão descritos no item 4.

2.4 Remuneração

Todas as entrevistadoras contratadas foram devidamente remuneradas e receberam uma quantia mensal de R\$ 1100,00, caracterizada como bolsa de pesquisa.

Posteriormente, conforme a necessidade, o acompanhamento dos 24 meses contou também com entrevistas realizadas nos domicílios. Neste caso, as entrevistadoras que as realizavam no turno inverso ao seu horário habitual de trabalho recebiam, além da quantia mensal de R\$ 1100,00, R\$ 35,00 por entrevista realizada mais vale-transporte. Caso as entrevistas domiciliares coincidissem com o seu horário de trabalho no Centro de Pesquisas Epidemiológicas, as mesmas recebiam apenas o vale-transporte.

3 Seleção e treinamento de entrevistadoras

As inscrições para o processo seletivo iniciaram no dia 31 de outubro com término no dia 09 de novembro de 2016, tendo aproximadamente 300 candidatas inscritas. Foi realizada uma pré-seleção das inscritas, sendo selecionadas 70 candidatas para o início do treinamento e seleção das entrevistadoras do acompanhamento dos 24 meses.

A avaliação das candidatas foi realizada durante o treinamento com base nos seguintes critérios:

- ✓ Pontualidade/Assiduidade;
- ✓ Interesse;
- ✓ Postura durante o treinamento;
- ✓ Desenvoltura nas práticas de aplicação do questionário;
- ✓ Desempenho na prova teórica;
- ✓ Desempenho nas práticas da aplicação do teste de desenvolvimento infantil e colocação do acelerômetro;
- ✓ Desempenho nas práticas das medidas antropométricas;

3.1 Treinamento da entrevista

Na semana do dia 28 de novembro até o dia 02 de dezembro de 2016 foi realizado o treinamento do questionário (Quadro 1), tendo a presença de 67 candidatas no primeiro dia de capacitação. Foi realizada apresentação da parte teórica de cada bloco de questões da entrevista pelos doutorandos, seguida da realização de práticas da aplicação do questionário em papel e no tablet. No dia 02 de dezembro, foi realizada uma prova teórica e após o resultado desta foram eliminadas algumas candidatas considerando a nota da prova, desenvoltura nas práticas e o desempenho geral durante o treinamento. Assim, foram selecionadas 40 candidatas para a próxima etapa do processo seletivo.

3.2 Treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria

Após o resultado da prova teórica, no período de 05 a 09 de dezembro de 2016, foi realizado o treinamento do teste de desenvolvimento infantil (INTER- NDA) e acelerometria (Quadro 11). As doutorandas Gloria Cruz e Andréia Hartwig, foram as responsáveis pelo treinamento da aplicação do INTER-NDA, e a doutoranda Luiza Ricardo pelas instruções referentes à acelerometria. Inicialmente, foi realizada a explanação da parte teórica no Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), com apresentação de slides e demonstrações com os objetos do kit do INTER-NDA (Figura 7) e da acelerometria (Figura 8). Após o treinamento teórico, foi realizada uma prática de aplicação do teste de desenvolvimento infantil, onde as candidatas tinham que marcar as respostas de cada item do INTER-NDA com base em vídeos apresentados. Em seguida, as candidatas treinaram a aplicação do teste de desenvolvimento infantil entre elas, sendo discutidas as dúvidas e corrigidos os erros no momento da aplicação (Figura 9). Num segundo momento, as candidatas foram divididas em dois grupos (A e B) para realização das práticas de colocação do acelerômetro e teste de desenvolvimento infantil com crianças na faixa etária próxima aos 24 meses da Escola Herbert de Souza (Figura 10 e 11). Com base no desempenho durante as práticas, 20 candidatas foram selecionadas para o treinamento da antropometria.

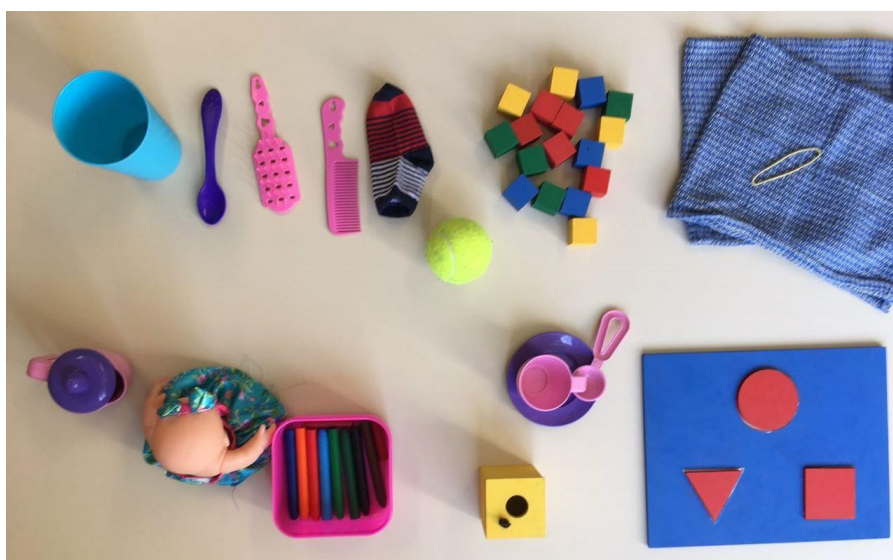


Figura 7 - Kit do teste de desenvolvimento infantil (Ox-NDA).

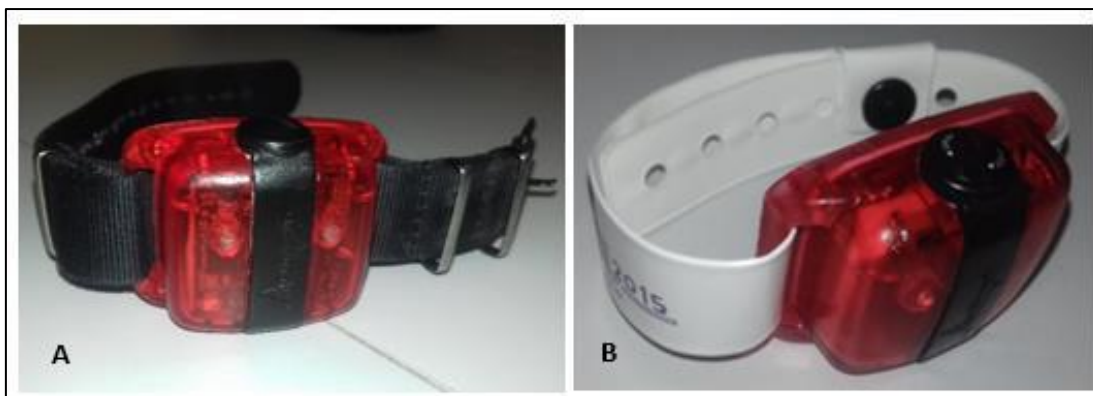


Figura 8 - Acelerômetro e pulseiras (A: Adulto; B: Criança).



Figura 9 - Prática do teste de desenvolvimento infantil no CPE.



Figura 10 -Prática da colocação do acelerômetro



Figura 11 - Prática do teste de desenvolvimento infantil na Escola Herbert de Souza.

3.3 Treinamento da coleta de saliva

No dia 12 de dezembro de 2016 foi realizado o treinamento da coleta de saliva, no turno da tarde, pelo doutorando Luiz Alexandre Chisini juntamente com a participação da professora Luciana Tovo Rodrigues e das responsáveis pelo laboratório Clarice Brum e Deise Farias Freitas. Foi realizado um treinamento teórico-prático, onde primeiramente o doutorando responsável fez uma apresentação explicando o método de coleta de saliva seguido de parte prática que foi realizada entre as entrevistadoras. Tendo em vista o custo elevado dos kits, as práticas foram realizadas com uma esponja semelhante àquela que foi utilizada no acompanhamento.

O kit de coleta de saliva utilizado no acompanhamento foi o OG-575 (DNAGenotek) (Figura 12), específico para a coleta de saliva de crianças abaixo de 4 anos de idade. Esse kit utiliza esponja coletora (semelhante a um cotonete de tamanho maior), que serve como instrumento para a coleta de saliva e tubo coletor, local onde a saliva era armazenada na quantidade exigida pelo fabricante.



Figura 12 - Kit utilizado para a coleta de saliva.

3.4 Treinamento das medidas antropométricas

No dia 15 de dezembro de 2016 deu-se início ao treinamento das medidas antropométricas da mãe e da criança (Quadro 3). No primeiro dia, foi realizado o treinamento teórico e prático da antropometria do adulto, a qual consistiu na coleta do peso materno (em kg), sob a responsabilidade da doutoranda Thaynã Ramos Flores Nunes, com o auxílio de outros doutorandos da equipe. Após receberem as orientações teóricas sobre o manuseio da balança e técnica de medida, contidas no manual de instruções, as candidatas treinaram a coleta da medida de peso entre elas mesmas. Neste momento os doutorandos supervisionaram a replicação da técnica de medida tal qual descrita no manual e a conduta da entrevistadora no momento de instruir a mãe como se posicionar sobre a balança. Foram utilizadas balanças da marca SECA modelo 803, com precisão de 100 gramas e capacidade para 150 kg (Figura 13). Posteriormente a esta etapa, as candidatas foram divididas em grupos para a realização do treinamento das medidas antropométricas de comprimento e perímetro cefálico das crianças.

A pediatra e especialista em padronização de medidas antropométricas em crianças, Prof^a Denise Mota, foi a responsável por esta parte do treinamento com o auxílio das doutorandas Thaynã Ramos Flores Nunes, Lina Sofia Morón Duarte e Nadege Jacques. A antropometria da criança consistiu no treinamento das medidas de comprimento (Figura 14) e perímetro cefálico (Figura 15). As candidatas treinaram a técnica de coleta das medidas em crianças de faixa etária próximas dos 2 anos, entre crianças atendidas no Ambulatório de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFPEL.



Figura 13 - Balança utilizada para medida do peso da mãe/criança



Figura 14 - Prática da medida de comprimento da criança.



Figura 15 - Prática da medida do perímetro cefálico da criança.

Para a medida do comprimento (cm) foi utilizado um antropômetro fixo da marca HARPENDEN® com amplitude de 30 a 110 cm e precisão de 0,1 cm (Figura 16).

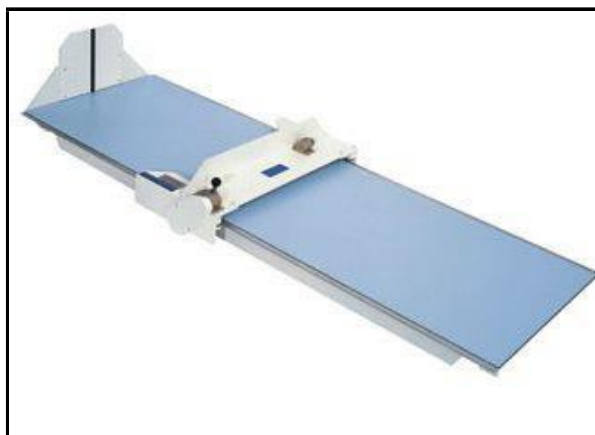


Figura 16 - Antropômetro infantil.

O perímetro cefálico foi aferido utilizando fita métrica metálica (aço flexível) e inelástica da marca CESCORF com extensão de 2 m e precisão de 0,1 mm (Figura 17).



Figura 17 - Fita antropométrica.

As entrevistadoras foram supervisionadas durante a coleta das medidas antropométricas pela doutoranda Thaynã Ramos Flores Nunes ou pela Prof^a Denise Mota. A avaliação das candidatas consistiu da observação da técnica de coleta da medida ensinada e do cálculo dos erros intra observador, entre observadores e com o padrão ouro (exatidão). Após a avaliação do desempenho na realização das medidas antropométricas, foram selecionadas 15 candidatas para o estudo piloto.

As entrevistadoras selecionadas, durante o trabalho de campo, eram submetidas à retreinamentos das medidas antropométricas a cada 90 dias.

3.5 Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado nos dias 20 e 21 de dezembro de 2016 (Quadro 4), no qual as candidatas realizaram entrevistas domiciliares com mães e crianças de idade entre 12 e 16 meses voluntárias (não participantes da Coorte 2015) acompanhadas de um doutorando (Figura 18).

- ✓ Pontualidade;
- ✓ Apresentação/postura;
- ✓ Explicação sobre a pesquisa;
- ✓ Termo de consentimento;
- ✓ Aplicação e manuseio do tablet;
- ✓ Cartão de figuras/escalas;

- ✓ Desenvolvimento Infantil;
- ✓ Antropometria;
- ✓ Acelerometria;
- ✓ Atenção/simpatia/dicção.

Após a avaliação das candidatas no estudo piloto, a equipe se reuniu para selecionar as 06 melhores entrevistadoras para iniciar em o trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses.

3.6 Retreinamento

Nos dias 22 e 23 de dezembro de 2015 foi realizado o retreinamento, visando retomar os pontos mais importantes a serem considerados nas entrevistas, bem como repassar algumas instruções referentes ao manual dos

24 meses. Além disso, foram realizadas mais práticas do teste de desenvolvimento infantil as quais tiveram supervisão da doutoranda Gloria Cruz. Para tanto, as entrevistadoras assistiam dois vídeos que continham a gravação da aplicação do NDA, enquanto preenchiam o questionário do NDA. Ao final, foram comparadas as respostas das entrevistadoras conforme o conteúdo do vídeo e então eram discutidos os pontos relevantes e os itens com maior dificuldade.

3.7 Novas seleções e treinamentos

Com a saída de algumas entrevistadoras no decorrer do trabalho de campo, outras seleções e treinamentos foram realizados ao longo do ano para contratação de novas entrevistadoras. Essas seleções e treinamentos seguiram a mesma logística e protocolos utilizados no primeiro processo seletivo.

Quadro 10 - Cronograma do treinamento da aplicação do questionário

Horário	Segunda-feira (28/11)	Terça-feira (29/11)	Quarta-feira (30/11)	Quinta-feira (01/12)	Sexta-feira (02/12)
18:00 às 19:30	<p>Inscrições - identificação fotos</p> <p>Apresentação cronograma treinamento (Fernanda)</p> <p>1) Apresentação da Coorte (Andréa)</p> <p>2) Instruções gerais (Glória e Werner)</p> <p>Bloco A - Identificação Q1 - Q3b (Luiz) Glória</p> <p>Em torno de 70 pessoas</p>	<p>Bloco C- Saúde da criança (Q54 - Q126) (Barbara/Marysabel - medicamentos)</p> <p>Bloco C- Saúde da criança (Q127 - Q153) (Bernardo) Mariangela Thaynã</p>	<p>Bloco F - Atividade física (Q169 - Q228) (Werner/ Inácio)</p>	<p>Bloco H - Saúde da Mãe e Contracepção (Q268 - Q313) (Lina)</p> <p>Bloco I - Antropometria (Q314-final) (Nadege) Luiza Fernanda</p>	<p>Prova Questionário (Bernardo+Luiz+Nadege)</p>
19:30 às 19:45	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo

Horário	Segunda-feira (28/11)	Terça-feira (29/11)	Quarta-feira (30/11)	Quinta-feira (01/12)	Sexta-feira (02/12)
19:30 às 21:00	<p>Bloco B - Cuidado e alimentação da criança - Q4 - Q17 (Luiz)</p> <p>Bloco C- Saúde da criança (Q18 - Q53) (Nadege) Aplicação no tablet Bernardo (simulação individual frente) AUDITÓRIO B</p>	<p>Bloco D - Características da Mãe (Q154 - Q159) (Andréia)</p> <p>Bloco E - Hábitos de vida (Q160 - 168 (Lina) Aplicação no tablet Nadege Simulação individual AUDITÓRIO B</p>	<p>Bloco G - Renda e Gastos com saúde (Q229 - Q267) (Andréia) Aplicação no tablet Lina Simulação individual AUDITÓRIO B</p>	<p>Teste de Aplicação entre elas (Todos) Simulação em grupo AUDITÓRIO B</p>	<p>Prova Questionário (Bernardo+Luiz+Nadege)</p>

Quadro 11 - Cronograma do treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria.

Horário	Segunda-feira (05/12)	Terça-feira (06/12)	Quarta-feira (07/12)	Quinta-feira (08/12)	Sexta-feira (09/12)
18:00 às 19:30	Acelerometria Luiza + Bernardo	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia MANHÃ (8:00-12:00) Herbert de Souza	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia MANHÃ (8:00-12:00) Herbert de Souza	Prova NDA/Acelerometria MANHÃ
19:30 às 19:45	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo
19:30 às 21:00	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia AUDITÓRIO B	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia AUDITÓRIO B	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia TARDE (14:00- 18:00) Herbert de Souza	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia TARDE (14:00- 18:00) Herbert de Souza	Resultado das entrevistadoras que irão para próxima etapa (Antropometria+Saliva) TARDE Em torno de 30 pessoas DIVULGAÇÃO SEGUNDA PELA MANHÃ

Quadro 12 - Cronograma do treinamento das medidas antropométricas e coleta de saliva.

Horário	Segunda-feira (12/12)	Terça-feira (13/12)	Quarta-feira (14/12)	Quinta-feira (15/12)	Sexta-feira (16/12)
MANHÃ				Bloco I - Antropometria - teórica (Thaynã + Lina + Nadege) CPE AUDITÓRIO B	
TARDE	Coleta de Saliva Prática Luciana + Luiz AUDITÓRIO B			Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Lina + Nadege) AMBULATÓRIO	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Lina + Nadge) AMBULATÓRIO

Quadro 13 - Cronograma do estudo piloto e retreinamento.

Horário	Segunda-feira (19/12)	Terça-feira (20/12)	Quarta-feira (21/12)	Quinta-feira (22/12)	Sexta-feira (23/12)
MANHÃ		Início do Agendamento	Início do Agendamento PILOTO (todos) (15 pessoas)	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) AUDITÓRIO B	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) REUNIÃO
TARDE	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Nadge) ESCOLA OU CRECHE	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Nadge) ESCOLA OU CRECHE	Início do Agendamento PILOTO (todos) (15 pessoas)	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) AUDITÓRIO B	

4 Equipe de entrevistadoras

A equipe de entrevistadoras do acompanhamento dos 24 meses foi composta inicialmente por seis entrevistadoras, sendo, posteriormente, realizada mais cinco contratações ao longo do trabalho de campo. O motivo para a chamada de mais entrevistadoras consistiu na necessidade de aumentar o número de agendamentos em determinados horários considerados de maior fluxo na clínica e, ainda em virtude de três entrevistadoras terem abandonado o campo por questões pessoais ou oportunidades de emprego.

A relação das entrevistadoras participantes do acompanhamento dos 24 meses bem como as respectivas datas de entrada e saída do campo está contemplada no quadro abaixo.

Quadro 14 - Entrevistadoras que fizeram parte da equipe do acompanhamento dos 24 meses.

Entrevistadora	Entrada no campo*	Saída do campo**
Aline Monteiro	26/12/2016	21/07/2017
Ana Santos	26/12/2016	15/12/2017
Bruna Borba	05/04/2017	15/12/2017
Camila Bonow	03/07/2017	15/12/2017
Clenice Moreira	26/12/2016	15/12/2017
Fernanda Bastos	26/12/2016	15/12/2017
Keti Moreira	26/12/2016	15/12/2017
Juliana Peil	24/07/2017	31/08/2017
Larissa Mota	26/12/2016	15/12/2017
Marina Silveira	10/02/2017	02/08/2017
Michele Caruccio	09/08/2017	15/12/2017

* Data da primeira entrevista realizada;

** Data da última entrevista realizada

5 Plantões

Os plantões deste acompanhamento foram de inteira responsabilidade dos doutorandos que supervisionaram o trabalho de campo. Através de escala alternadas, incluindo os finais de semana e feriados (Figura 18), cada doutorando foi responsável pela tomada de decisões no dia do seu plantão. Além de contribuir para o bom andamento do campo, diariamente era enviado pelo doutorando de plantão um relatório via e-mail para os coordenadores e supervisores, contendo informações a respeito de entrevistas pendentes, assim como recusas e/ou informações relevantes que tenham ocorrido durante o plantão. Frente a outras demandas eram feitos também os encaminhamentos necessários (treinamentos, descarrego de dados, etc.).

E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE
	OUTUBRO																									
	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	T	Q	Q	S	S	S	S	T
	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	14	16	17	18	19	20	21	23	24	25	26	27	28	30	31
Andreia Hartwig	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F
Bárbara Lutz	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	P
Bernando	F	F	PM	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	PM	F	P	F	P	P	F	F	F	F	F	F	F
Lina Moron	F	F	F	F	PM	F	F	P	F	F	P	F	F	F	F	F	PM	F	F	PM	F	F	F	F	PM	F
Luiz Alexandre	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Nàdege Jacques	F	P	F	F	F	F	PM	F	PM	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Rafaela Martins	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F
Gustavo Jaeger	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Laísa	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F	F	F	PT	F
Priscila Weber	F	F	PT	F	PT	P	PT	F	PT	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F
Mariane Dias	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F

Figura 18 - Ilustração da escala de plantões referente ao mês de outubro de 2017.

6 Logística da coleta de dados

Para o acompanhamento dos 24 meses das crianças pertencentes a coorte de 2015 as entrevistas foram realizadas na clínica localizada no Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel e quando as mães não podiam comparecer a clínica era agendada a entrevista no domicílio em horário definido pela mãe ou responsável. As entrevistas eram realizadas em salas devidamente equipadas para a realização da entrevista*. Cada entrevistadora foi selecionada com base na disponibilidade de 8h por dia, tendo a distribuição de 4h por turno (manhã e tarde). Todas entrevistadoras possuíam devida identificação, portando crachá e estando uniformizadas.

As entrevistas eram previamente agendadas, respeitando o período da janela de entrevista, a qual consistia em um período de trinta dias antes ou depois do aniversário de doze meses da criança. Um dia antes da entrevista, era realizada uma ligação para a confirmação da visita da entrevistadora no domicílio da mãe e criança.

Quando as entrevistas eram realizadas no domicílio a entrevistadora deveria no dia anterior ou no mesmo dia retirar no CPE os acelerômetros, kit de coleta de saliva assim como materiais de consumo (fichas impressas, lenços umedecidos, uvas-passa) que eventualmente estivessem em falta para a realização da entrevista. Entrevistas não realizadas pelas entrevistadoras eram informadas à equipe de agendamento para controle.

6.1 Logística do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA)

Preferencialmente o teste de desenvolvimento infantil era realizado antes da aplicação do questionário, realização da coleta de saliva e medidas antropométricas a fim de que a criança estivesse acordada e bem-disposta.

Outros aspectos de logística para a aplicação do teste de desenvolvimento infantil incluíam:

- a) Explicar para a mãe que seria realizada uma avaliação do desenvolvimento da criança através de atividades que a criança deveria resolver sozinha;
- b) Explicar para a mãe que, em algumas questões seriam feitas perguntas sobre algum aspecto particular da criança e que, nesses casos, a criança não precisaria realizar nenhuma tarefa relacionada a esses itens;

- c) Deixar claro para a mãe que alguns itens são para crianças de maior idade e outros para crianças de menor idade e, assim sendo, haveria alguns itens que a criança com idade entre 22 e 26 meses não seria capaz de responder, portanto, ela não deveria se preocupar caso a criança não conseguisse fazer;
- d) Explicar para a mãe que avaliação deveria ser feita com o mínimo de interferência de possíveis fatores que afetariam a avaliação do desenvolvimento da criança. Dessa forma, a televisão deveria ser desligada (assim como outros aparelhos eletrônicos) e ela deveria permanecer junto à criança, que deveria ficar sentada em seu colo;
- e) As salas da clínica estavam equipadas com uma mesa e duas cadeiras adequadas para a aplicação do teste, a criança não poderia ficar muito baixa ou muito alta em relação à altura da mesa, pois isso poderia influenciar no resultado da avaliação.

Antes da aplicação do teste, a entrevistadora pegava o material (questionário impresso, prancheta, caneta, e sacola com o kit), anotando os dados da mãe e da criança e escrevendo seu código e a data da aplicação do teste.

Finalmente a entrevistadora iniciava a aplicação do teste seguindo a ordem do questionário, lembrando que no caso que a criança não conseguisse fazer alguma das atividades do teste por interferência do cuidador ou do ambiente era indicado para que a entrevistadora marcasse a opção “impossível de avaliar”, fazendo com que o item avaliado não fosse incluído para gerar o escore total do teste.

Diariamente as entrevistadoras enviavam um relatório para a supervisora do trabalho de campo, que conferia o número de testes feitos com as entrevistas agendadas. Posteriormente durante os dois dias programados para o *download* das entrevistas dos tablets, as entrevistadoras levavam todos os questionários para sua revisão. A figura 19 mostra como era realizado o teste.

Assim que resolvidas as inconsistências, os questionários eram agrupados em lotes e enviados para dupla digitação no software EpiData. A dupla digitação era realizada por bolsistas e voluntários de iniciação científica.

Foram consideradas como perdas da avaliação do desenvolvimento infantil as crianças cujas mães não foram entrevistadas presencialmente. Como critérios de exclusão, as crianças com alguma incapacidade física relatada pela mãe ou responsável não foram avaliadas no componente de desenvolvimento infantil

(malformação congênita, síndrome de Down). Nos casos em que no dia da visita a criança se encontrava indisposta por alguma doença (febre, diarreia, resfriado) a entrevistadora marcava uma nova data para realizar o teste, considerando ainda a janela de entrevista de sete dias.

Periodicamente era conferido o estado do material que compunha o kit do desenvolvimento infantil e a cada quatro meses era realizado um re-treinamento do protocolo de aplicação do teste de desenvolvimento infantil.

Semanalmente, junto ao controle de qualidade geral da coorte, 5 questões do NDA eram reaplicadas às entrevistadas sorteadas para verificar a consistência dos dados.



Figura 19 - Aplicação do NDA

6.2 Logística da coleta de saliva

Preferencialmente a coleta de saliva era realizada após a aplicação do teste de desenvolvimento infantil e antes da aplicação do questionário, devendo a criança estar em jejum por pelo menos 30 minutos antes da coleta.

Outros aspectos de logística para a coleta de incluíam:

- a) Explicação sobre a coleta aos responsáveis: A coleta foi explicada para os responsáveis pela criança a fim de esclarecer qualquer dúvida;
- b) Preparação e organização do material: Todo o material a ser utilizado deve estar preparado para a realização da coleta da saliva. Exemplo: kit coletor, etiquetas, luvas, lixo para descarte de material, estante de suporte para tubo;
- c) O kit deveria ser aberto na frente da mãe e/ou responsável, ser manuseado

com luvas tomando sempre o cuidado de não contaminar a amostra enquanto mantem comunicação com a mãe ou criança;

d) Ao final do turno de trabalho as entrevistadoras deveriam levar as amostras devidamente etiquetadas com os dados da criança juntamente com suas folhas identificação de coleta para o laboratório do CPE, onde elas serão armazenadas a temperatura ambiente ou resfriadas até o processamento.

6.3 Logística antropometria

Preferencialmente as medidas antropométricas eram realizadas após a aplicação do questionário a fim de evitar maiores estresses na criança.

Outros aspectos de logística para a coleta de incluíam:

- a) A criança deveria estar despida ou com o mínimo de roupa possível para ambas as medidas de peso e comprimento;
- b) Como a medida de peso foi realizada com a criança no colo da mãe, esta também deveria estar com o mínimo de roupa possível e descalça;

6.4 Logística acelerometria

Após a realização da entrevista e demais procedimentos, as entrevistadoras realizavam a leitura e explicação das instruções de uso do acelerômetro, no acompanhamento dos 24 meses o acelerômetro foi colocado na criança e na mãe. Os cuidados com o acelerômetro incluem:

- a) Cuidados com a pele do bebê (secagem após imersão em água);
- b) Explicação sobre o aparelho e dados de contato para emergências;
- c) As entrevistadoras foram orientadas a colocar o acelerômetro no punho esquerdo dos bebês e com o botão de fechamento voltado para os dedos. A pulseira fixada com o auxílio da mãe, solicitando que a mesma segure a criança sentada no colo, segurando o braço esquerdo e mão esquerda da criança firmemente a fim de facilitar a colocação do aparelho;
- d) Para as mães foi recomendada a utilização do acelerômetro no punho não dominante;
- e) O tempo de uso foi de três dias para a criança e sete dias para a mãe, após

os sete dias de uso era agendado um turno para que um motoboy recolhesse o acelerômetro no domicílio da criança.

*Materiais para coleta de dados

- Crachá e carteira de identidade;
- Uniforme: camiseta/moletom;
- Mochila contendo todos os materiais de coleta (balança, antropômetro infantil, kit de coleta de saliva, acelerômetro e kit do NDA);
- Tablet (sempre com bateria suficiente para as entrevistas do dia), capa de proteção e carregador;
- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); (Apêndice I)
- Manual de instruções;
- Questionários impressos;
- Caneta, lápis, borracha, apontador, prancheta;
- Vales-transportes;
- Diário de campo;
- Presentes para os bebês (jogo da memória);
- Lenço umedecido, álcool em gel, papel toalha;
- Telefone celular e carregador (de cada entrevistadora).

7 Logística de reversão de recusas

Após a identificação de uma recusa, algumas estratégias foram aplicadas com o intuito de reverter o posicionamento inicial da mãe e/ou responsável da não participação no acompanhamento. A primeira estratégia foi a realização de uma ligação telefônica por uma pessoa específica da equipe (Maria da Graça) onde era explicado a importância do estudo. Caso a mãe continuasse não aceitando participar do estudo, como segunda estratégia, era realizada uma visita ao domicílio na tentativa de convencer a mãe da importância da participação no estudo. Após estas tentativas era decidido pela coordenação se o caso deveria ser considerado uma recusa definitiva.

8 *Download* das entrevistas

As entrevistas eram descarregadas por turnos diariamente pelo doutorando de plantão, nesta mesma ocasião as entrevistadoras relatavam as possíveis pendências a serem solucionadas no banco de dados. Essas pendências eram anotadas em uma planilha específica para cada dia de descarrego. Além das pendências, as entrevistadoras nestes dias buscavam materiais para as próximas entrevistas, entregavam os termos de consentimento e, eventualmente, relatavam as peculiaridades de cada entrevista.

9 Inconsistências

Para verificar as inconsistências no banco de dados foi aplicada a seguinte rotina no acompanhamento dos doze meses:

- (1) Elaboração do mapa de inconsistências;
- (2) Aplicação do *Do-file* no banco de dados;
- (3) Construção de uma planilha com as inconsistências geradas;
- (4) Checagem semanal com as entrevistadoras;
- (5) A planilha com as soluções das inconsistências era então encaminhada para o responsável pelas modificações diretas no banco de dados.

10 Reuniões

No acompanhamento dos 24 meses foram realizadas reuniões semanais entre a equipe, incluindo coordenadores, supervisores do trabalho de campo e secretárias, a fim de discutir e encaminhar resoluções para as pendências observadas durante o trabalho de campo. Pautas sempre presentes nessas reuniões foram: a avaliação do controle de qualidade a cada 15 dias, o acompanhamento do número de entrevistas do trabalho de campo e, ainda, o feedback dos supervisores do trabalho de campo, neste caso os doutorandos, acerca do desempenho das entrevistadoras. Ainda, foram realizadas, periodicamente, reuniões entre a equipe de coordenação e supervisão e entrevistadoras. Todas as reuniões aconteceram nas dependências do Centro de Pesquisas Epidemiológicas e foram previamente agendadas, a fim de não prejudicarem os horários de trabalho e realização de entrevistas.

11 Controle de Qualidade

Neste acompanhamento o controle de qualidade (CQ) foi realizado através de ligações telefônicas. O questionário de CQ era composto por 22 questões, realizado por uma entrevistadora devidamente treinada para essa função. Quinzenalmente eram realizados sorteios sistemáticos em 20% da amostra para a realização do CQ, tendo uma margem de segurança de 10% para aqueles casos em que não se conseguia contato com as mães. Do total de 20%, eram realizados 10% dos Ids sorteados. A proporção de controles de qualidade realizados por cada entrevistadora e de entrevistas realizadas por telefone e domiciliares foram monitoradas ao longo do ano e podem ser observadas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. Os tempos de duração das entrevistas, por entrevistadora, estão descritos na tabela 3 e questões avaliativas e estatística Kappa estão descritos nas tabelas 4 e 5. Foram realizadas 383 entrevistas de controle de qualidade. Quinzenalmente o controle de qualidade era apresentado e discutido nas reuniões gerais da Coorte de 2015. A doutoranda Andréia Hartwig era responsável pela confecção do relatório do CQ, o qual era dividido em “banco parcial” o qual incluía as informações mais atuais (últimos 15 dias) e “banco geral” que continha todos os CQs do acompanhamento até o momento. A doutoranda gerava o banco de dados do controle de qualidade no formato Excel a partir dos questionários digitados no programa EpiData versão 3.1 e realizava um merge do banco de dados do acompanhamento dos 24 meses no programa STATA versão 12.0.

Quando se verificava algum problema nas questões avaliativas da qualidade da entrevista (Tabela 4) a doutoranda responsável pelo controle de qualidade entrava em contato com a entrevistadora responsável, e nos casos em que não eram esclarecidas as dúvidas entrava-se em contato com a mãe participante da pesquisa para investigar. Nesta mesma tabela é possível observar muitas mães que não foram avisadas do acompanhamento dos 48 meses. Com isso, imediatamente as entrevistadoras foram informadas do problema e orientadas a sempre esclarecer a data do próximo acompanhamento. Além disso, é possível verificar que na questão referente a pontualidade da entrevistadora algumas respostas foram negativas. Esse problema ocorreu, pois em algumas situações específicas de entrevista residencial, a entrevistadora não encontrou o endereço residencial e despendeu um tempo para isso, gerando o atraso. Já em outras situações, houve momentos em que as mães que

estavam agendadas em um determinado horário, acabavam chegando mais cedo ao centro de pesquisa, gerando o possível atraso, visto que a equipe estava seguindo a logística do acompanhamento estava realizando outras entrevistas. Com relação aos brindes, algumas vezes as entrevistadoras esqueciam-se de levar junto com o restante do material, nesses casos, contatava-se a mãe participante da pesquisa e agendava-se um horário para a entrega do brinde que foi esquecido, que muitas vezes foi feito junto ao responsável pela coleta dos acelerômetros. Na tabela 5 verifica-se o índice de concordância (Kappa) das entrevistas. Neste momento, quando se verificava que uma entrevistadora possuía mais de uma inconsistência em uma mesma entrevista, entrava-se em contato com essa mãe aplicando novamente o questionário, solicitando que a mesma respondesse de acordo com o que relatou no dia da entrevista, verificava-se o possível equívoco na resposta do controle de qualidade. Nota-se muitas inconsistências nas questões referentes a criança já ter internado em hospital desde os 12 meses, se a mãe fumou depois que a criança completou 12 meses, se a mãe, se a mãe trabalhou fora de casa após a criança ter completado 12 meses e se a mesma tem marido ou companheiro. Nos três primeiros casos o que pode ter ocorrido é que as mães podem ter se equivocado no período referente à resposta, que era após os 12 meses da criança. Apesar delas sempre serem alertadas a responder conforme o dia da entrevista, algumas podem ter respondido referente a um período anterior aos 12 meses. Já no último caso, que diz respeito à mãe ter marido ou companheiro as mesmas podem ter se equivocado com as definições de marido e companheiro no dia da entrevista ou no dia da aplicação do controle de qualidade, visto que muitas podem não ter o registro civil da união e com isso ocorrer as respostas diferentes.

Tabela 1 - Proporção de controle de qualidade por entrevistadora.

Entrevistadora	N	%
Total	383	100,0
1- Ana Dias	52	13,6
2- Aline Monteiro	32	8,4
3- Clenice Moreira	45	11,8
4- Fernanda Bastos	52	13,6
5- Ketí Moreira	46	12,0
6- Larissa Mota	51	13,4
7- Marina Silveira	32	8,4
9- Bruna Borba	34	8,9
10- Camila Bonow	16	4,2
11- Juliana Peil	10	2,6
12- Michele Carúcio	13	3,4

Tabela 2 - Proporção de entrevistas de controle de qualidade realizadas por telefone ou no domicílio.

	n	%
Domicílio	90	23.5
Clínica	293	76.5

Tabela 3 - Tempo de duração da entrevista em minutos.

Entrevistadora	Média	Amplitude
Total	81.7	30-210
1- Ana Dias	77.9	40-200
2- Aline Monteiro	74.0	40-120
3- Clenice Moreira	90.6	40-210
4- Fernanda Bastos	84.8	30-180
5- Ketí Moreira	78.9	40-120
6- Larissa Mota	74.8	30-130
7- Marina Silveira	85.0	60-130
9- Bruna Borba	95.0	60-120
10- Camila Bonow	75.0	60-120
11- Juliana Peil	73.0	40-90
12- Michele Carúcio	81.5	60-120

Tabela 4 - Questões avaliativas da qualidade da entrevista.

Entrevistadora	Não veio até a clínica/recebeu visita da entrevistadora	A entrevistadora não foi pontual	Mãe não foi bem tratada pela entrevistadora	Não sabe da visita dos 4 anos	Mãe não foi pesada	Criança não foi pesada junto	Não usou cotonete para coletar saliva	Não recebeu brinde
N discordantes (%)	0 (0.0)	6 (1.5)	0 (0.0)	34 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.6)
1- Ana Dias				5 (9.6)				1 (1.9)
2- Aline Monteiro				5 (15.6)				1 (3.1)
3- Clenice Moreira		1 (2.2)		1 (2.2)				
4- Fernanda		1 (1.9)		2 (3.8)				
5- Ketí Moreira		2 (4.3)						1 (2.1)
6- Larissa Mota		1 (2.0)		9 (17.6)				3 (5.9)
7- Marina Silveira				1 (3.2)				
9- Bruna Borba		1 (2.9)		6 (17.6)				
10- Camila Bonow				1 (6.3)				
11- Juliana Peil				4 (40.0)				
12- Michele								

Tabela 5 - Concordância (Kappa) entre as variáveis do banco do CQ e banco do acompanhamento.

Entrevistadora	Criança chupa bico	Criança já internou em hospital desde os 12 meses	Criança já teve pontada ou pneumonia	Mãe fumou depois que a criança completou 12 meses	Mãe tem marido ou companheiro	Mãe trabalhou fora de casa desde que a criança completou 12 meses	Engravidou depois que a criança nasceu
N discordantes (%)	5 (1.3)	20 (5.2)	9 (2.3)	11 (2.9)	10 (2.6)	30 (7.8)	0 (0.0)
Kappa	0.96	0.69	0.76	0.91	0.86	0.82	1.00
1- Ana Dias	2 (3.8)	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	
2- Aline Monteiro	1 (3.1)	3 (9.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (6.2)	
3- Clenice Moreira		2 (4.4)		1 (2.2)	1 (2.2)	5 (11.1)	
4- Fernanda		4 (7.7)	2 (3.8)	1 (1.9)		6 (11.5)	
5- Ketl Moreira		1 (2.1)			4 (8.7)	1 (2.1)	
6- Larissa Mota		3 (5.9)	2 (3.9)	3 (5.8)		5 (9.8)	
7- Marina Silveira		3 (9.7)		1 (3.2)		4 (12.9)	
9- Bruna Borba	2 (5.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.8)	
10- Camila Bonow			1 (6.3)	2 (12.5)		1 (6.3)	
11- Juliana Peil						2 (20.0)	
12- Michele			1 (7.7)		1 (7.7)		

12 Presentes para as crianças

Após a aplicação do questionário de pesquisas e da realização do INTER-NDA, coleta de saliva e das medidas, na mãe e na criança, a entrevistadora entregou para a mãe uma lembrança da Coorte de 2015. O presente era um jogo de memória personalizado com o logo da Coorte de 2015 (Figura 20).



Figura 20 - Brinde para a criança

13 Uniformes

No início do trabalho de campo foram disponibilizados jalecos para serem utilizados nas entrevistas realizadas na clínica, para as entrevistas realizadas nos domicílios foram fornecidas camisetas com o logo da coorte para identificação das mesmas, além do crachá.



Figura 21 - Jaleco da coorte

14 Números finais do acompanhamento dos 12 meses

No acompanhamento dos 24 meses, foram realizadas 4.014 entrevistas, de 4.211 elegíveis para o acompanhamento. O total de perdas no período foi de 92 e 105 de recusas. Por fim, o percentual de acompanhamento foi de 95,4% [(entrevistados + óbitos do nascimento aos 24 meses) / total de crianças do Perinatal). Seguem também as taxas de resposta do acompanhamento dos 24 meses:

Taxa do perinatal =

Entrevistados no PERI / (Elegíveis - FM) = $4275 / (4387 - 54) = 0,986614 = 98,7\%$.

Taxa dos 3 meses =

(Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = $(4110 + 46) / 4275 = 0,972164 = 97,2\%$.

Taxa dos 12 meses =

(Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = $(4018 + 59) / 4275 = 0,953684 = 95,4\%$.

Taxa dos 24 meses =

(Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = $(4014 + 64) / 4275 = 0,953918 = 95,4\%$.

A descrição detalhada dos números pode ser observada na Tabela 6.

Tabela 6 - Números finais do acompanhamento dos 12 meses da coorte de 2015

	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	TOTAIS
Elegíveis (baseado nos RP's, revisado com os registros da SMS)	365	349	393	385	359	365	392	367	326	370	330	386	4387
Perdas do Perinatal	3	1	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	7
Recusas (planilha excel)	8	9	9	3	4	5	7	1	0	4	1	0	51
FM (estudo de Morbi/mortalidade)	6	3	5	8	5	5	2	1	6	2	6	5	54
Total entrevistado Perinatal (SEM FM)	348	336	379	374	350	355	381	365	320	364	322	381	4275
Óbitos (0-3 meses) (estudo de Morbi/mortalidade)	2	3	6	3	2	6	1	1	8	4	2	8	46
Total elegível para os 3M	346	333	373	371	348	349	380	364	312	360	320	373	4229
Perdas aos 3 Meses	5	0	2	3	3	2	3	6	3	3	6	10	46
Recusas aos 3 Meses	5	5	1	5	3	4	5	10	8	9	12	6	73
Entrevistado aos 3 Meses (deve ser igual ao estimado)	336	328	370	363	342	343	372	348	301	348	302	357	4110
Estimado aos 3M	336	328	370	363	342	343	372	348	301	348	302	357	4110
Óbitos (3 aos 12 meses)	1	0	2	0	1	0	3	2	0	0	2	2	13
Total elegível para os 12M	345	333	371	371	347	349	377	362	312	360	318	371	4216
Perdas aos 12 meses	11	4	10	14	10	9	7	9	10	10	15	8	117
Recusas aos 12 meses	10	3	1	5	4	3	8	8	10	6	8	15	81
Entrevistado aos 12 Meses (deve ser igual ao estimado)	324	326	360	352	333	337	362	345	292	344	295	348	4018
Estimado aos 12 meses	324	326	360	352	333	337	362	345	292	344	295	348	4018
Óbitos (12 aos 24 meses)	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	5
Total elegível para os 24M	345	333	370	370	346	349	377	361	311	360	318	371	4211
Perdas aos 24 meses	11	7	4	8	7	7	13	11	9	5	8	2	92
Recusas aos 24 meses	7	4	6	3	6	9	11	9	7	12	11	20	105
Entrevistado aos 24 Meses (deve ser igual ao estimado)	327	322	360	359	333	333	353	341	295	343	299	349	4014
Estimado aos 24 meses	327	322	360	359	333	333	353	341	295	343	299	349	4014
Fechamento - atualização	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan
Taxa de acompanhamento 24 meses	94,8	96,7	97,4	97,1	96,3	95,5	93,7	94,5	95,0	95,3	94,1	94,2	95,4
Taxa acompanhamento 12 meses	94,0	97,9	97,1	94,9	96,0	96,6	96,1	95,3	93,8	95,6	92,9	94,0	95,4
Óbitos registrados após os 24 meses				1									

Apêndice

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Acompanhamento aos 24 meses de idade da Coorte de Nascimentos de 2015



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MÃE ou RESPONSÁVEL

Bom dia/ Boa tarde! Novamente estamos lhe procurando. Todas as mães de bebês nascidos em Pelotas no ano de 2015, residentes na cidade e no bairro Jardim América (Capão do Leão), estão sendo convidadas a participar do estudo “Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015”, agora na idade de 2 anos de seus filhos. Nosso estudo tem novamente seus objetivos e procedimentos, que lhe serão apresentados agora e para que a(o) Sra.(Sr.) possa conhecê-los, aceitar ou recusar a participar total ou parcialmente. São eles:

Objetivos do projeto: Avaliar a influência de aspectos da gestação, parto e anos iniciais de vida sobre a saúde ao longo dos anos; Identificar todas as internações, óbitos e suas causas, de modo a investigar como estas poderiam ter sido evitadas; Avaliar a influência de marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA sobre o desenvolvimento infantil e a saúde da criança.

Procedimentos: Assim como fizemos em acompanhamentos anteriores deste estudo (no hospital e duas vezes no domicílio), agora, aos 24 meses, você está sendo convidada(o) a vir na clínica com seu(sua) filho(a), onde responderá a um questionário sobre aspectos da vida e de saúde de vocês e serão medidos e pesados. Vocês também serão convidados a utilizar um aparelho similar a um relógio de pulso (chamado de acelerômetro) que serve para medir apenas os seus movimentos corporais.

Também aos 24 meses, está programada a coleta de saliva de seu(sua) filho(a) para exames que permitirão avaliar características relativas ao crescimento e saúde das crianças. A coleta é bem simples, não causa qualquer dor, pois ela é coletada com um tipo de cotonete, que se passa na parte de dentro da bochecha. Essa saliva será armazenada em local adequado e seguro, no Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Com ela serão realizados exames que objetivam identificar alguns marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA da criança. Como as análises são demoradas e caras, não esperamos ter resultados antes de dois anos. Informamos ainda que eles poderão ser realizados em laboratórios fora do Brasil, caso os pesquisadores consigam financiamentos e que qualquer análise

decorrente da saliva, que não esteja prevista, só se realizará com aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e/ou

com seu consentimento, se encontrarmos a Sra. (o Sr.). Informamos que não será realizado teste de paternidade.

Riscos e desconforto: Este projeto envolve entrevistas, medidas de peso e altura, utilização de um acelerômetro e coleta de saliva que possuem riscos mínimos, ou seja, os únicos desconfortos que podem ocorrer são devido a um empenho seu em participar do estudo (deslocamento até a clínica, por exemplo). A Sra. (o Sr.) pode, a qualquer momento, interromper a entrevista ou mesmo desistir da participação na pesquisa. Da mesma forma, pode interromper o uso do acelerômetro ou optar por não colocar o aparelho. Uma vez detectado algum problema de saúde, a Sra. (o Sr.) será avisada(o) e aconselhada(o) a consultar um profissional de saúde.

Benefícios: A participação nesse estudo poderá trazer benefícios indiretos à mãe e à criança no futuro pois os nossos resultados poderão ser usados para ajudar na prevenção de doenças comuns como diabetes, doenças do coração, hipertensão, entre outras. Os testes com a saliva não objetivam diagnosticar doenças.

Participação voluntária: A participação no estudo deve ser voluntária. A(O) Sra.(Sr.) pode deixar de participar a qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal e sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.

Despesas: Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade material ao participar deste estudo.

Sigilo: Após a entrevista, as informações coletadas serão utilizadas sem que seu nome ou de seu(sua) filho(a) seja identificado em todas as etapas deste estudo. Todas as informações serão identificadas por um código numérico e serão utilizadas exclusivamente para essa pesquisa. A identificação, endereço e telefone só serão utilizados para contatos visando futuras entrevistas. Em nenhuma hipótese, informação que permita identificação das pessoas será repassada a outros. Todos os resultados do estudo serão apresentados de forma conjunta, falando de forma geral sobre a população em estudo.

Este estudo foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física (telefone: 3273.2752) e da Faculdade de Medicina da UFPEL (telefone: 3284.4960). A Sra. (O sr.) ficará com uma cópia deste documento, com o nosso telefone e endereço (escrito no final dessa página) e poderá nos procurar para tirar dúvidas em qualquer momento. Sua assinatura a seguir significa que você entendeu todas as informações e concorda em participar.

Por favor, gostaríamos que a Sra. (o Sr.) assinalasse abaixo quais os procedimentos que concorda fazer e que seu(sua) filho(a) faça, agora aos 24 meses:

MÃE/RESPONSÁVEL:

Questionário

Medida de peso

Acelerômetro (relógio que mede movimentos)

FILHO(A):

Teste de avaliação de desenvolvimento infantil

Coleta de Saliva

Medidas (peso, comprimento e perímetro cefálico)

Acelerômetro (relógio que mede movimentos)

Contato: Programa de Pós-graduação em Epidemiologia Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Pelotas Telefone: (53) 3284-1300

Pesquisador responsável: Prof. Pedro Curi Hallal

Recebi as explicações sobre o estudo registradas neste Termo de Consentimento. Tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas, sendo que todas as minhas perguntas foram respondidas claramente. Declaro estar de acordo em participar voluntariamente deste estudo, autorizando acesso às informações referente a mim e a criança, sabendo que tenho o direito de deixar de participar a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer direito.

Nome da mãe ou responsável

Nome do bebê

Assinatura da mãe ou responsável

Data

Entrevistadora



Acompanhamento aos 24 meses de idade da Coorte de Nascimentos de 2015

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MÃE ou RESPONSÁVEL

Bom dia/ Boa tarde! Novamente estamos lhe procurando. Todas as mães de bebês nascidos em Pelotas no ano de 2015, residentes na cidade e no bairro Jardim América (Capão do Leão), estão sendo convidadas a participar do estudo “Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015”, agora na idade de 2 anos de seus filhos. Nosso estudo tem novamente seus objetivos e procedimentos, que lhe serão apresentados agora e para que a(o) Sra.(Sr.) possa conhecê-los, aceitar ou recusar a participar total ou parcialmente. São eles:

Objetivos do projeto: *Avaliar a influência de aspectos da gestação, parto e anos iniciais de vida sobre a saúde ao longo dos anos; Identificar todas as internações, óbitos e suas causas, de modo a investigar como estas poderiam ter sido evitadas; Avaliar a influência de marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA sobre o desenvolvimento infantil e a saúde da criança.*

Procedimentos: *Assim como fizemos em acompanhamentos anteriores deste estudo (no hospital e duas vezes no domicílio), agora, aos 24 meses, você está sendo convidada(o) a vir na clínica com seu(sua) filho(a), onde responderá a um questionário sobre aspectos da vida e de saúde de vocês e serão medidos e pesados. Vocês também serão convidados a utilizar um aparelho similar a um relógio de pulso (chamado de acelerômetro) que serve para medir apenas os seus movimentos corporais.*

Também aos 24 meses, está programada a coleta de saliva de seu(sua) filho(a) para exames que permitirão avaliar características relativas ao crescimento e saúde das crianças. A coleta é bem simples, não causa qualquer dor, pois ela é coletada com um tipo de cotonete, que se passa na parte de dentro da bochecha. Essa saliva será armazenada em local adequado e seguro, no Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Com ela serão realizados exames que objetivam identificar alguns marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA da criança. Como as análises são demoradas e caras, não esperamos ter resultados antes de dois anos. Informamos ainda que eles poderão ser realizados em laboratórios fora do Brasil, caso os pesquisadores consigam financiamentos e que qualquer análise decorrente da saliva, que não esteja prevista, só se realizará com aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e/ou com seu consentimento, se encontrarmos a Sra. (o Sr.). Informamos que não será realizado teste de paternidade.

Riscos e desconforto: *Este projeto envolve entrevistas, medidas de peso e altura, utilização de um acelerômetro e coleta de saliva que possuem riscos mínimos, ou seja, os únicos desconfortos que podem ocorrer são devido a um empenho seu em participar do estudo (deslocamento até a clínica, por exemplo). A Sra. (o Sr.) pode, a qualquer momento, interromper a entrevista ou mesmo desistir da participação na pesquisa. Da mesma forma, pode interromper o uso do acelerômetro ou optar por não colocar o aparelho. Uma vez detectado algum problema de saúde, a Sra. (o Sr.) será avisada(o) e aconselhada(o) a consultar um profissional de saúde.*

Benefícios: *A participação nesse estudo poderá trazer benefícios indiretos à mãe e à criança no futuro pois os nossos resultados poderão ser usados para ajudar na prevenção de doenças comuns como diabetes, doenças do coração, hipertensão, entre outras. Os testes com a saliva não objetivam diagnosticar doenças.*

Participação voluntária: *A participação no estudo deve ser voluntária. A(O) Sra.(Sr.) pode deixar de participar a qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal e sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.*

Despesas: *Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade material ao participar deste estudo.*

Sigilo: *Após a entrevista, as informações coletadas serão utilizadas sem que seu nome ou de seu(sua) filho(a) seja identificado em todas as etapas deste estudo. Todas as informações serão identificadas por um código numérico e serão utilizadas exclusivamente para essa pesquisa. A identificação, endereço e telefone só serão utilizados para contatos visando futuras entrevistas. Em nenhuma hipótese, informação que permita identificação das pessoas será repassada a outros. Todos os resultados do estudo serão apresentados de forma conjunta, falando de forma geral sobre a população em estudo.*

Este estudo foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física (telefone 3273.2752) e da Faculdade de Medicina da UFPEL (telefone: 3284.4960). A Sra. (O sr.) ficará com uma cópia deste documento, com o nosso telefone e endereço (escrito no final dessa página) e poderá nos procurar para tirar dúvidas em qualquer momento. Sua assinatura significa que você entendeu todas as informações e concorda em participar.

Contato: Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Pelotas

Telefone: (53) 3284-1300

Pesquisador responsável: Prof. Pedro Curi Hallal

Artigo 1

“Characterisation of pulmonary function trajectories: results from a Brazilian cohort”

Publicado na European Respiratory Journal – Open Research
doi.org/10.1183/23120541.00065-2020



Characterisation of pulmonary function trajectories: results from a Brazilian cohort

Priscila Weber ¹, Ana Maria Baptista Menezes¹, Helen Gonçalves¹, Rogelio Perez-Padilla², Deborah Jarvis³, Paula Duarte de Oliveira¹ and Fernando César Wehrmeister¹

Affiliations: ¹Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil. ²National Institute of Respiratory Diseases, Mexico City, Mexico. ³National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK.

Correspondence: Priscila Weber, Postgraduate Program in Epidemiology, Marechal Deodoro St, 1169, 3^o floor, Pelotas, Rio Grande do Sul, 96020-220, Brazil. E-mail: prifisio07@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background: Pulmonary function (PF) trajectories are determined by different exposures throughout the life course. The aim of this study was to investigate characteristics related to PF trajectories from 15 to 22 years in a Brazilian cohort.

Methods: A birth cohort study (1993 Pelotas Birth Cohort) was conducted with spirometry at 15, 18 and 22 years. PF trajectories were built based on z-score of forced expiratory volume in 1 s (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and their ratio using a group-based trajectory model. Associations with exposures reported from perinatal to 22 years were described.

Results: Three trajectories, low (LT), average (AT) and high (HT) were identified in 2917 individuals. Wealthiest individuals belonged to the HT of FEV₁ ($p=0.023$). Lower maternal pregestational body mass index (BMI) (22.4 ± 0.2 ; $p<0.001$ and 22.1 ± 0.14 ; $p<0.001$) and lower birth weight (3164.8 ± 25.4 ; $p=0.029$ and 3132.3 ± 19.4 ; $p=0.005$) were related to the LT of FEV₁ and FVC. Mother's smoking exposure during pregnancy (37.7%; $p=0.002$), active smoking at ages 18 and 22 years (20.1% and 25.8%; $p<0.001$) and family history of asthma (44.8%; $p<0.001$) were related to the LT of FEV₁/FVC. Wheezing, asthma and hospitalisations due to respiratory diseases in childhood were related to the LT of both FEV₁ and FEV₁/FVC. Higher BMIs were related to the HT of FEV₁ and FVC at all ages.

Conclusions: PF trajectories were mainly related to income, pregestational BMI, birth weight, hospitalisation due to respiratory diseases in childhood, participant's BMI, report of wheezing, medical diagnosis and family history of asthma, gestational exposure to tobacco and current smoking status in adolescence and young adult age.



@ERSpublications

In this study, three pulmonary function trajectories were observed from adolescence to early adulthood. The trajectories tracked over the years of follow-up and were characterised by several exposures from the gestational period until 22 years of age. <https://bit.ly/2XMc4J4>

Cite this article as: Weber P, Menezes AMB, Gonçalves H, *et al.* Characterisation of pulmonary function trajectories: results from a Brazilian cohort. *ERJ Open Res* 2020;6:00065-2020 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00065-2020>].



Introduction

For many years, COPD was mainly explained by an accelerated loss of pulmonary function (PF) in adult smokers [1]. Recently, many studies have supported the existence of other PF trajectories patterns leading to several lung diseases in addition to COPD [2–4]. These trajectories are ones in which individuals experience a ‘physiological’ decline rate, having achieved only submaximal values of PF at the beginning of adulthood [5, 6].

Different PF trajectories are determined by different living conditions, shared habits and other exposures during the early-life PF developmental phase [3, 4, 7, 8]. Considering the methodological challenges in evaluating repeated measures of PF, few longitudinal and population-based studies have investigated PF trajectories throughout the life course. Up to date, all published studies are based on populations living in high-income countries [3, 7–9].

Submaximal levels of forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) or forced vital capacity (FVC) at the beginning of adulthood are associated not only with respiratory diseases [3, 6–8] but also with premature death [10–13] and the occurrence of comorbidities, such as diabetes [6], cancer [11, 12] and cardiovascular diseases [6, 13]. In this context, predicting the risky trajectories along with their associated determinants may inform measures to maximise the PF of adolescents and young adults and avoid future chronic diseases.

The purpose of this study was to establish the PF growth trajectories from 15 to 22 years of age in the Pelotas 1993 Birth Cohort, Brazil, characterising them according to socioeconomic, gestational, perinatal, environmental, behavioural and health determinants during the life course.

Methods

We used data from the population-based Pelotas 1993 Birth Cohort, in Rio Grande do Sul state, Brazil. The cohort aimed to evaluate all live births between January 1 and December 31, 1993, whose mothers lived in the urban area of Pelotas municipality. Of the 5265 eligible pairs of mothers and children, 5249 individuals (99.7%) were recruited at baseline. At 6 and 12 months and at 4 years of age, all newborns with low birth weight (<2500 g) and a random sample of 20% of the original cohort were included, (n=1460 children). From 11 years onwards, all the original cohort members were evaluated. More cohort details can be found in a previous publication [14].

All the follow-up visits of the 1993 Pelotas Birth Cohort were approved by the Ethics and Research Committee of the Faculty of Medicine of the Federal University of Pelotas (UFPEl), with the recent follow-up under the 1.250.366 protocol. Informed consent was obtained from all members of the cohort or their guardians when they were under-aged.

Pulmonary function

Spirometry was conducted at 15, 18 and 22 years of age using a portable spirometer (Easy-one, ndd Medical Technologies). A maximum of eight forced expiratory manoeuvres were performed, aiming for three acceptable manoeuvres with <150 mL variation between the two highest measurements following the quality standards of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society [15, 16]. We avoided spirometry in individuals with diagnosed cardiac alterations and those who reported thoracic, abdominal or ocular surgery, retinal displacement and hospitalisations due to cardiac problems in the last 3 months, pregnant women and individuals who were referred with active tuberculosis. Pre-bronchodilator values of FEV₁ and FVC were expressed in z-scores according to internal reference values generated from the standardised residuals of a linear regression with sex, skin colour and height as predictors.

Characteristics of PF trajectory

We used information on potential determinants of PF trajectory collected in either the perinatal period, at 6 and 12 months or 4, 11, 15, 18 and 22 years of age. All variables were collected through standardised measures and questionnaires.

From the perinatal follow-up interview, details on family income in minimum wages per month in Brazilian currency (a minimum wage equivalent to approximately US\$84), birth weight (g), prematurity (gestational age <37 weeks), pregestational body mass index (BMI), weight and height reported by mothers and calculated in kg·m⁻², following the World Health Organisation (WHO) [17] standards, mother’s and father’s smoking and any maternal alcohol consumption during pregnancy were collected. Hospitalisations due to respiratory diseases (bronchitis, bronchiolitis, pneumonia and other respiratory diseases) from birth to 6 months and from 6 to 12 months were recorded. At 12 months, child’s wheezing in the last 6 months and exposure to father’s or mother’s smoking after birth were also assessed and were all self-reported.

At 4, 11, 15, 18 and 22 years of age, BMI was calculated in $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ and expressed as age-adjusted z-scores, according to WHO guidelines [18]. Details about height and weight measurements are presented in the supplementary materials.

Self-reported physical activity from 11 to 22 years of age, was collected by a list of activities, and at age 18, using the International Physical Activity Questionnaire [19]. From these activities, frequency, duration and intensity were measured, generating a physical activity score in minutes per week according to WHO guidelines [20].

At 4, 11 and 15 years, wheezing in the last 12 months and diagnosis of asthma were collected. At the two older ages, allergy diagnosis was also reported. Family history of asthma was recorded at the 11-year follow-up. In the 4- and 11-year follow-ups, maternal and paternal smoking status were questioned. Hospitalisation cases due to respiratory diseases (asthma, wheezing and bronchitis) from 12 months to 4 years old were also assessed.

At 18 and 22 years old, we analysed smoking status, exposure to other resident's smoke at home, asthma and allergy diagnosis and wheezing reported in the last 12 months. Only at 18 years were the mother and father's smoking statuses recorded.

Statistical analysis

To assess selection bias, perinatal characteristics of cohort members included ($n=2917$) and not included ($n=2332$) in the analysis were compared.

PF trajectories were identified by a group-based trajectory model approach [21]. The best model was chosen according to Bayesian and Akaike information criteria [22] but was also supported by other parameters [23]: 1) an average posterior probability; 2) the odds of correct classification; and 3) correspondence between estimated and assigned group probabilities (supplementary table S1). We compared the prevalence or characteristic means with each trajectory using the Chi-squared test and ANOVA. As participants with low birth weight were over-represented at 6 and 12 months and 4 years of age, when we included variables from these follow-ups, sample weights were applied to consider this oversampling. A significance level of 5% was considered as significant. All analyses were undertaken using Stata version 16 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

The final sample consisted of 2917 individuals who had PF measurements in all follow-up visits. The study population differed from the nonrespondent's group in relation to income and maternal education (supplementary table S2). Those included were wealthier and were less likely to have mothers with a lower educational level.

For each PF parameter, three PF trajectories were identified (figure 1): low (<-1 z-scores), average and high (>1 z-scores). Most individuals were classified in the AT of both FEV₁ (59.6%) and FVC (58.8%) and in the HT of their ratio (47.2%).

Gestational and perinatal characteristics and PF trajectories are shown in table 1. Income was higher in the HT (4.66 \pm 0.22) and LT (4.56 \pm 0.34) of FEV₁ and lower in the AT (4.04 \pm 0.12) ($p=0.023$). No differences were observed for the other PF parameters. The proportion of men was lower in the AT of both FEV₁ and FVC (45.6% and 45.9% respectively; $p<0.001$) and in the HT of their ratio (41.2%; $p<0.001$). Low maternal pregestational BMI (22.4 \pm 0.2 and 22.1 \pm 0.14) and lower birth weight (3164.8 \pm 25.4 and 3132.3 \pm 19.4) were associated with the LT of FEV₁ and FVC, respectively. A higher proportion of mother's smoking exposure

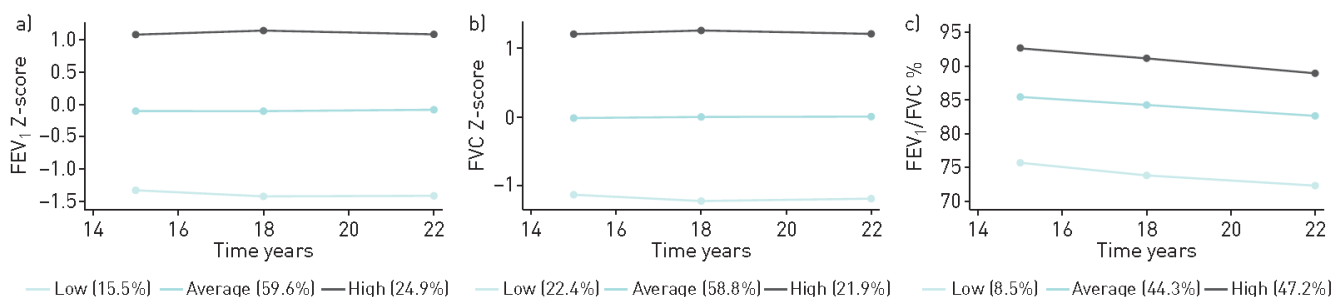


FIGURE 1 a) Pulmonary function (PF) trajectories based on forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) values expressed in z-scores; b) PF trajectories based on forced vital capacity (FVC) values expressed in z-scores; c) PF trajectories based on FEV₁/FVC ratio.

TABLE 1 Description of the gestational and perinatal covariates for each group of pulmonary function trajectories: the 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil

	FEV ₁				FVC				FEV ₁ / FVC			
	Low N=435	Average N=1776	High N=706	p-value	Low N=635	Average N=1657	High N=625	p-value	Low N=249	Average N=1279	High N=1389	p-value
Income (minimum wages) [¶] #	4.56±0.34	4.04±0.12	4.66±0.22	0.023	4.04±0.21	4.27±0.13	4.48±0.24	0.381	4.54±0.42	4.20±0.15	4.27±0.15	0.964
Male sex %	245 (56.3)	809 (45.6)	381 (54.0)	<0.001	348 (54.8)	760 (45.9)	327 (52.3)	<0.001	153 (61.4)	710 (55.5)	572 (41.2)	<0.001
Birth weight g [¶]	3164.8±25.4	3175.8±12.4	3232.0±19.8	0.029	3132.3±19.4	3195.1±13.0	3224.8±21.6	0.005	3240.1±37.3	3204.3±14.7	3163.3±13.7	0.034
Prematurity (%)	51 (13.4)	160 (10.1)	65 (10.2)	0.151	71 (13.0)	141 (9.5)	64 (11.2)	0.072	30 (13.1)	106 (9.3)	140 (11.4)	0.144
Pregestational BMI kg·m ⁻² [¶]	22.4±0.2	22.8±0.1	23.3±0.1	<0.001	22.1±0.14	23.0±0.1	23.3±0.15	<0.001	23.0±0.25	23.1±0.10	22.6±0.10	0.006
Smoking in pregnancy %												
1° trimester	133 (30.6)	499 (28.1)	220 (31.0)	0.252	177 (27.9)	470 (28.4)	205 (32.8)	0.081	94 (37.7)	384 (30.0)	374 (26.9)	0.002
2° trimester	126 (29.0)	474 (26.7)	206 (29.2)	0.364	168 (26.4)	446 (26.9)	192 (30.7)	0.146	82 (32.9)	360 (28.1)	364 (26.2)	0.079
3° trimester	120 (27.6)	469 (26.4)	203 (28.7)	0.483	156 (24.6)	447 (27.0)	189 (30.2)	0.075	82 (32.9)	353 (27.6)	357 (25.7)	0.055
Father's smoke %	182 (41.8)	815 (45.9)	309 (43.9)	0.259	283 (44.5)	750 (45.3)	273 (43.7)	0.789	97 (38.9)	568 (44.4)	641 (46.1)	0.103
Alcohol in pregnancy %	17 (3.9)	93 (5.2)	40 (5.7)	0.409	28 (4.4)	88 (5.3)	34 (5.4)	0.635	14 (5.6)	60 (4.7)	76 (5.5)	0.619

Data are presented as mean±SD or n (%), unless otherwise stated. p-values were obtained by the Chi-squared test, unless otherwise stated. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; BMI: body mass index. [¶]: family income in minimum wages per month in Brazilian currency (a minimum wage equivalent to approximately US\$84). [¶]: p-value obtained by ANOVA. N: absolute frequencies of individuals per pulmonary function (PF) trajectories based on the total sample (2197); n: absolute frequencies of the exposure covariables per PF trajectory.

was observed in the LT of FEV₁/FVC ratio during all gestational periods but was statistically significant only in the first trimester ($p=0.002$). No differences were found when father's smoke exposure was evaluated.

Table 2 describes the respiratory covariates, tobacco exposure after birth and physical activity and PF trajectories. The frequency of hospitalisations due to respiratory diseases was significantly higher in the LT of FEV₁ at 6 months ($p=0.027$) and in the LT of FEV₁/FVC ratio at 6 months ($p=0.035$) and 4 years of age ($p=0.001$). At almost all evaluated ages, wheezing and asthma diagnoses were higher in the LT of both FEV₁ and FEV₁/FVC ratio. The latter was also related to a family history of asthma ($p<0.001$). Higher frequencies of allergy diagnosis were reported in the HT of FEV₁ ($p=0.015$) and FVC ($p=0.024$) at ages 15 and 22 years, respectively and in the LT of their ratio at ages 11, 18 and 22 years ($p<0.05$). At 18 and 22 years, current smoking was strongly related to the LT of FEV₁/FVC ratio ($p<0.001$). Despite not being statistically significant, the same can be applied to the HT of FVC at both ages. More active people were prevalent in the LT of FEV₁/FVC ratio at 15 ($p<0.001$) and 18 years ($p=0.021$).

The relationship between BMI and PF trajectories are shown in figure 2. At all ages, higher BMI means were observed in the HT of FEV₁ and FVC ($p<0.001$) and in the LT of their ratio ($p<0.001$). Figure 3 shows the individual obstruction status, represented by the FEV₁/FVC ratio values for each PF trajectory. At all ages, lower percentage means of FEV₁/FVC ratio were observed in the LT of FEV₁ ($p<0.001$) and in the HT of FVC ($p<0.001$).

Discussion

We observed three trajectories showing high, average and low patterns of PF. These trajectories were tracked over a 7-year period (figure 1). Following a lower trajectory from 15 to 22 years of age was associated with: lower income, mothers with lower pregestational BMI, lower birth weight, higher instances of hospitalisation due to respiratory diseases in childhood, lower BMI, more wheezing, medical diagnosis and family history of asthma, gestational exposure to tobacco and current smoking status. To the best of our knowledge, this is the first study to characterise PF trajectory groups in a birth cohort from a middle-income country.

The ability to detect PF trajectories in longitudinal data is dependent on the sample size and the number of measures on each individual [24]. In both the [7], Manchester Asthma Allergy Study Cohort (MASS) (1046 participants, PF measured at ages 5, 8, 11 and 16 years) and Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) (1390 participants, PF measured at ages 8, 15 and 24 years), the authors observed four trajectories that were tracked over the observation period. Two of them presented persistently below average values until adulthood, and included more than half of the sample. The Tasmanian Longitudinal Health Study Cohort (TAHS) [3], described six PF trajectories (2438 participants, PF measured at 7, 13, 18, 45, 50 and 53 years). Among these trajectories, around 42% of the sample presented PF trajectories always below the mean. Unlike our study, more than half of the sample presented average values of PF over time. The above-mentioned studies presented sample sizes similar to ours; however, they detected more trajectories and also a higher percentage of individuals with low PF due to a longer follow-up time that spanned childhood to the sixth decade of life [3] and into a slightly older age than our study [7]. The Tucson Children Respiratory Study (CRS) [8] (599 participants, PF measured from 11 to 32 years) and the Isle of Wight (IOW) cohort [9] (around 1000 participants, PF measured at 10, 18 and 26 years) only showed high and low PF trajectories, probably due to their small sample size.

A higher mean income was observed in individuals in the HT and LT of FEV₁ (table 1). This result supports socioeconomic status as a determinant of PF as it can provide information regarding respiratory health inequalities [25]. However, as our results are not linear, further investigations could explore the role of socioeconomic status in lung function trajectories. A previous study in the same cohort showed that individuals in the lowest socioeconomic groups from birth to adolescence also had lower PF at age 15 years [26].

A lower maternal pregestational BMI was observed in the LT of FVC and FEV₁ (table 1), and this can be explained by its association with birth weight. Maternal malnutrition may have a direct impact on birth weight as a result of nutrient-deficient transplacental transport [27]. In our cohort, lower maternal BMI was significantly associated with low birth weight (results not shown) which was also associated with the LT of both FVC and FEV₁ in this study. Lower birth weight is a well-established risk factor for low PF in adulthood. A recent meta-analysis [28] showed a strong association of high birth weight and greater PF later in life. Similarly to our results, the IOW study [9] showed that low birth weight was strongly related to low trajectories of PF. Also, findings from the MASS and ALSPAC study [7], presented the same pattern, despite not being different statistically.

TABLE 2 Description of the respiratory, smoke exposure and physical activity covariates collected after birth for each group of pulmonary function trajectories: the 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil

	FEV ₁				FVC				FEV ₁ /I VC			
	Low N=435	Average N=1776	High N=706	p-value	Low N=635	Average N=1657	High N=625	p-value	Low N=249	Average N=1279	High N=1389	p-value
Hospitalisation due to respiratory diseases												
6 months	17 (12.2)	33 (6.3)	9 (4.0)	0.027	18 (8.3)	35 (7.1)	6 (3.7)	0.275	8 (13.7)	28 (7.7)	23 (4.8)	0.035
12 months	7 (3.4)	18 (2.9)	7 (3.8)	0.850	9 (2.2)	18 (3.5)	5 (3.6)	0.661	2 (3.8)	14 (3.4)	16 (2.9)	0.914
4 year	22 (14.9)	64 (11.0)	13 (6.1)	0.073	22 (7.2)	62 (12.2)	15 (8.7)	0.139	16 (22.8)	44 (11.7)	39 (7.4)	0.001
Wheezing (last 12 months)												
12 months	68 (54.1)	228 (46.6)	80 (43.1)	0.134	85 (48.1)	223 (47.7)	68 (43.1)	0.605	38 (58.6)	159 (48.9)	179 (43.5)	0.053
4 years	29 (22.5)	98 (20.0)	27 (15.7)	0.169	31 (17.0)	99 (21.5)	24 (15.3)	0.315	18 (26.7)	78 (23.9)	58 (14.4)	0.005
11 years	87 (20.4)	234 (13.4)	76 (10.9)	<0.001	90 (14.5)	232 (14.2)	75 (12.1)	0.420	67 (27.6)	200 (15.9)	130 (9.5)	<0.001
15 years	67 (15.4)	194 (10.9)	71 (10.1)	0.014	71 (11.2)	186 (11.2)	75 (12.0)	0.860	49 (19.7)	156 (12.2)	127 (9.1)	<0.001
18 years	71 (16.3)	223 (12.6)	66 (9.3)	0.002	75 (11.8)	215 (13.0)	70 (12.2)	0.465	58 (23.3)	165 (12.9)	137 (9.8)	<0.001
22 years	68 (15.7)	174 (9.8)	50 (7.1)	<0.001	61 (9.6)	162 (9.8)	69 (11.1)	0.618	69 (27.9)	136 (10.6)	87 (6.3)	<0.001
Asthma diagnosis												
4 years	5 (4.8)	8 (1.62)	2 (1.14)	0.133	2 (0.9)	13 (2.9)	-	0.068	3 (4.4)	5 (1.7)	7 (1.8)	0.404
11 years	158 (37.1)	481 (27.5)	162 (23.2)	<0.001	180 (29.0)	454 (27.8)	167 (27.0)	0.778	120 (49.4)	390 (31.0)	291 (21.2)	<0.001
15 years	161 (37.1)	516 (29.1)	162 (23.0)	<0.001	188 (29.6)	480 (30.0)	171 (27.4)	0.675	124 (50.0)	409 (32.0)	306 (22.5)	<0.001
18 years	125 (28.7)	381 (21.5)	115 (16.3)	<0.001	125 (19.7)	364 (22.0)	132 (21.0)	0.479	107 (43.0)	310 (24.3)	204 (14.7)	<0.001
22 years	131 (30.1)	407 (22.9)	120 (17.0)	<0.001	140 (22.0)	382 (23.1)	136 (21.6)	0.745	109 (43.9)	317 (24.8)	232 (16.7)	<0.001
Allergy diagnosis												
11 years	79 (18.5)	298 (17.0)	142 (20.4)	0.146	104 (16.7)	293 (17.9)	122 (19.9)	0.343	58 (23.9)	223 (17.7)	238 (17.3)	0.047
15 years	99 (22.9)	339 (19.2)	169 (24.1)	0.015	121 (19.1)	335 (20.3)	151 (24.2)	0.057	59 (23.9)	270 (21.2)	278 (20.1)	0.375
18 years	92 (21.2)	349 (19.6)	206 (20.6)	0.714	109 (17.2)	350 (21.1)	127 (20.3)	0.111	68 (27.3)	246 (19.2)	272 (19.6)	0.012
22 years	97 (22.4)	433 (24.4)	179 (25.4)	0.520	128 (20.2)	422 (25.5)	159 (25.5)	0.024	75 (30.2)	283 (22.1)	351 (25.3)	0.012
Family history of asthma												
11 years	165 (38.7)	588 (33.6)	230 (33.0)	0.100	222 (35.7)	537 (32.8)	224 (36.5)	0.178	109 (44.8)	465 (37.0)	409 (29.8)	<0.001
Mother's smoke												
After 6 months	38 (24.7)	193 (34.7)	75 (40.2)	0.147	64 (29.3)	171 (33.4)	71 (43.2)	0.126	26 (31.3)	139 (39.1)	141 (31.0)	0.08
4 years	32 (20.8)	181 (33.6)	68 (36.7)	0.070	58 (26.3)	159 (32.2)	64 (39.9)	0.125	25 (34.6)	121 (33.6)	135 (30.9)	0.728
11 years	126 (29.6)	553 (31.6)	191 (24.4)	0.116	177 (28.4)	508 (31.0)	185 (30.2)	0.491	87 (35.8)	390 (31.0)	393 (28.6)	0.059
18 years	93 (21.4)	384 (21.8)	160 (22.8)	0.824	131 (20.7)	367 (22.3)	139 (22.3)	0.707	58 (23.4)	289 (22.7)	290 (21.0)	0.471

Continued

TABLE 2 Continued

	FEV ₁				FVC				FEV ₁ /FVC			
	Low N=435	Average N=1776	High N=706	p-value	Low N=635	Average N=1657	High N=625	p-value	Low N=249	Average N=1279	High N=1389	p-value
Father's smoke												
After 6 months	44 (34.4)	169 (32.9)	54 (29.9)	0.519	66 (35.8)	150 (30.6)	51 (32.9)	0.347	22 (28.4)	95 (29.7)	150 (34.8)	0.335
4 years	38 (28.9)	143 (28.6)	46 (24.8)	0.609	55 (29.1)	131 (27.4)	41 (27.2)	0.549	22 (31.7)	83 (25.1)	122 (29.3)	0.418
11 years	124 (38.6)	502 (37.1)	190 (34.4)	0.395	174 (37.1)	464 (36.2)	178 (37.3)	0.889	67 (36.2)	361 (36.9)	388 (36.5)	0.963
18 years	74 (17.0)	269 (15.2)	113 (16.1)	0.625	94 (14.9)	267 (16.2)	95 (15.3)	0.695	36 (14.5)	195 (15.3)	225 (16.9)	0.691
Household smoke exposure												
18 years	196 (45.2)	745 (42.2)	299 (42.6)	0.546	264 (41.8)	715 (43.4)	261 (42.1)	0.708	108 (43.6)	549 (43.2)	583 (42.2)	0.842
22 years	137 (31.6)	569 (32.1)	212 (29.9)	0.607	194 (30.6)	528 (31.9)	196 (31.4)	0.838	84 (33.9)	391 (30.6)	443 (31.9)	0.527
Current smoker												
18 years	55 (12.6)	230 (12.9)	96 (13.6)	0.876	71 (11.2)	212 (12.8)	98 (15.7)	0.054	50 (20.1)	192 (15.0)	139 (10.0)	<0.001
22 years	80 (18.4)	291 (16.4)	100 (14.6)	0.153	86 (13.6)	274 (16.6)	111 (17.8)	0.103	64 (25.8)	235 (18.4)	471 (16.1)	<0.001
Physical activity min[#]												
11 years	431.0±24.3	432.2±11.0	440.8±18.9	0.911	421.2±18.7	432.6±11.5	450.9±20.6	0.535	458.9±32.3	461.1±14.0	404.9±12.1	0.007
15 years	482.9±26.2	438.7±11.7	455.1±18.0	0.239	434.5±18.0	437.7±18.1	468.1±20.5	0.516	525.6±42.2	481.2±14.4	406.2±11.9	<0.001
18 years	643.4±31.0	658.3±19.8	683.7±27.4	0.663	639.1±28.9	658.8±20.2	694.8±29.8	0.435	771.8±47.7	676.8±20.4	629.2±22.4	0.021
22 years	377.8±24.8	335.7±10.2	335.3±13.5	0.163	359.3±20.0	335.7±10.1	340.4±15.2	0.495	379.1±31.5	352.9±12.0	325.1±11.0	0.088

Data are presented as n (%) or mean±SD, unless otherwise stated. p-values were obtained by the Chi-squared test, unless otherwise stated. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity. [#]: p-value was obtained by ANOVA (mean±SD). Due to sample design at 6 and 12 months and 4 years of age (all births <2500 g and a 20% sample of the remaining children), relative frequencies were weighted to reproduce the original cohort distribution. N: absolute frequencies of individuals per pulmonary function (PF) trajectories based on the total sample (2197); n: absolute frequencies of the exposure covariables per PF trajectory. Total sample at 6 and 12 months and at 4 and 11 years of age with PF measurements at all three follow-ups was 830, 813, 755 and 1876, respectively.

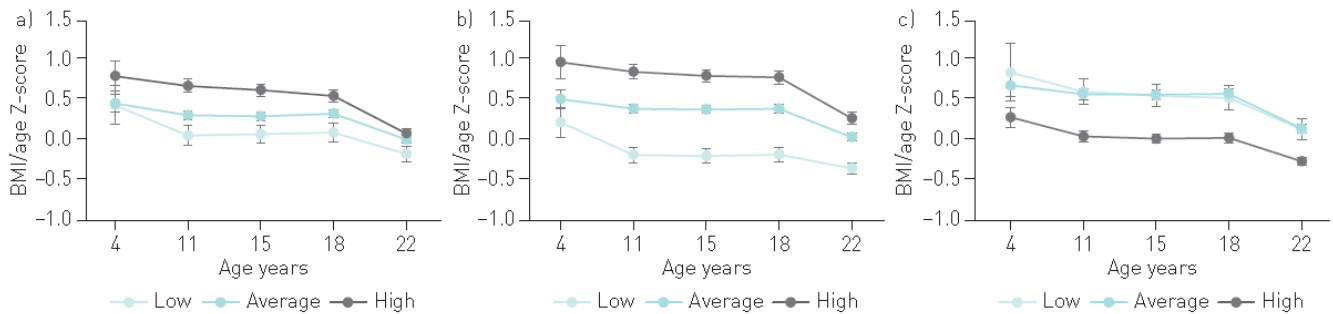


FIGURE 2 BMI/age [z-scores] and pulmonary function (PF) trajectories based on a) forced expiratory volume in 1 s (FEV_1); b) forced vital capacity (FVC) and c) FEV_1 /FVC ratio.

Mother's smoke exposure during pregnancy (table 1) and current smoking at 18 and 22 years (table 2) were related to the LT of FEV_1 /FVC ratio. There is clear evidence that *in utero* tobacco exposure results in PF deficits in infancy that tracks into adulthood [29]. It was already associated with a reduction in FEV_1 in 21-year-old men [30] and in the FEV_1 /FVC ratio measured at 16 years [31]. The TAHS study [3] showed that current smoking status was associated with submaximal PF trajectories at adulthood and an interaction between maternal and personal smoking for the risk of belonging to the lower PF trajectory. Despite not being statistically significant, higher smoke exposure was related to the HT of FVC (table 2). However, lower values of FEV_1 /FVC ratio were also shown in this trajectory (figure 3). Thus, our findings demonstrated agreement between high FVC and low FEV_1 /FVC trajectories as complementary signals for airflow obstruction and its relation to tobacco smoke exposure. The same pattern was already described; while the FVC level was higher in smokers, the rates of FVC and FEV_1 growth were reduced [32].

Regarding the history of respiratory conditions, the frequency of hospitalisations due to respiratory diseases was significantly higher in the LT of FEV_1 and FEV_1 /FVC ratio. Similarly, in the MAAS cohort [7], the proportion of children with lower respiratory tract infections in the first 3 years of life was higher in the persistently LT of FEV_1 compared to the normal trajectory. Also, the proportion of bronchitis and pneumonia was higher in the three trajectories represented by always below average values of PF in the TAHS study [3]. The diagnoses of asthma, allergy and wheezing were associated with the LT of FEV_1 and FEV_1 /FVC (table 2). The MASS and ALSPAC cohorts [7] also identified associations between a reduced FEV_1 trajectory with wheezing and asthma. Similarly, in the TAHS study [3], individuals whose PF was considered persistently below average had a higher prevalence of asthma and in the IOW cohort [9], asthma was related to the lower trajectories of FEV_1 , FEV_1 /FVC and forced expiratory flow at 25–75% of FVC in men. A meta-analysis [33] enrolling large samples of wheezing and nonwheezing children, concluded a reduction in FEV_1 and FEV_1 /FVC ratio in adulthood between those who reported wheezing. Indeed, the same pattern was observed in our sample. The family history of asthma was associated with the LT of FEV_1 /FVC ratio (table 2). Another study associated paternal asthma with a lower increase in FEV_1 and low FEV_1 /FVC ratio from 8 to 16 years [34]. In the CRS cohort, individuals with a persistently low PF trajectory were more likely to have asthmatic mothers [8].

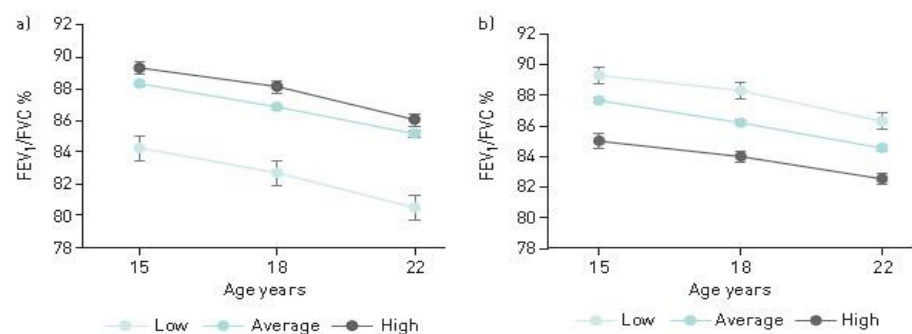


FIGURE 3 Description of the forced expiratory volume in 1 s (FEV_1)/ forced vital capacity (FVC) ratio means for each trajectory group based on a) FEV_1 and b) FVC.

At all ages, higher BMI means were linked to the HT of FEV₁ and FVC (figure 2). A study [35], showed higher lean BMI (LBMI) related to PF growth and higher fat mass index (FMI) was associated with worse FEV₁ in boys and FEV₁/FVC in both sexes. As an increase in both LBMI and FMI will increase BMI, and these findings support that BMI itself may be insufficient to explore the relationship between body composition and PF growth. The higher BMI observed in the higher trajectories in our study may be due to a higher percentage of fat-free mass in these individuals rather than obesity. This can be supported by previous results obtained in this same cohort where individuals in the highest tertile of fat mass at 18 and 22 years old presented poorer PF at age 22 years compared to those who were in the lowest tertile [36].

More active people were associated with the LT of FEV₁/FVC ratio. Physical activity defined by accelerometry has been linked to better PF at 15 years [37]. However, earlier work in our cohort [38] showed no evidence that more active individuals have better PF at 18 years. We only assessed physical activity through self-report and only during commuting and in leisure time. Although we do not refute the possibility of reverse causation in this relationship, we strongly believe that objective measurements of physical activity may better explain its association with PF.

Our study has some limitations. The first refers to differences between respondents (55.6%) and nonrespondents (44.4%), which showed that our sample included more children from wealthier and more educated mothers. However, this probably will have a very small impact on our results, as the socioeconomic status was weakly related to the PF trajectories. Another limitation is related to the self-reported nature of some variables. Diagnosis of asthma and wheezing may be underestimated and physical activity overestimated. With this, the probability increases of not finding a statistical difference. However, there are also considerable strengths. A cohort of live births, representative of the urban area of the municipality and with high response rates, allows the extrapolation of the results to similar settings. The measurements of PF, by trained personnel, allowed the comparability of assessments. Finally, training and re-training of interviewers and repetition of questions to assess reliability ensured the quality of the information.

Although admittedly exploratory, our study adds to the current knowledge as being the first one to address PF trajectories along with several characteristics accessed from perinatal to early adult age in a middle-income setting. The practical relevance of it is the possibility of screening those who fill a risky profile to low PF trajectories in a crucial period of lung development and consequently prevent future respiratory diseases. After being for many years considered a self-inflicted disease by smokers, we now know from longitudinal studies that COPD burden is also related to many factors during the lifespan that culminates in low PF in young adulthood [39]. In addition, keeping in mind the raising of knowledge that PF tracks throughout life, special attention should be given to those individuals belonging to the low trajectories of PF who consequently present a higher risk of developing respiratory diseases such as COPD later in life [40].

Conclusion

Using data from a population-based birth cohort from Brazil, we identified three PF trajectories (low, average and high) in the following parameters: FEV₁, FVC and FEV₁/FVC ratio, which tracked from the middle of adolescence to the onset of adult life. They were related to different characteristics, including pregestational BMI, birth weight, hospitalisations due to respiratory diseases in childhood, participant's BMI along with follow-ups, report of wheezing, medical diagnosis and family history of asthma, gestational exposure to tobacco and active smoking in adolescence and young adulthood. Public health policies can be planned to control or at least minimise the exposure to such characteristics in order to guarantee that more individuals reach adulthood with ideal values of PF.

Conflict of interest: P. Weber reports personal fees from Coordination of Improvement of Higher-Level Personnel (CAPES) during the conduct of the study. A.M.B. Menezes has nothing to disclose. H. Gonçalves has nothing to disclose. R. Perez-Padilla has nothing to disclose. D. Jarvis has nothing to disclose. P.D. de Oliveira has nothing to disclose. F.C. Wehrmeister reports a scholarship for productivity in research from CNPq during the conduct of the study.

Support statement: This study was financed in part by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel – Brazil (CAPES). This article is based on data from the study “Pelotas Birth Cohort, 1993” conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology of the Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association. From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1993 birth cohort study. The European Union, National Support Program for Centres of Excellence, Brazilian National Research Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study. The 22-year follow-up was supported by the Science and Technology Department/Brazilian Ministry of Health. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

References

- 1 Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645–1648.
- 2 Bui DS, Burgess JA, Lowe AJ, *et al.* Childhood lung function predicts adult chronic obstructive pulmonary disease and asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 39–46.
- 3 Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, *et al.* Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 535–544.
- 4 Agustí A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 358–364.
- 5 Lange P, Celli B, Agustí A, *et al.* Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 111–122.
- 6 Agustí A, Noell G, Brugada J, *et al.* Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 935–945.
- 7 Belgrave DCM, Granell R, Turner SW, *et al.* Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 526–534.
- 8 Berry CE, Billheimer D, Jenkins IC, *et al.* A distinct low lung function trajectory from childhood to the fourth decade of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 607–612.
- 9 Karmaus W, Mukherjee N, Janjanam VD, *et al.* Distinctive lung function trajectories from age 10 to 26 years in men and women and associated early life risk factors—a birth cohort study. *Respir Res* 2019; 20: 98.
- 10 Menezes AMB, Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, *et al.* FEV₁ is a better predictor of mortality than FVC: the PLATINO Cohort Study. *PLoS ONE* 2014; 9: e109732.
- 11 Kang HS, Shin AY, Yeo CD, *et al.* A lower level of forced expiratory volume in one second predicts the poor prognosis of small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2018; 10: 2179–2185.
- 12 Knuiman MW, James AL, Divitini ML, *et al.* Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann Epidemiol* 1999; 9: 297–306.
- 13 Duong M, Islam S, Rangarajan S, *et al.* Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV₁ (PURE): an international, community-based cohort study. *Lancet Glob Health* 2019; 7: 613–623.
- 14 Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MC, *et al.* Cohort profile update: the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol* 2017; 47: 1389–1390.
- 15 Miller MR, Crapo R, Hankinson J, *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153–161.
- 16 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
- 17 World Health Organization. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, WHO, 1995.
- 18 World Health Organization. Growth reference data for 5–19 years. Geneva, World Health Organization, 2007.
- 19 Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the international physical activity questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 556.
- 20 World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva, WHO, 2010.
- 21 Jones BL, Nagin DS. A note on a Stata plugin for estimating group-based trajectory models. *Sociol Methods Res* 2013; 42: 608–613.
- 22 Jones BL, Nagin DS, Roeder K. A SAS procedure based on mixture models for estimating developmental trajectories. *Sociol Methods Res* 2001; 29: 374–393.
- 23 Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Ann Rev Clin Psychol* 2010; 6: 109–138.
- 24 Oksel C, Granell R, Mahmoud O, *et al.* Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1783–90 e11.
- 25 Rocha V, Soares S, Stringhini S, *et al.* Socioeconomic circumstances and respiratory function from childhood to early adulthood: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019; 9: e027528.
- 26 Menezes AM, Dumith SC, Perez-Padilla R, *et al.* Socioeconomic trajectory from birth to adolescence and lung function: prospective birth cohort study. *BMC Public Health* 2011; 11: 596.
- 27 Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 728–742.
- 28 Saad NJ, Patel J, Burney P, *et al.* Birth weight and lung function in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 994–1004.
- 29 Landau LI. Tobacco smoke exposure and tracking of lung function into adult life. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 39–44.
- 30 Hayatbakhsh MR, Sadasivam S, Mamun AA, *et al.* Maternal smoking during and after pregnancy and lung function in early adulthood: a prospective study. *Thorax* 2009; 64: 810–814.
- 31 Thacher JD, Schultz ES, Hallberg J, *et al.* Tobacco smoke exposure in early life and adolescence in relation to lung function. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702111.
- 32 Gold DR, Wang X, Wypij D, *et al.* Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931–937.
- 33 Ma H, Li Y, Tang L, *et al.* Impact of childhood wheezing on lung function in adulthood: a meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: 0192390.
- 34 Schultz ES, Hallberg J, Andersson N, *et al.* Early life determinants of lung function change from childhood to adolescence. *Respir Med* 2018; 139: 48–54.
- 35 Peralta GP, Fuertes E, Granell R, *et al.* Childhood body composition trajectories and adolescent lung function: findings from the ALSPAC study. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 75–83.
- 36 Oliveira PD, Wehrmeister FC, Gonçalves H, *et al.* Body composition from 18 to 22 years and pulmonary function at 22 years—1993 Pelotas Birth Cohort. *PLoS ONE* 2019; 14: e0219077.
- 37 Roda C, Mahmoud O, Peralta GP, *et al.* Physical-Activity trajectories during childhood and lung function at 15 years: findings from the ALSPAC cohort. *Int J Epidemiol* 2019; 1: 11.
- 38 da Silva BGC, Menezes AM, Wehrmeister FC, *et al.* Screen-based sedentary behavior during adolescence and pulmonary function in a birth cohort. *Int Jour Behav Nutr Phys Act* 2017; 14: 82.

- 39 Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015; 385: 899–909.
- 40 Sly PD, Bush A. From the cradle to the grave: the early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Thorac Soc* 2016; 93: 1–2.

Artigo 2

“Wheezing trajectories from childhood to adulthood in a population-based cohort in Brazil”

Formatado para submissão ao Journal of Allergy and Clinical Immunology

Wheezing trajectories from childhood to adulthood in a population-based cohort in Brazil

Priscila Weber^{a*} (MSc), Deborah Jarvis^b (PhD), Ana Maria Baptista Menezes^a (PhD), Helen Gonçalves^a (PhD), Paula Duarte de Oliveira^a (PhD), Fernando César Wehrmeister^a (PhD).

^aPostgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

^cNational Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK

*Corresponding author. Postgraduate Program in Epidemiology. Marechal Deodoro St., 1169, 3^o floor, Pelotas, Rio Grande do Sul, Postcode: 96020-220, Brazil, Fax: +55 53 32841300. E-mail address: prifisio07@yahoo.com.br

Priscila Weber reports personal fees from Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), during the conduct of the study.

Fernando César Wehrmeister received a scholarship for productivity in research from the Brazilian National Research Council for Scientific and Technological Development (CNPQ) during the conduct of the study.

Deborah Jarvis, Ana Maria Baptista Menezes, Helen Gonçalves and Paula Duarte de Oliveira have nothing to disclose.

Funding: This study was financed in part by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel - Brazil (CAPES). This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 1993" conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology of the Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1993 birth cohort study. The European Union, National Support Program for Centres of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council for Scientific and Technological Development (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study. The 22-year follow-up was supported by the Science and Technology Department / Brazilian Ministry of Health.

Take-home message

“Different wheezing trajectories were observed from childhood to adulthood. The results highlight the adverse effect of wheezing on pulmonary function and asthma development. Family history of asthma and allergy were the main determinants of these trajectories.”

Abstract:

Introduction: Wheezing may lead to asthma and reduced pulmonary function (PF) in later life. The study aims to identify wheezing trajectories along with their determinants and investigate their relation with asthma-related outcomes and PF at 22 years. **Material and Methods:** A birth cohort study (1993 Pelotas Birth Cohort) with post-bronchodilator PF data at 22 years (3350). Wheezing reported in the last 12 months was assessed at 4, 11, 15, 18 and 22 years. We used a group-based trajectory model to derive wheezing trajectories. **Results:** We identified four trajectories: never/infrequent, transient-early, late-onset and persistent. Family history of asthma was associated with substantially higher odds of transient-early (OR 1.57; 95% CI: 1.28;1.92) and persistent wheezing trajectories (OR 2.52; 95% CI: 1.81;3.52). Family history of allergy was only associated with the persistent one. After adjustments, wheezing trajectories remained associated with a significant reduction in the post-bronchodilator values of FP. The persistent phenotype was related to greater PF loss and asthma-related outcomes. Individuals following this trajectory had on average -109 ml (95% CI: -188; -35), -1.80 percentage points (95% CI: -2.73; -0.87) and -316 ml/s (95% CI: -482; -150) lower FEV₁, FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%} respectively and a higher odds of asthma (OR 12.88; 95% CI: 8.91;18.61) and eczema (OR 6.18; 95% CI: 3.59;10.61) than the never/infrequent group. **Conclusions:** Wheezing trajectories, especially the persistent phenotype, were related to family history of asthma and allergy and also to PF deficits, asthma and atopy in early adulthood.

Key-words: Wheezing, Pulmonary Function, Asthma, Group-based trajectory model.

Introduction:

Several cohort studies, mainly based in high-income countries, have described the natural history of wheezing through childhood and adolescence and its relationship with later respiratory health (1-7). From these studies, we can infer that wheezing follows different trajectories over this period, which to some extent, may depend on time and frequency of data recording (8). The most commonly identified pattern begins in childhood and remits during the later years, although a more severe manifestation may persist until adulthood (9).

The persistent phenotype trajectory has been strongly associated with a more marked reduction in pulmonary function (PF) and with an increased risk of asthma diagnosis (2, 6, 10-12). Impaired PF may represent a primary airway abnormality which increases the risk of subsequent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (13, 14) and premature death (15). Thus, identifying wheezing phenotypes trajectories and their determinants and long-term outcomes associated with PF may be useful for establishing interventions in a time window when the risk factors can be modified.

A recent pooled analysis of five UK cohorts investigated wheeze from six months to 18 years, but only reported its association with PF in middle childhood (12). Moreover, wheezing trajectories have only been investigated in cohorts from high-income countries (1-7, 9, 12). Our work extends the observation of PF to early adulthood in a middle-income setting.

In this study, we identify wheezing phenotype trajectories from childhood to early adulthood in a birth cohort from Brazil and investigate their association with pre and perinatal risk factors and subsequent post-bronchodilator PF and asthma related-outcomes at 22 years old.

Material and Methods

Study design and sample

The 1993 Pelotas Birth Cohort is a longitudinal, population-based study conducted in southern Brazil. The original cohort consisted of 5,249 individuals, representing 99.7% of all live-born (5,265) in the urban area of Pelotas municipality in that calendar year (16). Details regarding the study methodology and the cohort updates can be obtained in previous publications (17, 18). All participants from the original birth cohort with post-bronchodilator PF tests at 22 years of age were included (3,350). Ethical approval for the study was obtained from the Ethics and Research Committee of the Faculty of Medicine of the Federal University of Pelotas (most recent follow-up under the 1.250.366 protocol). Informed consent was obtained by parents, and also cohort participants gave their consent when applicable.

Outcomes measures

The PF was measured by a portable ultrasonic spirometer (Easy One model, nDD Medical Technologies Inc., Zurich Switzerland). Following the quality standards of the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS)^(19, 20), participants had to perform three acceptable maneuvers with a maximum difference of 150ml between the two highest values. Tests were performed before and after administration of salbutamol 400mcg. The PF parameters considered as primary outcomes in this study were: post-bronchodilator values of forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) expressed in millilitres (ml); forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC (FEF_{25-75%}) expressed in millilitres per second (ml/s) and FEV₁/FVC ratio interpreted as percentage points (pp). Also, at age

22 years, asthma diagnosis (ever), eczema (ever) and current asthma medication use were reported by the participants.

Wheezing assessment

Wheezing symptoms were assessed at ages four, 11, 15, 18 and 22. Mother's report of children's wheezing was obtained from questionnaires at both four and 11 years follow-ups by the question: "*In the last 12 months, has the child had wheezing?*". At the remaining follow-ups, wheezing was self-reported: "*In the last 12 months, have you had wheezing?*".

Pre and perinatal risk factors

From the interview carried out in the perinatal follow-up, maternal education (number of years of schooling completed successfully), maternal smoking during pregnancy, number of previous pregnancies, pre-gestational body mass index (BMI), maternal age at delivery, type of delivery, birth weight (grams) and prematurity (gestational age <37 weeks) were assessed. Parental history of asthma and allergy were also reported by mothers at the 11 years follow-up visit.

Statistical analysis

At four years follow-up, we had a subsample consisted of 20% of people randomly selected from the original cohort and by all newborns with low birth weight. We, therefore, reweighted the sample by keeping the same random proportion of low birth weight to make it representative of the original cohort.

A group-based trajectory model (GBTM) approach was used to derive trajectories based on wheezing prevalences recorded at up to five times points from four to 22 years

of age (21). There were missing data through the years of follow up, however, GBTM handled it by fitting the model using maximum likelihood estimation assuming the data were missing at random which was our case (21). Different models with a varying number of groups and shapes were compared to find the best model based on the lower absolute value of the Bayesian Information Criterion (BIC) (supplementary table S1). Rigorous interpretability of other fitting parameters recommended by Nagin (22, 23) was also taken into account: (a) the average posterior probability value (APP) – an APP above 0.70 is generally recommended; (b) the odds of correct classification (OCC) - an OCC above 5.0 shows good assignment accuracy; and (c) correspondence between estimated and expected group probabilities (supplementary table S2). All subsequent analyses were weighted for the probability of each individual belonging to each trajectory (12).

To investigate the pre and perinatal risk factors associated with wheezing phenotypes trajectories, multinomial regression analyses were applied. Crude and adjusted odds ratios (OR) and their confidence intervals were estimated (95% CI). Heterogeneity p-values comparing adjusted estimates effects across wheezing phenotypes were calculated using the Chi-squared test.

Multivariable linear regression models were used to verify the association between wheezing phenotypes trajectories and post-bronchodilator PF at 22 years. A supplementary analysis using multivariate linear regression was conducted to verify the mean annual change in post-bronchodilator PF (15, 18 and 22 years) for each individual. A logistic regression model was used to verify the association of wheezing trajectories with asthma-related outcomes. Models were adjusted for potential confounders, including participant's sex and height, parental history of asthma and allergy, birth weight, prematurity, maternal education, maternal smoking during pregnancy and also asthma diagnosis at age 22. All analyses were performed using the STATA® statistical software

(StataCorp LP, College Station, United States), version 16.0. A significance level of 5% was considered for all tests.

Results

The final sample consisted of 3350 individuals who had post-bronchodilator PF measurements at age 22. Characteristics of participants with and without post-bronchodilator PF data were compared (supplementary table S3). Participants with complete data were more likely to be female, had a higher prevalence of a family history of asthma, and were less likely to come from a socially deprived background (lower prevalence of lower maternal education and lower family income) compared to those not included in the analysis.

Table 1 describes the study sample mean values of PF at age 22 according to wheezing phenotypes trajectories and socio-demographic, behavioural and health characteristics. Most participants were women (52%) and non-smokers (82.8%). Similar proportions of family history of asthma (34.8%) and allergy (34.7%) were observed, and the prevalences of low birth weight and prematurity among individuals were 8.7% and 10.7% respectively. Around 32.6% of the sample were exposed to maternal smoking during pregnancy, and more than half of them had mothers with low education levels (<9 years). Lower values of FEV₁, FVC ratio and FEF_{25-75%} values were seen in females, those born prematurely or with low birth weight, who had lower educated mothers, lower-income and higher fat mass percentage at age 22. Individuals whose mothers had smoked during pregnancy and those who were currently using asthma medication showed lower values for all PF variables.

The wheezing trajectories are presented in Figure 1. A four-trajectory model was

selected based on statistical fit: (1) Never/infrequent wheeze: defined as an already low prevalence of wheezing at four years which decreased thereafter, including those who never reported wheeze; (2) Transient-early wheeze: wheezing at four years which persists remitting through the follow-up years; (3) Late-onset wheeze: no wheezing up to 11 years, with the development of wheeze between 11 and 22 years with a peak prevalence at age 18 years; and (4) Persistent wheeze: wheeze from 4 to age 22 years.

Table 2 reports adjusted associations of pre and perinatal risk factors with wheezing trajectories (crude associations shown in supplementary table S4). After adjustment, family history of asthma was associated with substantially higher odds of transient-early (OR 1.57; 95% CI: 1.28; 1.92) and persistent wheezing trajectories (OR 2.52; 95% CI: 1.81; 3.52). The strength of these effects differed between phenotypes (heterogeneity p-value <0.001), with the persistent phenotype showing the strongest association. Family history of allergy was associated with an increased odds of persistent phenotype only (OR: 1.50; 95% CI: 1.07-2.09). Although maternal smoking during pregnancy, caesarean section and low birth weight were related to an increased odds of all wheezing trajectories these associations did not reach conventional levels of statistical significance.

Associations of wheezing phenotypes trajectories with PF measures in young adulthood are illustrated in Figure 2. The never/infrequent wheeze group was considered the reference category (not exposed). When sex and height were taken into account, all phenotypes trajectories showed a significant reduction in the post-bronchodilator values of FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%}. Transient-early and persistent phenotypes were also associated with lower FEV₁ values. The effect estimates of the late-onset and the persistent phenotypes with PF were partially attenuated when the analysis was additionally adjusted for family history of asthma and allergy, birth weight, prematurity,

maternal education, maternal smoking in pregnancy and asthma diagnosis at age 22. However, even with all adjustments, these trajectories remained associated with reductions in post-bronchodilator PF values. Individuals following the persistent trajectory had on average -109 ml (95% CI: -188; -35), -1.80 percentage points (pp) (95% CI: -2.73; -0.87) and -316 ml/s (95% CI: -482; -150) lower FEV₁, FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%} respectively than the never/infrequent group. The late-onset trajectory also presented significantly mean differences of FEF_{25-75%} (-118 ml/s; 95% CI: -225; -10) and FEV₁/FVC (-0.75 pp; 95% CI: -1.36; -1.52) compared to the unexposed group. We made an additional adjustment for fat mass at age 22 (results not shown) but this made little change to the effect estimates. The average annual change in PF did not differ between wheezers and non-wheezers (supplementary table S5). The persistent trajectory presented an average annual reduction of 13 ml/year (95% CI: -99; 73) for FEV₁, 7 ml/year (95% CI: -95; 80) for FVC and 0.19 pp/year (95% CI: -1.57; 1.20) for FEV₁/FVC ratio compared to the never/infrequent group, although statistical significance was not attained.

Association of wheezing trajectories with asthma, current asthma medication and eczema are shown in Table 3. Asthma ever, current asthma medication and eczema odds were increased for all wheezing trajectories except for late-onset which was only associated with asthma. Individuals in the persistent trajectory presented the higher odds of asthma ever (OR 12.88; 95% CI: 8.91;18.61) and current asthma medication (OR 9.42; 95% CI: 5.27;16.87) and were also more likely to be atopic (eczema ever) (OR 6.18; 95% CI: 3.59;10.61) compared to those in the never/infrequent group.

Discussion:

We identified four wheezing trajectories using repeated measures of wheezing

assessed on five occasions between the ages four and 22 years in the 1993 Pelotas birth cohort. They were associated with a family history of asthma and allergy and led to PF deficits and asthma-related outcomes at adult age.

The majority of participants (about 70%) were classified as having no or only infrequent wheeze with about 5% having wheezing that persisted from four years through to the age of 22. There was a group (about 15% of the sample) who had wheeze in early childhood but remitted over the following years and about 10% of the sample who had later onset of symptoms. Several other cohorts have investigated wheezing phenotypes trajectories with onset in childhood. Although the number of assessments of wheeze, analysis methods, and the time points at which information was collected varied, most showed patterns consistent with our findings in this Brazilian cohort (1-7, 9, 24-28). Martinez *et al.* (9), using data from the *Tucson Children's Respiratory Study* (TCRS) over a short period of childhood was one of the earliest studies to demonstrate that while most early life symptoms of wheeze remit, some individuals go on to have persisted wheezing over the following years. Later, other large birth cohorts using latent class analysis confirmed these findings and also showed that other phenotypes were present. The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) (5) and the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) (25) observed persistence of wheeze in the late and intermediate-onset and persistent trajectories. In our study, almost 15% of the sample (late-onset and persistent) presented wheeze at 22 years old.

Our study highlights the presence of a late-onset wheezing phenotype starting in adolescence (from 11 years old with a peak prevalence at 18 years). To our knowledge, only one study has shown late-onset phenotype by the age of 18 years in the Isle of Wight cohort (29). However, the authors characterised the phenotypes based on two records of wheezing at ages 10 and 18 years instead of a trajectory modelling approach. A pooled

analysis of five UK birth cohorts from the STELAR Consortium (7719 individuals analysed), derived five wheezing trajectories from six months to 18 years old (12). Although wheezing was recorded until adolescence, their ‘late-onset’ phenotype trajectory was characterised by no wheeze until early infancy (2-3 years), with the ongoing development of wheeze until it reaches its peak prevalence at age 18 years. ALSPAC was one of the STELAR consortium studies which also verified wheezing reports until adolescence (16 years) – but when analysed alone, it showed the late-onset phenotype starting by the age 7.5 years with a peak prevalence of wheeze by the age of 14 years (7). As previously reported, the phenotypes derived by longitudinal analyses are usually designated with the same name but often differ in the temporal distribution of the data. This is related mostly to study sample size and with timing and frequency of data recording (8).

Our study did not identify any new or novel risk factors for wheezing phenotypes. As already shown in the ALSPAC cohort (4, 5), family history of asthma and allergy were strongly associated with the persistent phenotype comparing to both never/infrequent group and other wheezing phenotypes. Other studies support the evidence that in utero exposure to maternal asthma (1, 9, 30, 31) or allergy (32) increases the risk of following a persistent trajectory.

Our findings strongly suggest that wheezing phenotypes trajectories may be involved in the multifactorial aetiology of low PF in later life. The wheezing trajectories were related to a significant mean reduction in post-bronchodilator PF compared to never/infrequent group. In agreement with other studies (8, 28, 33, 34), we show that wheezing that starts early in life and persists is the phenotype most strongly related to PF deficits at adult age.

Our study extends the same findings of the National Child Development Study

conducted in the UK (33), by showing that both FEV₁ and FEV₁/FVC ratio (no difference was found for FVC) deficits in young adults are more pronounced among those whose wheezing commenced at earlier ages and persisted throughout adulthood. An interesting finding of this study, also demonstrated by our results, is that PF deficits cannot be reversed by bronchodilator and neither be explained by current asthma diagnosis. Sears *et al.* (28) also reported wheezing phenotypes (based on symptoms frequency) and PF (measured at the ages of 9, 11, 13, 15, 18, 21 and 26 years) in an unselected birth cohort of over 1000 New Zealand children followed to adulthood. They showed that individuals in the persistent wheezing phenotype and also those who relapsed after the age of 18 years had worse PF at age 26 – but unlike our study, their PF measures were not post-bronchodilator and wheezing phenotypes were not determined by repeated measures. Just in women, adolescent-onset wheezing (no symptoms at 10, starting symptoms at 18 years) was related to lower values of FEV₁ and FEF_{25-75%} in the Isle of Wight (IOW) cohort (29). To our knowledge, a recent study conducted in the ALSPAC cohort (8), was the only one to derive information on wheezing trajectories by repeated measures analyses until the age of 16 years and to subsequently report PF at adult age (24 years). Similar to our results, the authors concluded that especially those in the persistent phenotype had significant greater PF reduction (lower FEV₁/FVC ratio) at young adult age compared to those who never or infrequently wheezed.

In the recent reports from ALSPAC (6, 7) the persistent phenotypes trajectories showed more significant decrements of FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%} at the ages of 8-9 and 14-16 years, showing that people had reduced PF at yearly stages in life which tracks as long as the symptoms persist. Indeed, several studies have confirmed that low PF in a proportion of adults was determined in early (2, 3, 9, 24, 26) and middle childhood (5, 25, 28, 35). In two large birth cohorts, ALSPAC (5) and PIAMA (25), wheezing

phenotypes were related to low mean FEV₁% predicted levels and low FEV₁ and FEF₂₅₋₇₅% values respectively, at the age of 8 years. The Manchester Asthma and Allergy Study (MASS) confirmed the existence of PF deficits related to wheezing phenotypes by the age of 3 to 5 years old (2). Results from the STELAR Consortium birth cohorts also showed that FEV₁ and FEV₁/FVC ratio measured at mid-childhood were significantly lower in all wheeze phenotypes compared with never/infrequent phenotype (12).

As we have not measured PF early in life, we cannot test whether the deficits we observed in the adults of our cohort were tracking since early ages. However, as lung development is a continuous process until PF achieves its maximum values at the beginning of adulthood, we believe that persistence and also the late-onset of the symptoms may have contributed with a more significant PF loss. The possible mechanism behind this association may include continued developmental lung abnormalities throughout the follow-up period for the persistent phenotype and also ongoing inflammation of the airways related to the onset of wheezing symptoms at the adolescence period (6, 26).

Besides PF deficits, wheezing phenotypes can also end up associated with asthma and atopy later in life, as already demonstrated by previous studies. Compiled results from five UK cohorts (12) revealed greater odds of asthma ever, current asthma medication and eczema ever for all phenotypes of wheezing compared to the never/infrequent group. However, as in our study, those in the persistent trajectory were more likely to present asthma and atopy-related symptoms. In another two studies conducted in the ASLPAC cohort, continuous wheezers had 367.6 (CI 95%: 181;747) greater chance of asthma diagnose ever at age 14 to 15 years (7) and the proportions of subjects with self-reported asthma ever and current asthma medication use at age 23 years were substantially higher in the persistent phenotype (8).

Our study has several strengths. We have assessed wheezing history in a population-based birth cohort from early childhood to young adult life, with high rates of follow-up and methodological rigour, such that we can extrapolate our results to the general population. However, there are some limitations. There may be reporting bias for wheezing which relied only on mother's or individual's recall in the last 12 months enhancing the probability of wheezing overestimation. We also had to deal with a subsample at four years of age and with losses to follow-up. However, as we made it possible to make this smaller sample representative to the whole cohort and considering that GBTM deals with missing data, we believe this may not have impacted our results. Besides, the absence of PF assessment in childhood can also be seen as a potential limitation as we cannot evaluate if the PF reduction observed in the adults of our cohort were already tracking since early ages.

Conclusions:

Family history of asthma and allergy plays an essential role in wheezing aetiology, being stronger associated with persistent phenotype. We highlight the adverse effects of wheezing trajectories in PF and asthma development and also the presence of a late-onset phenotype that starts in adolescence. Bearing in mind that higher deficits were observed in the persistent trajectory, our findings support unremitted wheezing having a more significant influence than its age of onset alone on PF decrements and asthma-related outcomes at the beginning of adult age.

REFERENCES

1. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, *et al.* Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3 ½ years. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1473-84.
2. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, *et al.* Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(3):231-7.
3. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, *et al.* Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1253-8.
4. Granell R, Sterne JA, Henderson J. Associations of different phenotypes of wheezing illness in early childhood with environmental variables implicated in the aetiology of asthma. *PLoS One.* 2012;7(10):e48359.
5. Henderson J, Granell R, Heron J, *et al.* Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax.* 2008;63(11):974-80.
6. Duijts L, Granell R, Sterne JA, *et al.* Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. *Eur Respir J.* 2016;47(2):510-9.
7. Granell R, Henderson AJ, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1060-70 e11.
8. Oksef C, Granell R, Mahmoud O, *et al.* Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1783-90 e11.
9. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, *et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med.* 1995;332(3):133-8.
10. Kouzouna A, Gilchrist F, Ball V, *et al.* A systematic review of early life factors which adversely affect subsequent lung function. *Paediatr Respir Rev.* 2016;20:67-75.
11. Grad R, Morgan WJ. Long-term outcomes of early-onset wheeze and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):299-307.
12. Oksef C, Granell R, Haider S, *et al.* Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence. A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(7):868-76.
13. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, *et al.* Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):535-44.
14. Morrison JL, Gie RP. Are infant wheezing and childhood asthma risk factors for the development of COPD? *Curr Allergy Clin Immunol.* 2018;31(2):65-9.
15. Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Wehrmeister FC, *et al.* FEV1 is a better predictor of mortality than FVC: the PLATINO cohort study. *PLoS One.* 2014;9(10).
16. Victora CG, Barros FC, Halpern R, *et al.* Estudo longitudinal da população materno-infantil da região urbana do Sul do Brasil, 1993: aspectos metodológicos e resultados preliminares. *Revista de Saúde Pública.* 1996;30:34-45.
17. Gonçalves H, Assunção MC, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG, *et al.* Cohort profile update: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol.* 2014;43(4):1082-8.

18. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MC, *et al.* Cohort profile update: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol.* 2017;47(5):1389-90e.
19. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005;26(1):153-61.
20. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
21. Jones BL, Nagin DS. A note on a Stata plugin for estimating group-based trajectory models. *Sociol Methods Res.* 2013;42(4):608-13.
22. Nagin DS, Tremblay RE. Developmental trajectory groups: Fact or a useful statistical fiction? *Criminology.* 2005;43(4):873-904.
23. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Ann Rev Clin Psychol.* 2010;6:109-38.
24. Belgrave DC, Simpson A, Semic-Jusufagic A, *et al.* Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):575-83.
25. Savenije OE, Granell R, Caudri D, *et al.* Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1505-12 e14.
26. Kurukulaaratchy R, Fenn M, Waterhouse L, *et al.* Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(5):573-8.
27. Cano-Garcinuno A, Mora-Gandarillas I, Group SS. Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study. *Prim Care Respir J.* 2014;23(1):60-6.
28. Sears MR, Greene JM, Willan AR, *et al.* A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl Jour Med.* 2003;349(15):1414-22.
29. Kurukulaaratchy RJ, Raza A, Scott M, *et al.* Characterisation of asthma that develops during adolescence; findings from the Isle of Wight Birth Cohort. *Respir Med.* 2012;106(3):329-37.
30. Tse SM, Rifas-Shiman SL, Coull BA, *et al.* Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1561-8. e6.
31. Owora AH, Becker AB, Chan-Yeung M, *et al.* Wheeze trajectories are modifiable through early-life intervention and predict asthma in adolescence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(6):612-21.
32. Caudri D, Savenije OE, Smit HA, *et al.* Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(12):1395-405.
33. Strachan DP, Griffiths JM, Johnston I, *et al.* Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness at ages 0-35. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6):1629-35.
34. Lodge CJ, Lowe AJ, Allen KJ, *et al.* Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(11):1351-8.
35. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):189-94.

Table 1: Description of the sample with pulmonary function data at age 22 according to demographic, socioeconomic, behavioural and health characteristics (n = 3350).

	N (%)	FEV ₁ (L) Mean (SE)	FVC (L) Mean (SE)	FEV ₁ /FVC (%) Mean (SE)	FEF ₂₅₋₇₅ (L/s) Mean (SE)
Sex		<0.001	<0.001	1.000	<0.001
Male	1607 (48.0)	4.24 (0.02)	4.92 (0.02)	86.26 (0.14)	5.12 (0.03)
Female	1743 (52.0)	3.01 (0.01)	3.52 (0.01)	87.61 (0.13)	3.94 (0.02)
Family history of asthma		0.113	0.440	<0.001	<0.001
No	2093 (65.2)	3.65 (0.02)	4.20 (0.02)	87.21 (0.12)	4.56 (0.03)
Yes	1115 (34.8)	3.61 (0.02)	4.19 (0.03)	86.46 (0.17)	4.41 (0.04)
Family history of allergy		0.974	0.992	0.034	0.671
No	2094 (65.3)	3.62 (0.02)	4.16 (0.02)	87.09 (0.12)	5.50 (0.03)
Yes	1114 (34.7)	3.67 (0.02)	4.25 (0.03)	86.70 (0.18)	4.52 (0.04)
Birth Weight (grams)		<0.001	<0.001	0.473	<0.001
<2500	3059 (91.3)	3.30 (0.04)	3.81 (0.05)	86.94 (0.35)	4.15 (0.06)
≥2500	291 (8.7)	3.67 (0.01)	4.23 (0.17)	86.96 (0.10)	4.54 (0.02)
Prematurity		<0.001	0.003	0.119	0.006
No	2675 (89.23)	3.66 (0.02)	4.22 (0.02)	87.0 (0.11)	4.53 (0.02)
Yes	321 (10.7)	3.51 (0.04)	4.07 (0.05)	86.6 (0.36)	4.36 (0.06)
Maternal education (years)*		<0.001	<0.001	0.857	0.002
0-4	883 (26.4)	3.49 (0.03)	4.03 (0.03)	86.89 (0.20)	4.37 (0.04)
5-8	1578 (47.2)	3.64 (0.02)	4.20 (0.23)	86.95 (0.15)	4.53 (0.03)
9-11	612 (18.3)	3.77 (0.03)	4.35 (0.04)	86.97 (0.22)	4.61 (0.05)
≥12	272 (8.1)	3.78 (0.05)	4.35 (0.06)	87.24 (0.36)	4.61 (0.07)
Maternal smoking during pregnancy		<0.001	0.004	0.001	<0.001
No	2257 (67.4)	3.67 (0.02)	4.22 (0.02)	87.23 (0.12)	4.57 (0.03)
Yes	1093 (32.6)	3.56 (0.02)	4.13 (0.03)	86.40 (0.18)	4.37 (0.04)
Asset index at age 22 (tertiles) *		<0.001	<0.001	0.054	<0.001
1	1102 (32.9)	3.46 (0.02)	4.00 (0.03)	86.77 (0.18)	4.32 (0.04)
2	1119 (33.5)	3.63 (0.02)	4.19 (0.03)	86.81 (0.19)	4.48 (0.04)
3	1124 (33.6)	3.81 (0.02)	4.38 (0.03)	87.30 (0.16)	4.71 (0.04)
Current smoker at age 22*		0.972	0.999	<0.001	0.047
No	2772 (82.8)	3.62 (0.15)	4.17 (0.02)	87.22 (0.11)	4.52 (0.02)
Yes	575 (11.2)	3.69 (0.03)	4.32 (0.04)	85.73 (0.24)	4.43 (0.05)
Asthma medication at age 22*		<0.001	0.047	<0.001	<0.001
No	3108 (97.1)	3.64 (0.01)	4.19 (0.02)	87.08 (0.10)	4.52 (0.02)
Yes	92 (2.9)	3.38 (0.07)	4.03 (0.09)	84.21 (0.82)	3.91 (0.13)
Fat mass (%) at age 22 (tertiles)*		<0.001	<0.001	0.178	<0.001
1	1124 (33.7)	4.13 (0.02)	4.75 (0.03)	87.13 (0.18)	5.03 (0.04)
2	1117 (33.5)	3.57 (0.02)	4.13 (0.03)	87.04 (0.18)	4.43 (0.03)
3	1093 (32.8)	3.19 (0.02)	3.68 (0.02)	86.70 (0.16)	4.05 (0.03)
Wheezing trajectories		<0.001	0.378	<0.001	<0.001
Never/Infrequent wheeze	2366 (70.6)	3.67 (0.02)	4.20 (0.02)	87.50 (0.11)	4.61 (0.02)
Transient-early wheeze	495 (14.8)	3.56 (0.04)	4.14 (0.04)	86.35 (0.26)	4.35 (0.05)
Late-onset wheeze	332 (9.9)	3.53 (0.04)	4.17 (0.05)	85.39 (0.35)	4.22 (0.07)
Persistent wheeze	157 (4.7)	3.49 (0.06)	4.15 (0.07)	84.11 (0.62)	4.00 (0.10)

FEV₁: forced expiratory volume in the first second; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC ratio; FEF₂₅₋₇₅: forced expiratory between 25% and 75% of FVC. All information collected at 22 years follow-up, except sex, birth weight, maternal education, maternal and smoking during pregnancy. The Student's t-Test and ANOVA determined p-values. Bold values indicate p<0.05. *Missing information (maximum of 161 missing for corticoids use at age 22).

Table 2. Adjusted associations of pre and perinatal risk factors with wheezing phenotypes trajectories.

	Transient-early Wheeze OR (95% CI)	Late-onset Wheeze OR (95% CI)	Persistent Wheeze OR (95% CI)	Heterogeneity P-value⁺
Family history of allergy	1.10 (0.89; 1.36)	0.94 (0.74; 1.20)	1.50 (1.07; 2.09)	0.062
Family history of asthma	1.57 (1.27; 1.92)	1.10 (0.87; 1.40)	2.52 (1.81; 3.52)	<0.001
Maternal education (reference: 0-4 years)				
5-8	0.86 (0.68; 1.10)	0.91 (0.70; 1.19)	0.83 (0.55; 1.26)	
9-11	0.92 (0.68; 1.26)	0.89 (0.62; 1.26)	1.07 (0.64; 1.77)	
≥12	0.72 (0.47; 1.11)	0.80 (0.50; 1.28)	0.90 (0.46; 1.76)	0.963
Maternal smoking during pregnancy	1.13 (0.91; 1.41)	1.04 (0.82; 1.33)	1.26 (0.46; 1.76)	0.646
Pre-gestational BMI (reference: underweight)				
Normal	1.00 (0.70; 1.42)	0.99 (0.67; 1.48)	1.12 (0.62; 2.04)	
Overweight	0.90 (0.59; 1.35)	0.99 (0.63; 1.55)	1.17 (0.59; 2.30)	
Obese	0.88 (0.49; 1.58)	1.00 (0.53; 1.89)	0.97 (0.36; 2.63)	0.988
Number of previous pregnancies (reference: 0)				
1	1.00 (0.77; 1.30)	0.93 (0.69; 1.24)	1.07 (0.71; 1.63)	
≥2	1.03 (0.78; 1.35)	0.98 (0.73; 1.32)	0.87 (0.55; 1.38)	0.845
Maternal age at delivery (reference: <20 years))				
20-34 years	1.00 (0.74; 1.34)	1.01 (0.73; 1.40)	0.87 (0.54; 1.40)	
≥34 years	1.03 (0.67; 1.59)	1.06 (0.65; 1.71)	1.20 (0.61; 2.37)	0.852
Caesarean section	1.05 (0.84; 1.30)	1.06 (0.83; 1.35)	1.11 (0.78; 1.58)	0.960
Prematurity	1.04 (0.72; 1.54)	0.92 (0.63; 1.34)	1.06 (0.62; 1.81)	0.851
Low Birth weight	1.06 (0.84; 1.30)	1.17 (0.77; 1.77)	1.36 (0.76; 2.41)	0.733

Multinomial regression adjusted for family history of asthma and allergy, maternal education, maternal smoking exposure during pregnancy, maternal pre-gestational BMI, number of previous pregnancies, maternal age at delivery, delivery type, prematurity and birth weight. OR: odds ratio; CI: 95% confidence interval. The analysis was weighted using membership probabilities. ⁺Chi-squared test across phenotypes.

Table 3. Crude and adjusted associations of wheezing phenotypes with late asthma-related outcomes measured at age 22.

	Odds Ratio (95% CI)					
	Asthma ever		Current asthma medication		Eczema ever	
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
Never/infrequent	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Transient-early	3.16 (2.58; 3.88)	3.11 (2.49; 3.91)	2.13 (1.21; 3.73)	2.03 (1.11; 3.71)	2.29 (1.47; 3.57)	2.41 (1.51; 3.87)
P-value	<0.001	<0.001	0.009	0.021	<0.001	<0.001
Late-onset	1.63 (1.27; 2.01)	1.55 (1.18; 2.06)	1.46 (0.73; 2.95)	1.56 (0.75; 1.44)	1.59 (0.93; 2.74)	1.58 (0.88; 2.85)
P-value	<0.001	0.002	0.286	0.234	0.092	0.121
Persistent	12.79 (9.26; 17.68)	12.88 (8.91; 18.61)	10.83 (6.39; 18.34)	9.42 (5.27; 16.87)	5.79 (3.51; 9.56)	6.18 (3.59; 10.61)
P-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Adjusted for sex, maternal schooling, maternal smoking in pregnancy, birth weight, prematurity, family history of asthma and allergy. CI: 95% confidence interval. Crude and adjusted analyses were both weighted using membership probabilities.

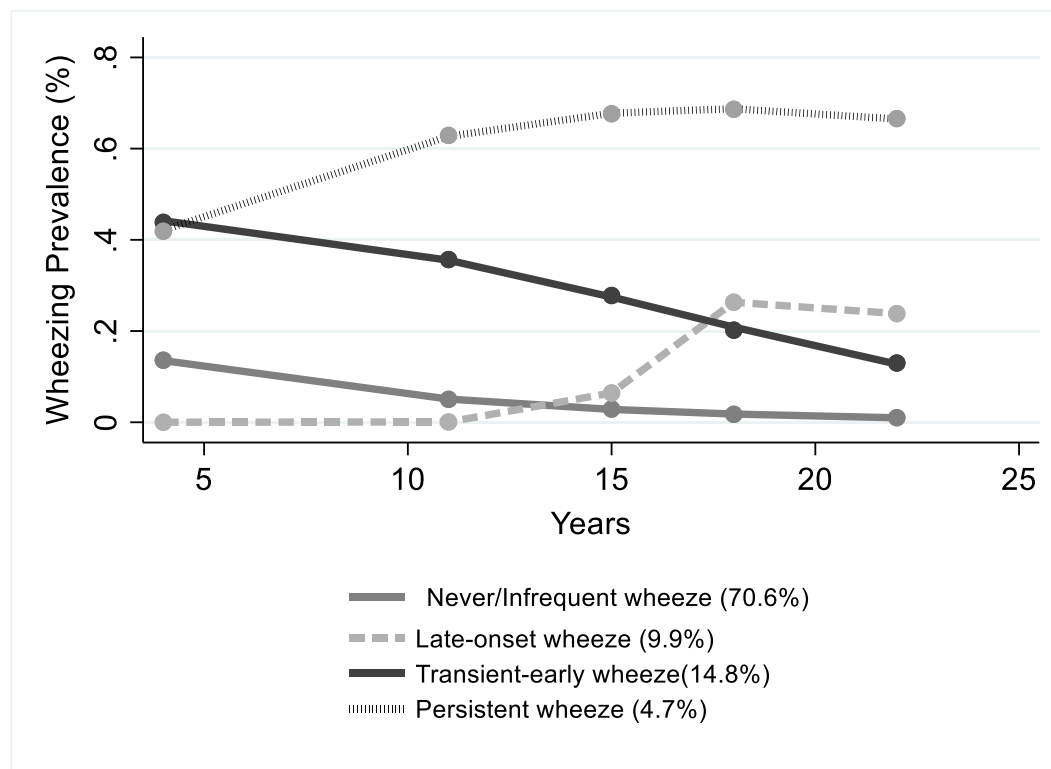


Figure 1. Wheezing phenotypes trajectories: the 1993 Pelotas birth cohort

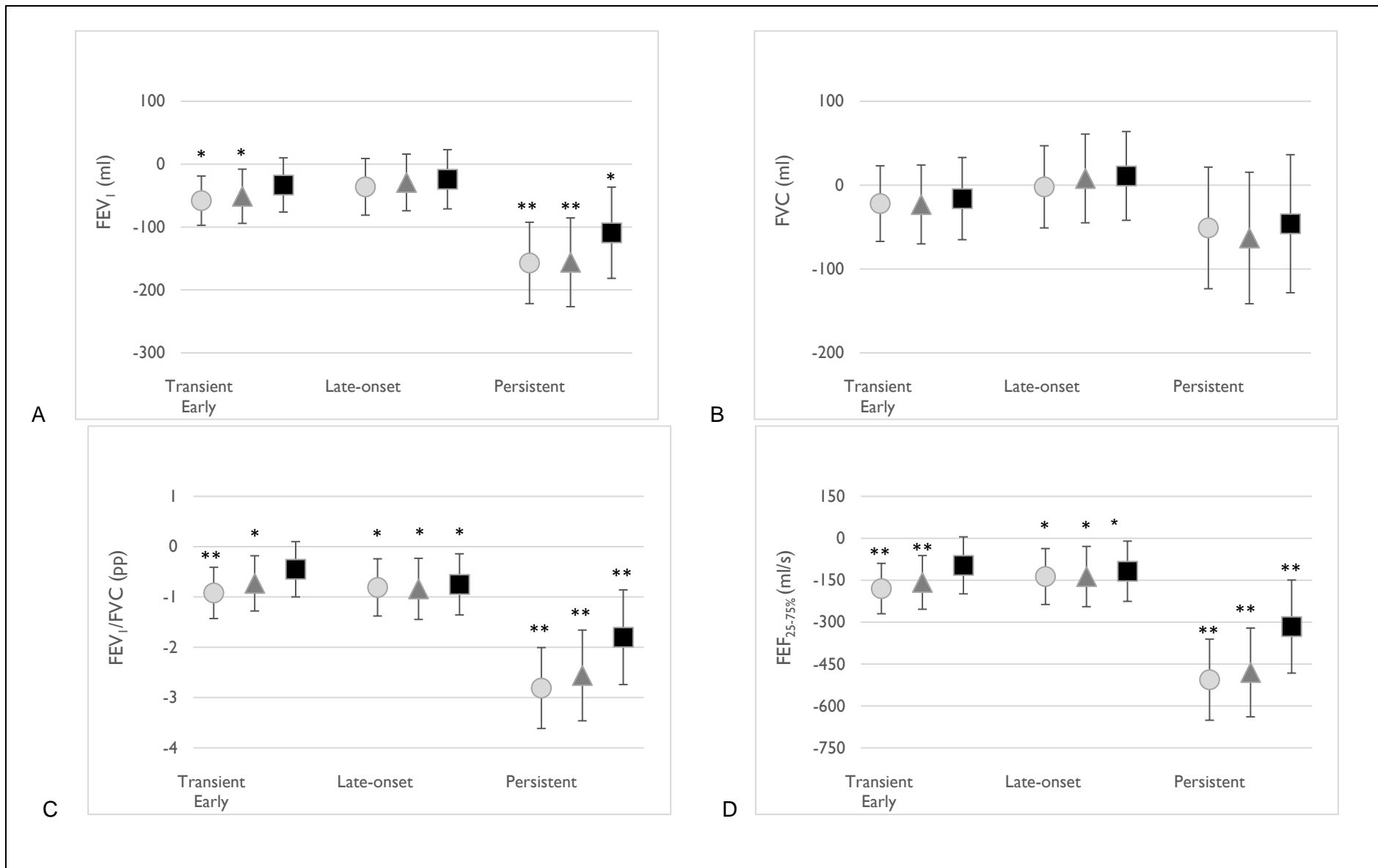


Figure 2: Mean difference in pulmonary function values measured at age 22 by wheezing phenotypes trajectories.

FEV₁: forced expiratory volume in the first second; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC ratio; FEF_{25-75%}: forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC; pp: percentage points; Circle: model 1 adjusted for sex and height; Triangle: model 2 adjusted for model 1, family history of asthma and allergy, birth weight, prematurity, maternal education, maternal smoking in pregnancy; Square: model 3 adjusted for model 2 and asthma diagnosis at age 22. Data are presented as regression coefficient (β) and its respective 95% confidence interval; Reference: never/infrequent trajectory; *p-value<0.05; **p-value<0.001.

Supplementary tables

Table S1. Model fit parameter (Bayesian information criterion-BIC) according to number of groups and trajectory shapes.

Number of groups	Trajectory shapes	BIC
3	0 2 3	-4973,73
4	1 2 2 2	-4968,97
5	0 1 0 0 0	-4986,40

Trajectory shapes of the best fit model according to a given number of groups; 1 = linear; 2 = quadratic; 3 = cubic (n=3350).

Table S2. Model fitting parameters according to wheezing trajectories

	APP	OCC	Estimated Probability	Expected Probability
1 Never/infrequent	0.79	2.38	0.706	0.611
2 Transient-early	0.60	5.84	0.148	0.188
3 Late-onset	0.56	7.37	0.100	0.142
4 Persistent	0.76	50.04	0.047	0.059

APP: Average Posterior Probability; OCC: Odds of Correct Classification.

Table S3. Characteristics of non-respondents (n = 1899) and individuals with pulmonary function data at 22 years of age (n = 3350).

	Sample without outcome data		Sample with outcome data		Two-sample test of proportions
	N ₀ /total	Per cent	N ₀ /total	Per cent	P value
Male sex	996/1898	52.5%	1607/3350	48.0%	<0.001
Lower maternal education (years)*	585/1899	30.8%	883/3345	26.4%	<0.001
Lower income (tertiles)‡	848/1852	45.8%	1378/3285	42.2%	0.004
Low birth weight (<2500 grams)	219/1884	11.6%	291/3350	8.7%	0.999
Preterm Delivery (<37 week)	215/1676	12.8%	321/2996	10.1%	0.985
Maternal smoking during pregnancy	659/1899	34.7%	1093/3350	32.6%	0.937
Family history of asthma	385/1218	31.6%	1115/3208	34.8%	0.024
Family history of allergy	405/1218	33.5%	1114/3208	34.7%	0.178
Wheezing reported at:					
4 years	93/390	23.8%	126/678	18.6%	0.979
11 years	163/1217	13.4%	434/3206	13.5%	0.450
15 years	145/1159	12.5%	379/3186	11.9%	0.709
18 years	129/961	13.4%	395/3145	12.6%	0.759
22 years	56/461	12.2%	347/3339	10.4%	0.874

*Correspondent to 4 or fewer years of completed schooling.

‡ Correspondent to the first tertile.

Table S4. Crude associations of pre and perinatal risk factors with wheezing phenotypes trajectories.

	Transient-early Wheeze OR (95% CI)	Late-onset Wheeze OR (95% CI)	Persistent Wheeze OR (95% CI)
Family history of allergy	1.14 (0.94; 1.37)	0.93 (0.75; 1.15)	1.71 (1.26; 2.30)
Family history of asthma	1.64 (1.36; 1.98)	1.12 (0.90; 1.39)	2.76 (2.04; 3.73)
Maternal education (reference: 0-4 years)			
5-8	0.85 (0.69; 1.05)	0.91 (0.72; 1.16)	0.85 (0.60; 1.21)
9-11	0.83 (0.63; 1.08)	0.85 (0.63; 1.16)	0.95 (0.62; 1.46)
≥12	0.68 (0.46; 0.98)	0.79 (0.53; 1.19)	0.81 (0.45; 1.46)
Mother's smoke exposure in pregnancy	1.17 (0.97; 1.41)	1.11 (0.90; 1.37)	1.27 (0.94; 1.72)
Pre-gestational BMI (reference: underweight)			
Normal	1.10 (0.73; 1.39)	1.00 (0.70; 1.44)	0.91 (0.55; 1.52)
Overweight	0.95 (0.66; 1.38)	1.02 (0.68; 1.54)	1.00 (0.56; 1.80)
Obese	0.93 (0.55; 1.57)	1.06 (0.60; 1.87)	0.92 (0.40; 2.12)
Number of previous pregnancies (reference: 0)			
1	1.02 (0.82; 1.29)	0.97 (0.75; 1.25)	1.19 (0.83; 1.69)
≥2	1.03 (0.84; 1.27)	1.03 (0.82; 1.30)	0.91 (0.64; 1.29)
Maternal age at delivery (reference: <20 years)			
20-34 years	0.94 (0.74; 1.19)	0.99 (0.75; 1.29)	0.91 (0.62; 1.33)
≥34 years	0.95 (0.67; 1.34)	1.03 (0.70; 1.51)	1.01 (0.58; 1.74)
Caesarean section	0.98 (0.81; 1.19)	0.99 (0.80; 1.23)	1.14 (0.84; 1.55)
Prematurity	1.08 (0.80; 1.46)	0.98 (0.70; 1.39)	1.12 (0.69; 1.81)
Low Birth weight	1.12 (0.82; 1.53)	1.16 (0.82; 1.64)	1.36 (0.84; 2.17)

OR: odds ratio; IC: 95% confidence interval. The analysis was weighted using membership probabilities.

Table S5. Mean annual change of pulmonary function by wheezing trajectories.

	Transient-early		Late-onset		Persistent	
	Model 1	Model 2	Model 1	Model 2	Model 1	Model 2
	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
FEV₁ (ml)	-2 (-45; 40)	-4 (-54; 46)	8 (-40; 56)	11 (-43; 66)	-7 (-78; 64)	-13 (-99; 73)
P-value	0.918	0.880	0.749	0.683	0.850	0.774
FVC (ml/)	1 (-42; 45)	0.3 (-50; 51)	4 (-44; 53)	8 (-48; 63)	-1 (-74; 70)	-7 (-95; 80)
P-value	0.949	0.990	0.873	0.780	0.966	0.869
FEV₁/FVC (pp)	-0.14 (-0.83; 0.55)	-0.17 (-0.97; 0.63)	0.02 (-0.75; 0.79)	0.01 (-0.87; 0.89)	-0.16 (-1.30; 0.99)	-0.19 (-1.57; 1.20)
P-value	0.692	0.680	0.960	0.864	0.791	0.791
FEF_{25-75%} (ml/s)	19 (-65; 103)	16 (-82; 113)	6 (-88; 100)	6 (-101; 113)	18 (-122; 158)	1 (-168; 169)
P-value	0.661	0.754	0.895	0.907	0.805	0.993

FEV₁: forced expiratory volume in the first second; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC ratio; FEF_{25-75%}: forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC; PEFR: peak expiratory flow rate. β: regression coefficient; CI: 95% confidence interval; pp: percentage points. Model 1 adjusted for sex and height at age 15 years. Model 2 adjusted for sex, height at age 15 years, birth weight, prematurity, maternal schooling, mother's smoking during pregnancy, family history of asthma and allergy and asthma diagnosis at age 22 years (n=2787). All models were weighted using membership probabilities.

Artigo 3

“Smoking trajectories and pulmonary function in early adulthood in a Brazilian cohort”

Formatado para submissão ao European Respiratory Journal

Smoking trajectories and pulmonary function in early adulthood in a Brazilian cohort

Priscila Weber^{a*}, Ana Maria Baptista Menezes^a, Helen Gonçalves^a, Paula Duarte de Oliveira^a, Andrea Wendt^a, Fernando C. Wehrmeister^a

^aPostgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

*Corresponding author. Postgraduate Program in Epidemiology. Marechal Deodoro St., 1169, 3^o floor, Pelotas, Rio Grande do Sul, Postcode: 96020-220, Brazil, Fax: +55 53 32841300. E-mail address: prifisio07@yahoo.com.br

Short title

“Smoking trajectories and pulmonary function”

Take-home message

“Gestational smoking exposure along with smoking habit acquired later at 18 and 22 years, rather than in utero exposure alone, determine worse pulmonary function in early adulthood.”

Abstract

Background: Smoking can impact both pulmonary function's (PF) growth and decline. This study aimed to investigate smoking exposure trajectories and its association with PF in early adulthood. **Methods:** From a prospective population-based cohort study (1993 Pelotas birth cohort - Brazil), 3350 individuals with post-bronchodilator spirometry at age 22 were enrolled. Main outcomes were: forced expiratory volume in the first second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC, (FEF_{25-75%}) and FEV₁/FVC ratio. Smoking exposure data were collected at perinatal follow-up (in uterus exposure) and later at 15, 18 and 22 years of age (current exposure). A group-based trajectory model was applied to identify the smoking trajectories. **Results:** Four trajectories were identified: no exposure (NE), gestational exposure (GE), gestational and adulthood exposure (GAE) and continuous exposure (CE). After adjustment, all smoking trajectories were associated with PF reduction, but greater losses in both FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%} values were observed in the GAE trajectory (-1.66 percentage points; 95% CI: -2.28; -1.03 and -255 ml/s; 95% CI: -366; -145 respectively). Lower FEV₁ values were also related to the same trajectory (-57 ml; 95% CI: -105; -9). **Conclusion:** The exposure to maternal smoking in pregnancy influences to some extent the PF in early adulthood, although current smoking is undoubtedly determinant for its main reduction.

Key-words: Spirometry, Pulmonary function, Smoking, Group-based trajectory model

Background

Since the landmark work of Fletcher and Peto (1), insightful updates have been added to the widely accepted causal association between tobacco and lung injury, especially its association with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development risk. Explained for many years by an accelerated pulmonary function (PF) decline among smokers, COPD becomes recently also a burden among those who reach submaximal levels of PF in early adulthood. Since then, a growing body of literature is shifting their attention toward early life disadvantage factors that might be involved in impaired lung growth, being smoking exposure one of them (2-7).

Despite the significant decrease of tobacco use in the last decades in Brazil, due to effective policies in tobacco control (8), smoking at any level remains as one of the major modifiable risk factors to COPD being also markedly related to lung cancer, coronary heart disease, stroke and all-cause mortality (9-12). Over the last 27 years, a recent study showed a decrease in both prevalence and incidence of chronic respiratory diseases in Brazil. However, the authors sounded the alarm for the increasing risk of disability-adjusted life years (DALYs) attributed to COPD with smoking as the main risk factor (8).

This study aims to identify different patterns of smoking exposure trajectories and subsequent PF in early adulthood among participants of the 1993 Pelotas birth cohort, a large ongoing population-based study from Brazil with 22 years of follow-up so far. We hypothesize that those who are constantly exposed to tobacco will present lower values of PF in adulthood compared to those less exposed.

Methods

Study design and sample

The 1993 Pelotas birth cohort is a prospective study which included babies who were born and whose mothers resided in the urban area of Pelotas city - southern Brazil - in that calendar year. Of the 5249 individuals from the original cohort, 3350 were included in the present study after providing complete post-bronchodilation PF data at age 22. The details of this study cohort have been previously published (13, 14). The Ethics and Research Committee of the Faculty of Medicine of the Federal University of Pelotas (most recent follow-up under the 1.250.366 protocol) approved the study. Written informed consent was obtained from participants or their parents when they aged less than 18 years old.

Pulmonary function assessment

Spirometry was conducted at age 22 years by a portable ultrasonic spirometer (Easy One model, nDD Medical Technologies Inc., Zurich Switzerland). PF data were accurately assessed by professionally trained technicians, using standard procedures following the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) recommended guidelines (15, 16). A minimum of three and a maximum of eight manoeuvres was performed to obtain at least three acceptable curves, with a maximum difference of 150 ml between the two highest values. Tests were performed before and after administration of salbutamol 400mcg.

The outcomes of interest were: post-bronchodilator values of forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) expressed in millilitres (ml); forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC (FEF_{25-75%}) expressed in

millilitres per second (ml/s) and FEV₁/FVC ratio interpreted as percentage points (pp). PF data from 15 and 18 years were also used in supplementary analyses being both measured by the same procedures over the same standardised criteria.

Smoking exposure

At the perinatal follow-up, the assessment of maternal smoking during gestational period was collected retrospectively by the following question: “Did you smoke during pregnancy?”. At ages 15, 18 and 22, individuals reported their own smoking status. At age 15, current smoking was defined as ≥ 1 day of cigarette consumption in the last month, whereas in the remaining ages, smoking status was accessed by the question “Do you smoke?” (at least one cigarette per week in the last month).

Statistical analysis

To determine the smoking exposure trajectories over time, a group-based trajectory model (GBTM) approach was applied (17, 18). Information on smoking status during the gestational period and at 15, 18 and 22 years were used in the trajectory modelling. Due to binary data (exposed vs. non-exposed), we used the logit-based (LOGIT) model in the TRAJ set of commands in STATA® software. After testing different numbers of groups (3, 4 and 5 groups) with different polynomial functions (1 = linear; 2 = quadratic; 3 = cubic), we selected the best model according to the Bayesian Information Criteria (BIC) and reasonable judgment of other fitting parameters recommended by Nagin (18): (a) an average posterior probability of assignment above 0.70; (b) an odds of correct classification above 5.0 for all groups and (c) correspondence between estimated and expected group probabilities – the mismatch between both must be zero for a perfectly fitting model (supplementary table S1).

Multivariable linear regression models were used to verify the association between smoking trajectories and PF at age 22. The effect of the number of cigarettes smoked daily the last month on PF outcomes was also analysed by a generalized estimation equation, using data from the assessments at 15, 18 and 22 years of age. The changes in PF outcomes should be interpreted based on each increase of 10 or more cigarette smoked daily. Multivariate linear regression was applied as a supplementary analysis to verify the mean annual change in post-bronchodilator PF (15, 18 and 22 years) for each individual according to smoking exposure trajectories,

Covariates used for adjusting means of the outcome were: sex, height (cm), prematurity (gestational age <27 weeks), low birth weight (<2500 grams), maternal schooling (years of complete schooling), family income (minimum wages per month in Brazilian currency - a minimum wage equivalent to approximately 84 US dollars) and partner's smoking during pregnancy collected at the perinatal follow-up. All analyses were performed using the STATA® software (StataCorp LP, College Station, United States), version 16.0. A significance level of 5% was considered for all tests.

Results

A total of 3350 individuals from the original cohort who had post-bronchodilator PF measures by the age of 22 years consisted of the final sample. Compared with those not included in the present analysis (n=1889), these individuals were more likely to be women and showed lower maternal education and lower family income (supplementary table S2). However, individuals did not differ in terms of smoking exposure.

Table 1 shows the sample distribution and mean values of PF parameters at age 22 according to socio-demographic characteristics collected in the perinatal assessment

and smoking exposure. Approximately half of the study sample were women (52%), 42% were born in families belonging to the lowest tertile of income at birth and most of them (73.6%) had mothers with low education levels (<9 years). At baseline, the prevalence of low birth weight and prematurity among individuals were 8.7% and 10.7% respectively. Around 32.6% of the sample were exposed to gestational smoking, however, the prevalence of non-smokers at the remaining follow-ups were more than 80%. Lower values of FEV₁, FVC and FEF_{25-75%} were observed in women and those born prematurely, with low birth weight, belonging to lower-income families and who had lower educated mothers. Those who were exposed to tobacco during the gestational period presented lower mean values for all PF parameters. Those who reported being smokers were more obstructed (lower FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%} values) compared to non-smokers.

The estimated smoking exposure trajectories are shown in Figure 1. The best-fitted model presented four trajectories: (1) no exposure (NE); (2) gestational exposure (GE): characterised by the highest smoking prevalence at baseline (around a 100%) and no exposure in adolescence and adulthood; (3) gestational and adulthood exposure (GAE): represented by smoking exposure in gestational period followed by the highest smoking exposure prevalence in adulthood (around 90%) with no exposure in adolescence; (4) continuous exposure (CE): characterized by a persistent and relatively high smoking prevalence at all time points observed, which slightly increases from 60% at baseline to around 75% at age 15 and almost 80% by the ages of 18 and 22 years.

Smoking trajectory groups were associated with lower PF at age 22 (Figure 2). Broadly, those in the GAE and CE trajectories showed a greater PF reduction compared to the NE group (reference), which was confirmed by both FEV₁/FVC ratio (-1.59 pp, 95% CI: -2.17; -1.02 for GAE trajectory and -2.03 pp, 95% CI: -3.05; -1.01 for CE trajectory) and FEF_{25-75%} values (-233 ml/s, 95% CI: -335; -132 for GAE trajectory and -

248 ml/s, 95% CI: -428; -68 for CE trajectory). After adjustment, the GAE trajectory was related to a reduction in both FEV₁/FVC ratio (-1.6 pp; 95% CI: -2.28; -1.03) and FEF_{25-75%} values (-255 ml/s; 95% CI: -366; -145) whereas the CE trajectory remained significantly related to lower values of FEV₁/FVC ratio only (-1.49 pp; 95% CI: -2.62; -0.35). Lower FEV₁ values were also associated to the GAE trajectory (-57 ml; 95% CI: -105; -9). The GE trajectory was also associated with lower values of both FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%}. However, a smaller PF reduction was observed in this case compared to the one reported by those who had also been exposed in adulthood (-0.94 pp, 95% CI: -1.45; -0.43 of FEV₁/FVC ratio and -99 ml/s of FEF_{25-75%}; 95% CI: -190; -9).

The number of cigarettes smoked daily between ages 15, 18 and 22 years was also associated with PF decrease (Table 2). Each ten or more cigarettes smoked daily decreased the FEV₁/FVC ratio by 0.33 pp (95% CI: -0.60; -0.07) and the FEF_{25-75%} by 37 ml/s (95% CI: -75; 2). When compared to the non-exposed group, all smoking trajectories presented annual losses of FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%} between ages 15, 18 and 22 years, although statistical significance was not attained (supplementary table S3).

Discussion

We are unaware of other studies that had also addressed smoking trajectories concomitant with the lung's growth phase and its subsequent effect on PF in early adulthood. Using 22 years of follow-up information, we were able to estimate PF within each smoking exposure trajectory. Four trajectories were identified and characterised by different periods and probabilities of exposure throughout the years of follow-up: (1) zero probability of exposure, which represented the reference group; (2) higher probability of exposure during the gestational period only (GE); (3) higher probability of exposure at

gestational period and adulthood only (GAE); (4) higher probability of exposure in all follow-ups (CE).

The results presented here suggest that PF was lower among individuals exposed to maternal smoking during pregnancy who also reported themselves as current smokers at ages 18 and 22 years (GAE trajectory). Those who followed this trajectory were the only one to present lower FEV₁ values compared to the non-exposed group. Recent findings from the Tasmanian Longitudinal Health Study Cohort (TAHS) showed that an interaction between maternal smoking post-birth and personal smoking enhances the risk of following submaximal FEV₁ trajectories until adulthood (7). Similarly, data from the Manchester Asthma Allergy Study Cohort (MASS) and Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) revealed that lifelong smoking exposure was also related to lower FEV₁ growth (19).

All trajectories were related to a reduction in both FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%} values. However, greater PF losses were observed in the GAE and CE trajectories, suggesting that although the effects of gestational smoking exposure on PF might be traced into adulthood, being a smoker at and beyond adolescence is the key to determine its loss in early adulthood.

Most studies have investigated the effect of either gestational smoking exposure or personal smoking alone on PF growth, but not both. In utero exposure to tobacco (20) or adolescent smoking alone (21) was previously related to reduced FEF_{25-75%} and FEV₁/FVC ratio among adolescents. A reduction in FEF_{25-75%} of -262 ml/s in men aged 21 years had also been associated with in utero tobacco exposure, even after adjusting for birth weight (22). Using path analysis, the Isle of Wight (IOW) cohort found that in utero exposure to maternal smoking was associated directly with a reduction in FEF_{25-75%} and FEV₁/FVC ratio at 18 years (23). Later, assessing individual's PF from age 10 to 26

years, the same cohort demonstrated signs of airflow limitation in current smokers at age 26 (lower FEF₂₅₋₇₅ and FEV₁/FVC ratio) compared to non-smokers, with the differences persisting after bronchodilation. No difference was observed for FEV₁ though. Smokers also presented a significantly FEF_{25-75%} decline between ages 18 and 26 years (24).

Our findings can be better related to those reported by one study conducted with data from the BAMSE birth cohort (Barn/child, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology) (25). Although PF was measured at 16 years instead of adulthood and smoking exposure was not been addressed as trajectory patterns, the authors also related the combines effects of maternal gestational smoking and adolescent active smoking to PF loss. Exposure to maternal smoking alone resulted in a reduced FEV₁/FVC ratio of -1.1% (95% CI -2.0; -0.2%), and teenage smoking was associated with a significantly lower FEV₁/FVC ratio of -0.9% (95% CI -1.8; -0.1%) compared to the non-exposed participants. However, those who were exposed in utero and had also smoked at age 16 presented a reduced FEV₁/FVC ratio of -2.5% (95% CI -4.3; -0.7).

Previous studies reported FEF_{25-75%} as highly sensitive to predict small airway disease which is affected early in smoke-related lung injuries like COPD (24, 26). Our results also demonstrated that FEF_{25-75%} and FEV₁/FVC ratio were more sensitive than other parameters like FEV₁ in detecting PF impairment in young adults exposed to tobacco. These findings suggest that a silent beginning of lung damage may be developing in these very early exposed individuals even before the appearance of any clinical evidence and also among those who do not meet the standard threshold of PF impairment that define COPD (such as FEV₁/FVC<70% of the lower limit of normal) (27). Results from the COPDGene study revealed accelerated FEV₁ decline in COPD, for instance, was preceded by evident signs of radiographically small airways abnormalities at earlier ages, even among individuals without classically defined airflow obstruction (28). This is

particularly relevant as the at-risk population shifts younger whereas most COPD studies target individuals with mean ages older than 60 years (29). To effectively reduce COPD burden related to tobacco exposure, we strongly believe that strategies to promote lung health should include reducing maternal smoking and especially encouraging avoidance of personal smoking (30).

Recent findings revealed that smoking duration alone (years of exposure) was more strongly associated with reduced FEV₁/FVC ratio than cigarettes smoked per day and the composite index of pack/years (31). Conversely, a dose-response relationship between the number of cigarettes smoked and PF was observed in 10,060 boys and girls aged 10 to 18 years. When compared to never smokers, those belonging to the light (1/2 to 4 cigarettes per day) medium (5 to 14 cigarettes per day) and heavy (15 or more cigarettes per day) subgroups of smokers presented decreased values of both FEV₁/FVC ratio and FEF_{25-75%} (21). In our study, the FEV₁/FVC ratio was decreased by 0.33 pp (95% CI: -0.60; -0.07) if ten or more cigarettes were smoked daily, which quantitatively relates smoking burden to PF reduction at early adult age. However, these results do not implicate smoking less than ten cigarettes daily as a safe threshold of exposure, therefore, any amount of cigarette consumption must be avoided.

Strengths of the present study include the possibility to conduct spirometry at the peak of lung development, a crucial period to track individuals who are at risk of developing many disadvantage health outcomes related to poor PF (32). The follow-up from birth to young adult age with high participation rates and the use of standardized spirometry tests and questionnaires are additional strengths. A major limitation of our study relies on the self-reporting of tobacco exposure at all follow-ups, especially regarding gestational smoking recall in the perinatal visit, which may have led to information bias with an underestimate occurrence. Self-reported smoking status during

pregnancy underestimated the true prevalence of smoker mothers in a previous study (33). Such a misclassification could reduce the magnitude of the association between smoking patterns and PF. Additionally, the absence of genetic information and PF assessment in childhood in our cohort can also be a potential limitation of the study as they can interfere with PF outcomes measured later in young adult age and beyond.

Conclusion

Gestational smoke exposure and later acquired smoking habit may compromise intrauterine lung development and its subsequent growth from childhood to adulthood leading to reduced maximum attained PF. When the GE and GAE trajectories were compared to the non-exposed group, those exposed to tobacco at both gestational and adulthood periods presented a more pronounced PF reduction. Although exposure to maternal smoking in pregnancy also appears to negatively affect the development of the airways, current smoking is undoubtedly determinant for PF deficits in early adulthood. To guarantee that more individuals reach PF peak values, smoking cessation policies must be encouraged in all lung growth stages.

Funding

This study was financed in part by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel – Brazil (CAPES). This article is based on data from the study “Pelotas Birth Cohort, 1993” conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology of the Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1993 birth cohort study. The European Union, National Support Program for Centres of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council for Scientific and Technological Development (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study. The 22-year follow-up was supported by the Science and Technology Department / Brazilian Ministry of Health.

REFERENCES

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8.
2. Lange P, Celli B, Agusti A, *et al*. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-22.
3. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2015;385(9971):899-909.
4. Martinez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2016;375(9):871-8.
5. Marott JL, Ingebrigtsen TS, Çolak Y, *et al*. Lung Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Predictors of Exacerbations and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:210-2018.
6. Berry CE, Billheimer D, Jenkins IC, *et al*. A Distinct Low Lung Function Trajectory from Childhood to the Fourth Decade of Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):607-12.
7. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, *et al*. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. 2018;6:535-544.
8. Leal LF, Cousin E, Bidinotto AB, *et al*. Epidemiology and burden of chronic respiratory diseases in Brazil from 1990 to 2017: analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:E200031.
9. Oelsner EC, Balte PP, Bhatt SP, *et al*. Lung function decline in former smokers and low-intensity current smokers: a secondary data analysis of the NHLBI Pooled Cohorts Study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):34-44.
10. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, *et al*. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:j5855.
11. Inoue-Choi M, Hartge P, Liao LM, *et al*. Association between long-term low-intensity cigarette smoking and incidence of smoking-related cancer in the national institutes of health-AARP cohort. *Int JCancer*. 2018;142(2):271-80.
12. Inoue-Choi M, Liao LM, Reyes-Guzman C, *et al*. Association of long-term, low-intensity smoking with all-cause and cause-specific mortality in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):87-95.
13. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MC, *et al*. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol*. 2017; 47: 1389–1390.
14. Gonçalves H, Assunção MC, Wehrmeister FC, *et al* Cohort profile update: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol*. 2014;43(4):1082-8.
15. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, *et al*. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al*. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
17. Jones BL, Nagin DS. A note on a Stata plugin for estimating group-based trajectory models. *Sociol Methods Res*. 2013;42(4):608-13.
18. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Ann Rev Clin Psychol*. 2010;6:109-38.

19. Belgrave DCM, Granell R, Turner SW, *et al.* Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):526–534.
20. Hollams EM, De Klerk NH, Holt PG, *et al.* Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(4):401-7.
21. Gold DR, Wang X, Wypij D, *et al.* Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med.* 1996;335(13):931-7.
22. Hayatbakhsh MR, Sadasivam S, Mamun AA, *et al.* Maternal smoking during and after pregnancy and lung function in early adulthood: a prospective study. *Thorax.* 2009;64(9):810-4.
23. Balte P, Karmaus W, Roberts G, *et al.* Relationship between birth weight, maternal smoking during pregnancy and childhood and adolescent lung function: a path analysis. *Respir Med.* 2016;121:13-20.
24. Arshad SH, Hodgekiss C, Holloway JW, *et al.* Association of asthma and smoking with lung function impairment in adolescence and early adulthood: the Isle of Wight Birth Cohort Study. *Eur Respir J.* 2020;55(3).
25. Thacher JD, Schultz ES, Hallberg J, *et al.* Tobacco smoke exposure in early life and adolescence in relation to lung function. *Eur Respir J.* 2018;51(6):1702111.
26. Polverino F, Soriano JB. Small airways and early origins of COPD: pathobiological and epidemiological considerations. *Eur Respir J;* 55:1902457.
27. Reyfman PA, Washko GR, Dransfield MT, *et al.* Defining impaired respiratory health. A paradigm shift for pulmonary medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):440-6.
28. Bhatt SP, Soler X, Wang X, *et al.* Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(2):178-84.
29. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet.* 2015;385(9979):1778-88.
30. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, *et al.* At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(12):1540-51.
31. Bhatt SP, Kim Y-i, Harrington KF, *et al.* Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax.* 2018;73(5):414-21.
32. Agustí A, Noell G, Brugada J, *et al.* Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(12):935-45.
33. Shipton D, Tappin DM, Vadiveloo T, *et al.* Reliability of self reported smoking status by pregnant women for estimating smoking prevalence: a retrospective, cross sectional study. *BMJ.* 2009;339:b4347.

Table 1: Description of the sample with pulmonary function data at age 22 according to socio-demographic characteristics collected in the perinatal follow-up and smoking exposure (n = 3350).

	N (%)	FEV ₁ (L) Mean (SE)	FVC (L) Mean (SE)	FEV ₁ /FVC (%) Mean (SE)	FEF _{25-75%} (L/s) Mean (SE)
Sex		<0.001	<0.001	1.000	<0.001
Male	1607 (48.0)	4.24 (0.02)	4.92 (0.02)	86.26 (0.14)	5.12 (0.03)
Female	1743 (52.0)	3.01 (0.01)	3.52 (0.01)	87.61 (0.13)	3.94 (0.02)
Family income (tertiles) *		<0.001	<0.001	0.359	0.011
1	1378 (42.0)	3.58 (0.02)	4.13 (0.02)	86.92 (0.16)	4.47 (0.03)
2	974 (29.6)	3.61 (0.02)	4.17 (0.03)	86.79 (0.18)	4.46 (0.04)
3	933 (28.4)	3.74 (0.03)	4.30 (0.03)	87.16 (0.18)	4.60 (0.04)
Birth Weight (grams)		<0.001	<0.001	0.473	<0.001
<2500	3059 (91.3)	3.30 (0.04)	3.81 (0.05)	86.94 (0.35)	4.15 (0.06)
≥2500	291 (8.7)	3.67 (0.01)	4.23 (0.17)	86.96 (0.10)	4.54 (0.02)
Prematurity		<0.001	0.003	0.119	0.006
No	2675 (89.23)	3.66 (0.02)	4.22 (0.02)	87.0 (0.11)	4.53 (0.02)
Yes	321 (10.7)	3.51 (0.04)	4.07 (0.05)	86.6 (0.36)	4.36 (0.06)
Maternal education (years)*		<0.001	<0.001	0.857	0.002
0-4	883 (26.4)	3.49 (0.03)	4.03 (0.03)	86.89 (0.20)	4.37 (0.04)
5-8	1578 (47.2)	3.64 (0.02)	4.20 (0.23)	86.95 (0.15)	4.53 (0.03)
9-11	612 (18.3)	3.77 (0.03)	4.35 (0.04)	86.97 (0.22)	4.61 (0.05)
≥12	272 (8.1)	3.78 (0.05)	4.35 (0.06)	87.24 (0.36)	4.61 (0.07)
Smoking exposure in uterus		<0.001	0.004	0.001	<0.001
No	2257 (67.4)	3.67 (0.02)	4.22 (0.02)	87.23 (0.12)	4.57 (0.03)
Yes	1093 (32.6)	3.56 (0.02)	4.13 (0.03)	86.40 (0.18)	4.37 (0.04)
Smoking exposure at age 15		<0.001	0.010	0.002	<0.001
No	2981 (94.5)	3.64 (0.01)	4.20 (0.02)	87.03 (0.10)	4.52 (0.02)
Yes	173 (5.5)	3.44 (0.05)	4.03 (0.06)	85.77 (0.40)	4.14 (0.08)
Smoking exposure at age 18		0.426	0.873	<0.001	0.005
No	2727 (86.7)	3.64 (0.15)	4.19 (0.02)	87.14 (0.11)	4.53 (0.02)
Yes	418 (13.3)	3.63 (0.04)	4.25 (0.05)	85.75 (0.28)	4.38 (0.06)
Smoking exposure at age 22		0.973	0.998	<0.001	0.048
No	2772 (82.8)	3.63 (0.02)	4.17 (0.02)	87.22 (0.11)	4.52 (0.02)
Yes	575 (17.2)	3.69 (0.03)	4.32 (0.04)	85.73 (0.24)	4.43 (0.05)

FEV₁: forced expiratory volume in the first second; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC ratio; FEF_{25-75%}: forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC, SE: standard error. All information collected at perinatal follow-up except smoking status at ages 15, 18 and 22 years which were collected at the respective ages. The Student's t-Test and ANOVA determined p-values. Bold values indicate p<0.05. *Missing information (maximum of 354 missing for prematurity).

Table 2. Association of the number of cigarettes smoked daily and pulmonary function between ages 15, 18 and 22 years.

	β (95% CI)	P-value
FEV ₁ (ml)	2 (-14; 18)	0.25
FVC (ml)	17 (0.7; 34)	0.04
FEV ₁ /FVC (pp)	-0.33 (-0.60; -0.07)	0.01
FEF ₂₅₋₇₅ (ml/s)	-37 (-75; 2)	0.06

FEV₁: forced expiratory volume in the first second; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC ratio; FEF_{25-75%}: forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC; β: regression coefficient; CI: 95% confidence interval; pp: percentage points. Model adjusted for sex, height, family income, prematurity, low birth weight and maternal schooling. Note: the changes in outcomes are relative to an increase of ten or more cigarettes smoked per day.

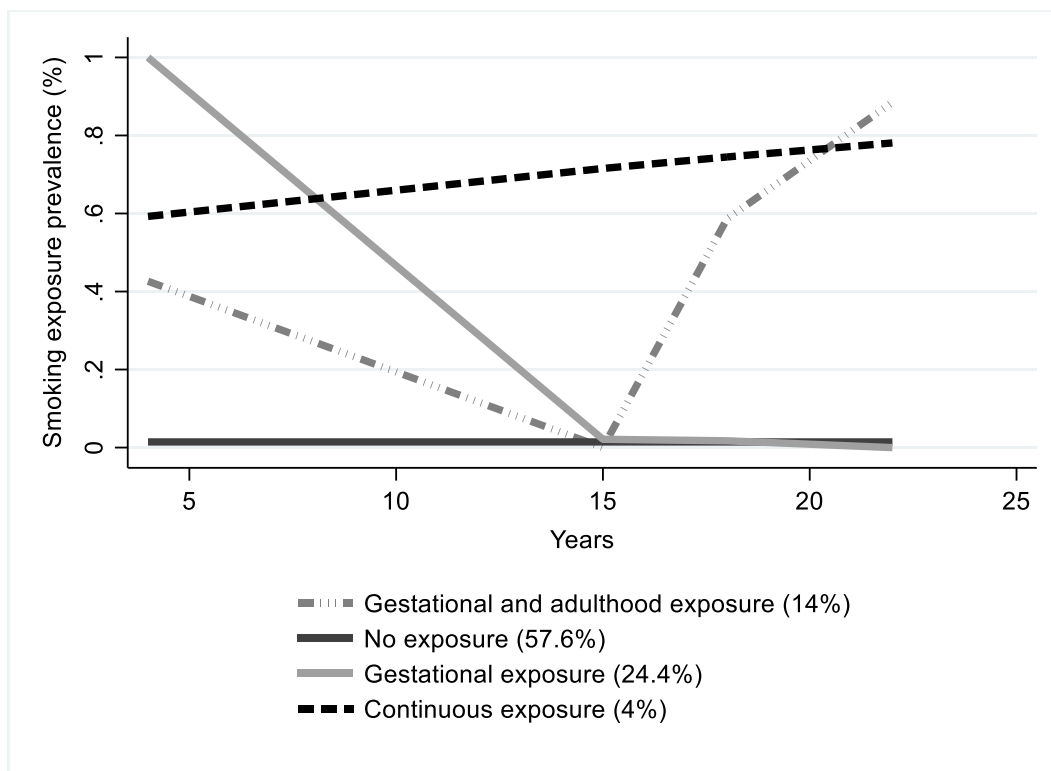


Figure 1. Smoking exposure trajectories: the 1993 Pelotas birth cohort.

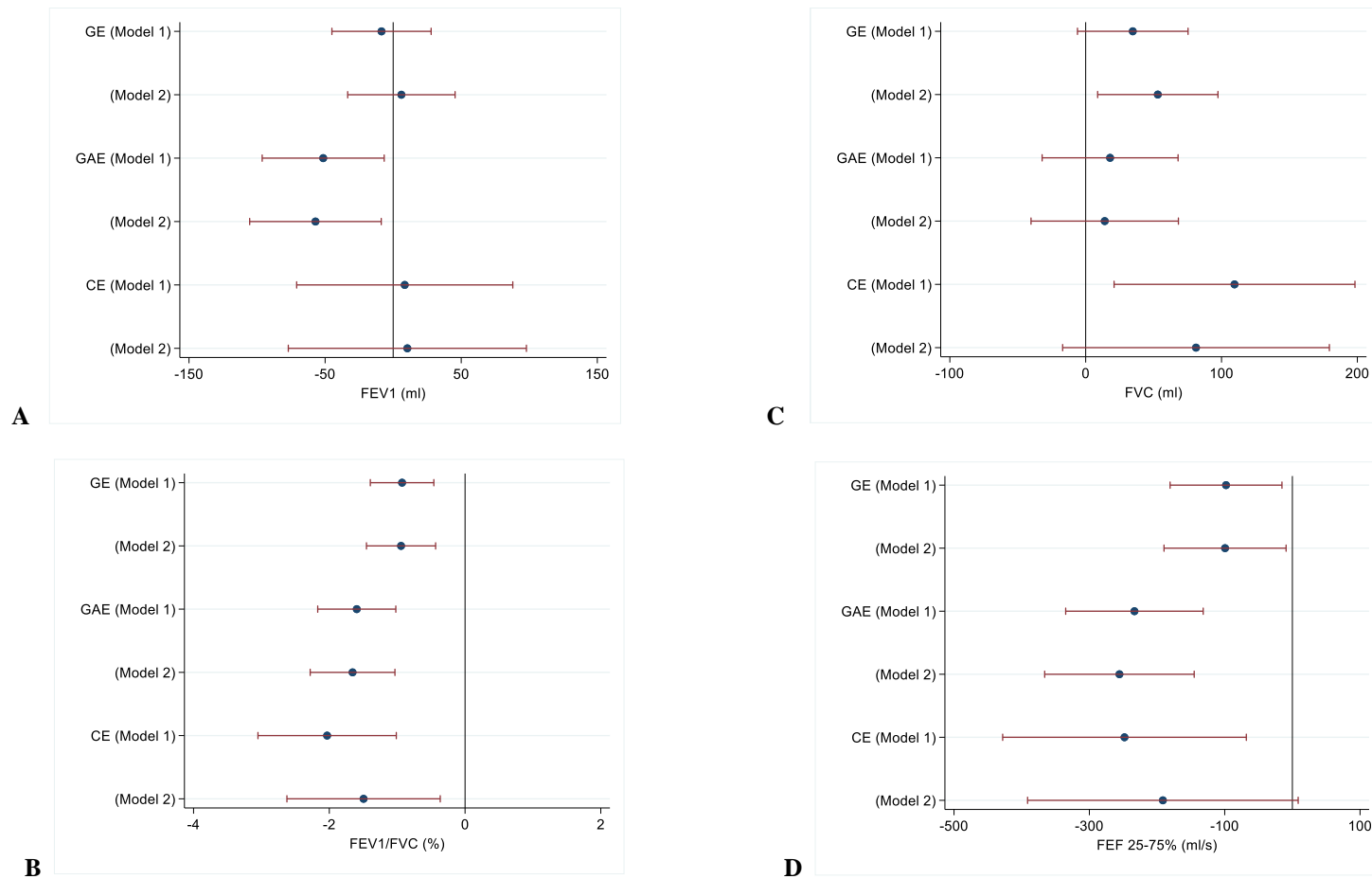


Figure 2. Mean differences in pulmonary function values measured at age 22 by smoking exposure trajectories.

Abbreviations: FEV₁: forced expiratory volume in the first second; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC ratio; FEF_{25-75%}: forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC; GE: gestational exposure; GAE: gestational and adulthood exposure; CE: continuous exposure. Results expressed by regression coefficient (β) and its respective 95% confidence interval, with no exposure being the reference group. Model 1 adjusted for sex and height. Model 2 adjusted for sex, height, low birth weight, prematurity, family income, maternal schooling and partner's smoking during pregnancy.

Supplementary Tables

Table S1. Model fit parameters according to smoking exposure trajectories

	APP	OCC	Estimated Probability	Expected Probability
1 NE trajectory	0.98	35.08	0.576	0.582
2 GE trajectory	0.92	42.14	0.244	0.226
3 GAE trajectory	0.83	31.45	0.140	0.132
4 CE trajectory	0.98	72.34	0.040	0.060

NE: non-exposed; GE: gestational exposure; GAE: gestational and adulthood exposure; CE: continuous exposure; APP: Average Posterior Probability; OCC: Odds of Correct Classification.

Table S2. Characteristics of non-respondents (n = 1899) and individuals with pulmonary function data at 22 years of age (n = 3350): the 1993 Pelotas birth cohort, Brazil.

	Sample without outcome data		Sample with outcome data		Two-sample test of proportions
	No. /total	Per cent	No. /total	Per cent	P-value
Male sex	996/1898	52.5%	1607/3350	48.0%	<0.001
Lower maternal education (years)*	585/1899	30.8%	883/3345	26.4%	<0.001
Lower income (tertiles)‡	848/1852	45.8%	1378/3285	42.2%	0.004
Low birth weight (<2500 grams)	219/1884	11.6%	291/3350	8.7%	0.999
Preterm Delivery (<37 week)	215/1676	12.8%	321/2996	10.1%	0.985
Maternal smoking during pregnancy	659/1899	34.7%	1093/3350	32.6%	0.937
Smoking at age 15	222/1072	20.7%	574/3168	18.12%	0.969
Smoking at age 18	163/960	17.0%	418/3145	13.3%	0.997
Smoking at age 22	63/458	13.8%	575/3347	17.2%	0.967

*Correspondent to 4 or fewer years of completed schooling.

‡ Correspondent to the first tertile.

Table S3. Mean pulmonary function annual change according to smoking exposure trajectories.

	Gestational exposure	Gestational and adulthood exposure	Continuous exposure
	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
FEV₁ (ml)	1 (-41; 47)	-8 (-65; 49)	7 (-97; 111)
P-value	0.990	0.784	0.890
FVC (ml)	9 (-38; 56)	5 (-53; 62)	6 (-100; 112)
P-value	0.702	0.873	0.916
FEV₁/FVC (pp)	-0.24 (-0.98; 0.51)	-0.37 (-1.28; 0.55)	-0.31 (-1.71; 1.65)
P-value	0.534	0.434	0.971
FEF₂₅₋₇₅ (ml/s)	-7 (-98; 83)	-5 (-117; 106)	-22 (-183; 227)
P-value	0.874	0.926	0.831
PEFR (ml/s)	-23 (-178; 131)	-37 (-227; 153)	-135 (-485; 214)
P-value	0.766	0.702	0.448

FEV₁: forced expiratory volume in the first second; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC ratio; FEF_{25-75%}: forced expiratory between 25% and 75% of FVC; PEFR: peak expiratory flow rate; β : regression coefficient; CI: 95% confidence interval, pp: percentage points. Model adjusted for sex, height at age 15 years, low birth weight, prematurity, family income, maternal schooling and partner's smoking during pregnancy. Reference: Non-exposed.

“Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento de trajetórias desfavoráveis de função pulmonar da adolescência até a idade adulta, muitos dos quais podem ser modificados se agirmos de forma preventiva”.

A nossa capacidade de respirar de forma efetiva pode ser determinada pela exposição a diversos fatores desde o nascimento até a idade adulta. Ou seja, a função que nossos pulmões desempenham, à medida que eles se desenvolvem, pode seguir trajetórias mais ou menos favoráveis, dependendo das condições socioeconômicas, hereditárias, de saúde, doença e de hábitos adquiridos ao longo do tempo. O comprometimento das vias aéreas, como o chiado no peito (sibilo), e a exposição ao fumo, por exemplo, correspondem a alguns dos fatores de risco que reduzem a função dos pulmões numa idade em que esses deveriam atingir seu desempenho máximo.

Nesse ponto, é importante salientar que os indivíduos que não atingem esses valores ideais na idade adulta jovem, têm risco aumentado para desenvolver diversas comorbidades crônicas, como doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes. Assim, uma função pulmonar baixa se apresenta como um importante marcador de mortalidade prematura nos dias atuais, sendo considerada, portanto, questão importante de saúde pública.

Priscila Weber, sob orientação de Fernando C. Wehrmeister e Paula Duarte de Oliveira, do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas e em colaboração com pesquisadores internacionais e da instituição, desenvolveu um estudo sobre os determinantes que influenciam diferentes trajetórias de função pulmonar. Esse estudo procurou esclarecer ainda como o comportamento de alguns fatores de risco ao longo dos anos resultam na redução dos volumes e capacidades pulmonares na idade adulta. Com dados da coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas, estudo que vem acompanhando os pelotenses nascidos no referido ano, os pesquisadores avaliaram a função pulmonar dos participantes aos 15, 18 e 22 anos de idade. Além disso, desde o nascimento até a idade adulta, foram coletadas diversas informações sobre saúde, hábitos e condições de vida desses indivíduos.

Assim, tornou-se possível traçar as trajetórias de função pulmonar e caracterizá-las sob todos os aspectos avaliados. Os pesquisadores concluíram que os indivíduos que pertenciam às trajetórias mais baixas de função pulmonar, apresentavam menor peso ao nascer, tinham mães com menor índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional, eram fumantes aos 18 e 22 anos, foram expostos ao

fumo materno na gestação, apresentaram frequentes hospitalizações por queixa respiratória na infância, diagnóstico de asma, alergia, sinais de chiado no peito (sibilo) e pais que também eram asmáticos. Uma trajetória de função pulmonar mais alta esteve relacionada à maior renda familiar.

Em um segundo momento, foram analisadas trajetórias de fatores de risco, como chiado no peito, sintoma respiratório importante que indica bloqueio parcial das vias aéreas, e exposição ao fumo ao longo dos anos, bem como o impacto dessas trajetórias sobre a função pulmonar dos indivíduos na idade adulta.

Foi observado que aqueles que continuamente (dos 4 aos 22 anos de idade) reportaram chiado no peito, apresentaram pior função pulmonar e maior risco de desenvolver doença asmática quando adultos. Além disso, os indivíduos cujos pais eram asmáticos e/ou alérgicos apresentaram maiores chances de seguir essa trajetória contínua de exposição.

Apesar da redução significativa do uso do tabaco nas últimas décadas no Brasil, o tabagismo permanece como um dos principais fatores de risco modificáveis para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), estando igualmente relacionado ao câncer de pulmão, doença cardíaca, acidente vascular cerebral e mortalidade por todas as causas. No estudo desenvolvido, independentemente do momento da exposição, foi observado um efeito negativo do tabagismo sobre a função pulmonar dos indivíduos. Tanto aqueles que foram expostos somente ao fumo da mãe na gestação, quanto aqueles que foram também expostos na idade adulta sofreram danos significativos à sua função pulmonar quando comparados aos indivíduos não expostos. Uma redução maior, no entanto, foi avaliada naqueles que, além da exposição intrauterina, eram fumantes aos 18 e 22 anos, o que sugere que esses indivíduos possam vir a ter mais chances de desenvolver doenças respiratórias e sistêmicas futuramente. Assim, para garantir que mais indivíduos atinjam os valores máximos de função pulmonar na idade adulta, políticas de cessação do tabagismo devem ser incentivadas em todas as fases do desenvolvimento pulmonar.

A partir dos resultados desses estudos, os pesquisadores reforçam a importância de atentar para os fatores de risco modificáveis ao longo da vida, os quais determinam que os indivíduos a eles expostos apresentem trajetórias desfavoráveis de função pulmonar da adolescência à idade adulta. Esse período é considerado fundamental no que diz respeito ao desenvolvimento e alcance da função pulmonar máxima, a qual, por sua vez, é reconhecidamente preditora de saúde e longevidade.