

**EXCESSO DE PESO AO LONGO DO CICLO VITAL,  
CONSUMO DE BEBIDAS RICAS EM AÇÚCARES DE  
ADIÇÃO, FATORES DE RISCO METABÓLICOS E  
ASMA EM ADULTOS JOVENS:  
COORTE DE NASCIMENTO DE RIBEIRÃO PRETO – SP (1978-1979)**

**SÃO LUÍS, MA  
AGOSTO – 2018**

**LUANA LOPES PADILHA**

**EXCESSO DE PESO AO LONGO DO CICLO VITAL, CONSUMO DE BEBIDAS  
RICAS EM AÇÚCARES DE ADIÇÃO, FATORES DE RISCO METABÓLICOS E  
ASMA EM ADULTOS JOVENS: COORTE DE NASCIMENTO DE RIBEIRÃO  
PRETO – SP (1978-1979)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

**Orientadora:** Profa. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro

**Coorientador:** Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva

**SÃO LUÍS, MA**

**AGOSTO – 2018**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Padilha, Luana Lopes.

Excesso de peso ao longo do ciclo vital, consumo de bebidas ricas em açúcares de adição, fatores de risco metabólicos e asma em adultos jovens: : Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto SP 1978-1979 / Luana Lopes Padilha. - 2018.

224 f.

Coorientador(a): Antônio Augusto Moura da Silva.

Orientador(a): Cecília Cláudia Costa Ribeiro.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

1. Asma. 2. Bebidas ricas em açúcares de adição. 3. Doenças Não Transmissíveis. 4. Modelagem com Equações Estruturais. 5. Sobrepeso. I. Costa Ribeiro, Cecília Cláudia. II. Moura da Silva, Antônio Augusto. III.

**EXCESSO DE PESO AO LONGO DO CICLO VITAL, CONSUMO DE BEBIDAS RICAS EM AÇÚCARES DE ADIÇÃO, FATORES DE RISCO METABÓLICOS E ASMA EM ADULTOS JOVENS: COORTE DE NASCIMENTO DE RIBEIRÃO PRETO – SP (1978-1979)**

Luana Lopes Padilha

Defesa em 17 de Agosto de 2018 pela banca examinadora constituída dos seguintes membros:

**Banca Examinadora:**

---

Profa. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro  
Orientadora  
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

---

Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva  
Coorientador  
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

---

Profa. Dra. Heloísa Bettiol  
Examinadora Externa  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - FMRP-USP

---

Prof. Dr. Elcio dos Santos Oliveira Vianna  
Examinador Externo  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - FMRP-USP

---

Profa. Dra. Ana Karina Teixeira da Cunha França  
Examinadora Interna  
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

---

Profa. Dra. Maria Teresa Seabra Soares de Britto e Alves  
Examinadora Interna  
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

*Dedico este trabalho...*

A Deus, aos meus pais, a minha orientadora e  
a todos que fizeram parte desta construção.

## AGRADECIMENTOS

Acredito que este espaço não seria suficiente para agradecer a todas aquelas pessoas que de alguma forma fizeram parte da minha caminhada acadêmica, especialmente na realização deste Doutorado. Um sonho que se tornou cada vez mais real, à medida que eu avançava nas etapas da educação formal e que fui tendo oportunidades ao longo desta trajetória acadêmica. Este Doutorado significa muito mais que um título para mim, foram anos de crescimento, amadurecimento e convivências maravilhosas que só enriqueceram esta caminhada de vida.

Agradeço primeiramente a *Deus*, meu criador e o guia de todos os meus passos, que me deu determinação, força e coragem durante estes anos de Doutorado, e especialmente, quando da realização deste trabalho.

Aos meus pais, *Laurilene Padilha* e *José Maria Padilha*, que indubitavelmente são os grandes responsáveis pelo ser humano que sou hoje, ensinando-me valores importantes e me dando apoio em tudo o que faço e que resolvo percorrer. Não mediram esforços para que eu pudesse alcançar meus planos de vida, fazendo o possível e muitas vezes o impossível para que eu pudesse estar onde estou hoje.

Ao meu namorado *Gustavo Teixeira*, pelo companheirismo, compreensão e amor demonstrados ao longo destes anos e sobretudo por compreender minhas ausências necessárias em prol da elaboração deste trabalho.

A minha estimada e querida orientadora, *Professora Cecília Cláudia*, a qual tive o privilégio de conhecer e conviver durante estes anos e pude desenvolver um enorme carinho e uma admiração especial. É uma profissional e pessoa admirável, de enorme inteligência, competência, humildade, sensibilidade e simplicidade, conduzindo brilhantemente tudo o que faz. Foi essencial na construção deste trabalho, desde a elucidação da ideia até a conclusão do trabalho. Além disso, ensinou-me valores profissionais e pessoais muito importantes que acrescentaram demais na minha vida acadêmica e pessoal. Muito obrigada, professora, por todos os ensinamentos. Espero ser um terço do que a senhora é, futuramente.

Um agradecimento especial ao professor coorientador deste trabalho, *Prof. Antônio Augusto*, cuja inteligência e conhecimento são inspiradores. A cada encontro, respostas e contribuições dadas, demonstrou sua competência e inteligência características, contribuindo sobremaneira na realização deste trabalho. É um profissional, professor e pesquisador admirável! Meus sinceros agradecimentos!

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) que acolhe a todos que aqui ingressam de maneira indescritível, proporcionando-nos oportunidades para crescimento acadêmico e profissional.

Aos professores do PPGSC pela competência, dedicação, aulas incríveis e contribuições. Em especial, à *Profa. Rosângela Fernandes*, que conduz brilhantemente as pesquisas do programa. Admiro muito sua forma de lidar, sua destreza e sensibilidade na condução deste trabalho. E as *Profas. Vanda Simões e Maria Teresa Seabra* que contribuíram de alguma forma na construção deste trabalho, seja pela convivência nas salas do PPGSC, sejam pelos diálogos, que direta ou indiretamente somaram ao trabalho.

Agradeço ainda ao professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FMRP-USP), *Prof. Marco Antônio Barbieri*, que contribuiu de maneira inestimável com este trabalho, desde a disponibilização dos dados da coorte para a realização desta pesquisa até a escrita e correção dos artigos frutos desta tese. Muito obrigada pela ajuda, professor!

Agradeço também à professora da FMRP-USP, *Profa. Heloísa Bettiol*, pela disponibilização dos dados da coorte e por suas preciosas contribuições tanto na revisão do primeiro artigo desta tese quanto na participação na banca de qualificação e defesa do trabalho.

Aos professores da FMRP-USP, *Prof. Élcio Vianna e Profa. Viviane Cunha*, meus sinceros agradecimentos pela ajuda na leitura deste trabalho, pelas contribuições dadas e pelas que ainda estão por vim.

Não poderia deixar de agradecer também ao *Prof. Fábio Henrique Sales*, meu iniciador nesse ambiente da pesquisa, naquela Iniciação Científica Júnior, no antigo CEFET-MA, em 2006... Pode-se dizer que tudo começou por ali... Naquelas primeiras viagens para congressos, nas apresentações dos Seminários de Pesquisa da FAPEMA, nos primeiros artigos publicados oriundos do projeto de pesquisa intitulado “A influência do campo magnético na germinação de vegetais”. Não poderia esquecer destes momentos e apesar de não ter seguido na área da física, os caminhos levaram-me para a saúde, mas a ciência e a pesquisa não foram deixadas. Meu muito obrigada, pois pude aprender bastante com o senhor e continuo aprendendo, pois a amizade só cresceu ao longo deste tempo.

Dando continuidade aos professores inspiradores, ao ingressar na graduação de Nutrição, encontro a *Profa. Ana Karina*, inicialmente como professora em sala de aula, posteriormente tive o privilégio de tê-la como orientadora do meu trabalho de conclusão de curso da graduação e para minha grata surpresa também na orientação da dissertação do

mestrado em Saúde Coletiva. Professora querida, nunca esquecerei dos seus ensinamentos de vida, profissionais e acadêmicos. É um exemplo de profissional, pessoa e professora! Sou muito grata por ter conhecido a senhora e poder ainda conviver e aprender continuamente a cada encontro.

À *Joelma Ximenes*, uma pessoa muito especial, a qual tive o privilégio de conhecer e conviver ao longo destes anos, compartilhando ideias e aprendendo continuamente a cada diálogo, principalmente quando da discussão dos nossos trabalhos. `

Agradeço ainda à *Fernanda Vitti*, doutoranda da FMRP-USP, a qual tive a oportunidade de conhecer e conviver durante um pequeno período, em julho de 2017. Compartilhamos ideias e somamos esforços para a construção dos nossos trabalhos que apresentam pontos em comum.

À secretária *Sônia* do PPGSC pela disponibilidade para nos ajudar sempre que solicitada. Percebemos o quanto torce por nós e faz este serviço com carinho.

Às *colegas do PPGSC*, especialmente da minha turma de Mestrado e Doutorado. Foi muito gratificante a convivência e o aprendizado ao longo destes anos com todas vocês. A cada preparação de seminário e a cada apresentação superada, os laços só cresciam.

Um agradecimento especial ainda aos amigos da vida, colegas e amigos de trabalho, pelo companheirismo e amizade, que de alguma forma contribuíram para a construção deste trabalho, em especial *Wyllyane Rayanna* e *Dayanna Gomes*, com as quais compartilho laços de amizade que vai além do ambiente acadêmico.

Agradeço também a *Luciana Cavalcante* e a *Lívia Rodrigues* pela convivência agradável e por terem me acompanhado muitas vezes, na sala da pesquisa do PPGSC quando da necessidade de realizar algumas análises. Meu muito obrigada pela amizade de vocês!

Agradeço ainda à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro dado à execução da coorte.

Por fim, mas não menos importante, aos participantes deste estudo de coorte, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

**A todos, minha eterna gratidão...**



“Mas os que confiam no Senhor, renovam suas forças, criam asas, como águias, correm e não se fatigam, podem andar que não se cansam”.

Bíblia Sagrada - Isaías 40,31

## LISTA DE FIGURAS

|  |     |
|--|-----|
| Figura 1 - Definições de símbolos utilizados em diagrama de caminhos.....  | 58  |
| Figura 2 - Fluxograma da Coorte de Nascimento 1978/79 de Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.....   | 66  |
| <b>Artigo 1</b>  |     |
| Figura 1 - Fluxograma da Coorte de Nascimento 1978/79 de Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.....   | 107 |
| Figura 2 - Modelo com equações estruturais explorando os efeitos da situação socioeconômica e do excesso de peso ao longo do ciclo vital sobre a asma do adulto. Coorte de Nascimento 1978/79 de Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil, 1978-2002/04..... | 108 |
| <b>Artigo 2</b>  |     |
| Figura 1 - Fluxograma da Coorte de Nascimento 1978/79 de Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil) .....  | 138 |
| Figura 2 - Modelo teórico da associação entre o consumo de bebidas ricas em açúcares de adição, fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma.....   | 139 |

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 1 - Características sociodemográficas, econômicas e nutricionais do pré-natal e da idade escolar. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.....  | 102 |
| Tabela 2 - Características sociodemográficas, econômicas, nutricionais e respiratórias da idade adulta. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.....   | 103 |
| Tabela 3 - Cargas fatoriais, erro padrão e p-valor das variáveis latentes finais da situação socioeconômica do pré-natal, socioeconômica atual do adulto e asma no adulto, da Modelagem com Equações Estruturais. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978-2002/04..... | 104 |
| Tabela 4 - Efeitos da situação socioeconômica e dos desfechos do excesso de peso ao longo do ciclo vital. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.....   | 105 |
| Tabela 5 - Efeitos da situação socioeconômica e dos desfechos do excesso de peso ao longo do ciclo vital sobre a variável contínua asma do adulto. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.....  | 106 |

### Artigo 2

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 1 - Características socioeconômicas e de estilo de vida de adultos jovens de Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil), segundo sexo.....  | 133 |
| Tabela 2 - Fatores de riscos metabólicos para doenças não transmissíveis e asma de adultos jovens de Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil), segundo sexo.....   | 134 |
| Tabela 3 - Tercis e quartis de consumo das bebidas ricas em açúcares de adição associados a fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em homens de Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil).....   | 136 |
| Tabela 4 - Tercis e quartis de consumo das bebidas ricas em açúcares de adição associados a fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em mulheres de Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil)..... | 137 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|            |  |
|------------|--|
| AFC        | - Análise Fatorial Confirmatória   |
| AFE        | - Análise Fatorial Exploratória  |
| APC        | - Célula Apresentadora de Antígeno   |
| BAL        | - Fluido Broncoalveolar  |
| CATI       | - Entrevistas Telefônicas Assistidas por Computador  |
| CC         | - Circunferência da Cintura  |
| CF         | - Carga convergente  |
| CP         | - Carga Padronizada  |
| CFI        | - Comparative Fit Index  |
| DAGs       | - Gráficos Acíclicos Direcionados  |
| DALYS      | - Anos de Vida Ajustados por Incapacidade  |
| DATASUS    | - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde  |
| DPOC       | - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica   |
| DRS-6      | - Departamento Regional de Saúde   |
| EAR        | - Reação Asmática de Fase Inicial  |
| ECHRS      | - European Community Respiratory Health Survey   |
| ENRICA     | - Estudo sobre Nutrição e Risco Cardiovascular da Espanha  |
| FAP        | - Fator Ativador de Plaquetas  |
| FcεR1      | - Receptor de Anticorpo Fc de Alta Afinidade   |
| FVC        | - Capacidade Vital Forçada   |
| GM-CSF     | - Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos-Macrófagos                                       |
| HBP        | - Hospital Beneficência Portuguesa   |
| HC         | - Hospital das Clínicas  |
| HCFMRP-USP | - Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo |
| HR         | - Hospital Ribeirânia  |
| HSC        | - Santa Casa de Misericórdia   |
| HSF        | - Hospital São Francisco   |
| HSL        | - Hospital São Lucas   |
| HSP        | - Hospital São Paulo   |

|                     |  |
|---------------------|--|
| Hygia               | - Sistema de Agendamento Eletrônico de Consultas                           |
| HZD                 | - Taxa de Risco  |
| IBGE                | - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                          |
| IC                  | - Intervalo de Confiança   |
| ICAM-1              | - Molécula Intracelular de Adesão-1  |
| IDHM                | - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal                               |
| IMC                 | - Índice de Massa Corporal   |
| IPAQ                | - International Physical Activity Questionnaire                            |
| ISAAC               | - Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância                      |
| ISCO                | - International Standard Classification of Occupation                      |
| KCAL                | - Quilocalorias  |
| Modindices          | - Índices de Modificação   |
| NutriCoDE           | - Grupo de Especialistas em Nutrição e Doenças Crônicas de Nutrição Global |
| OMS                 | - Organização Mundial da Saúde   |
| OR                  | - Odds Ratio   |
| PBP                 | - Proteína Básica Principal  |
| PBS                 | - Solução Salina Tamponada com Fosfato                                     |
| PCE                 | - Proteína Catiônica Eosinofílica  |
| PEA                 | - População Economicamente Ativa   |
| PGE2                | - Prostaglandina E2  |
| PIAMA               | - Dutch Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth          |
| PNS                 | - Pesquisa Nacional de Saúde   |
| POF                 | - Pesquisa de Orçamentos Familiares  |
| QFA                 | - Questionário de Frequência Alimentar                                     |
| RI                  | - Resistência Insulínica   |
| RMSEA               | - Root Mean Square Error of Approximation                                  |
| RR                  | - Risco relativo   |
| SEM                 | - Modelagem de Equações Estruturais  |
| SES atual do adulto | - Situação Socioeconômica do Adulto  |
| SES do pré-natal    | - Situação Socioeconômica do Pré-Natal                                     |
| SSBs                | - Bebidas Ricas em Açúcares de Adição                                      |
| SUS                 | - Sistema Único de Saúde   |

|               |  |
|---------------|--|
| TCLE          | - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido   |
| TGF- $\beta$  | - Fator Transformador do Crescimento Beta  |
| TLI           | - Tucker-Lewis Index   |
| TNF- $\alpha$ | - Fator de Necrose Tumoral   |
| VCAM-1        | - Molécula de Adesão da Célula Vascular-1  |
| VEF 1         | - Volume Expiratório Forçado em 1 segundo  |
| VIGITEL       | - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico |
| VR            | - Volume Residual  |
| VRE           | - Volume de Reserva Expiratório  |
| WLSMV         | - Robust Weighted Least Squares  |
| WRMR          | - Weighted Root Mean Square Residual   |

PADILHA, Luana Lopes, **Excesso de peso ao longo do ciclo vital, consumo de bebidas ricas em açúcares de adição, fatores de risco metabólicos e asma em adultos jovens: Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto – SP (1978-1979)**, 2018, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 224p.

## RESUMO

Estudos epidemiológicos vêm apresentando associações importantes envolvendo o excesso de peso, consumo de bebidas ricas em açúcares de adição (SSBs), fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma. No entanto, os mecanismos envolvidos nessas inter-relações ainda não foram completamente elucidados. Dessa forma, ferramentas epidemiológicas como a modelagem com equações estruturais (SEM) e a ponderação pelo inverso da probabilidade em modelos estruturais marginais, até então não utilizadas na literatura científica na investigação destas relações, podem auxiliar na melhor exploração destas variáveis. O capítulo 1 desta tese foi o artigo original: **“Excesso de peso ao longo do ciclo vital e sua associação com a asma do adulto: Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978/79”**, que teve como objetivo estimar a associação do excesso de peso ao longo do ciclo vital com a asma em adultos na Coorte de Nascimento, de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978/79, usando modelagem com equações estruturais. Tratou-se de um estudo de coorte prospectivo envolvendo três seguimentos da Coorte (n=2063): nascimento (*baseline*) (1978/79), idade escolar aos 9/11 anos (1987/89) e idade adulta aos 23/25 anos (2002/04). Foi proposto um modelo teórico exploratório avaliado por meio da SEM para analisar os efeitos do excesso de peso ao longo do ciclo vital sobre a asma no adulto. O desfecho asma foi uma variável latente contínua, formada por três indicadores com cargas convergentes: diagnóstico médico de asma, presença de chiado nos últimos 12 meses e medida de hiper-responsividade brônquica. Como resultados, observou-se que a obesidade parental ( $CP_{total}= 0.211$ ;  $p<0.0001$ ;  $CP_{direto}= 0.115$ ;  $p=0.007$ ) e o excesso de peso na idade escolar ( $CP_{total}= 0.565$ ;  $p<0.0001$ ;  $CP_{direto}=0.565$ ;  $p<0.0001$ ) foram as variáveis ao longo do ciclo vital associadas com o excesso de peso na vida adulta. A obesidade parental ( $CP_{direto}=0.105$ ;  $p=0.047$ ) e a magreza ao nascer ( $CP_{total}= - 0.124$ ;  $p=0.009$ ;  $CP_{direto} = -0.131$ ;  $p=0.007$ ) foram as variáveis associadas com a variável contínua asma do adulto. A maior “SES atual” protegeu tanto do excesso de peso ( $CP_{direto} = -0.171$ ;  $p=0.016$ ) quanto da variável

contínua asma na vida adulta ( $CP_{total} = -0.179$ ;  $p=0.041$ ;  $CP_{direto} = -0.182$ ;  $p=0.039$ ). O capítulo II desta tese foi o artigo original: “**Associação entre as bebidas ricas em açúcares de adição com os fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em adultos jovens: análise por modelos estruturais marginais**”, que teve como objetivo analisar a associação do consumo de SSBs com os múltiplos fatores de risco metabólicos, obesidade, hipertensão e asma em adultos jovens, usando modelos estruturais marginais. Foi um estudo transversal, envolvendo o quarto seguimento da Coorte ( $n=2063$ ). Usou-se ponderação pelo inverso da probabilidade em modelos estruturais marginais, com ajuste para indicadores de situação socioeconômica, tabagismo e prática de atividade física, para avaliar a associação dos tercís e quartis da frequência de consumo habitual de SSBs com a resistência insulínica, relação cintura-estatura, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídeos, hipertensão arterial e asma, segundo sexo. Observou-se nos homens que os maiores tercís de frequência de consumo das bebidas ricas em açúcares foram associados à maior resistência insulínica (Tercil de refrigerantes:  $RP=1.40$ , IC 95%: 1.00-1.95;  $p=0.046$ ; Quartil de refrigerantes:  $RP=1.62$ , IC 95%: 1.16-2.26;  $p=0.005$ ), à relação cintura-estatura elevada (Tercil de SSBs:  $RP=1.23$ , IC 95%: 1.05-1.43;  $p=0.009$ ) e aos níveis baixos de HDL-c (Tercil de SSBs:  $RP=1.20$ , IC 95%: 1.01-1.40;  $p=0.034$ ; Quartil de SSBs:  $RP=1.20$ , IC 95%: 1.00-1.43;  $p=0.049$ ); e os maiores tercís de consumo das bebidas foram marginalmente associados à asma (Tercil de refrigerantes:  $RP=1.48$ , IC 95%: 0.99-2.20;  $p=0.050$ ; Tercil de SSBs:  $RP=1.44$ , IC 95%: 0.97-1.12;  $p=0.067$ ). Nas mulheres, a maior frequência de consumo das bebidas ricas em açúcares foi associada somente aos níveis baixos de HDL-c (Tercil de refrigerantes:  $RP=1.22$ , IC 95%: 1.04-1.43;  $p=0.017$ ; Tercil de SSBs:  $RP=1.20$ , IC 95%: 1.02-1.39;  $p=0.019$ ; Quartil de SSBs:  $RP=1.31$ , IC 95%: 1.11-1.54,  $p=0.001$ ). Deste modo, os resultados da presente tese sinalizaram que a obesidade parental foi ponto de partida dos caminhos do excesso de peso na infância e na vida adulta, com evidente efeito transgeracional. Excesso de peso do escolar estaria ligado ao excesso de peso no adulto. A obesidade parental e a magreza ao nascer foram riscos para a variável contínua asma na vida adulta. Além disso, a exposição frequente às SSBs mostrou efeito na maior resistência insulínica, obesidade abdominal, redução de HDL-c e asma em homens; e nas mulheres, com a redução de HDL-c. Evidenciou-se assim a importância de esforços coordenados para incentivar a redução do consumo destas bebidas e do excesso de peso, de modo a prevenir sequelas metabólicas ao longo da vida.

**Palavras-chave:** Sobrepeso. Bebidas ricas em açúcares de adição. Asma. Doenças Não Transmissíveis. Modelagem com Equações Estruturais.



PADILHA, Luana Lopes, **Overweight throughout the life cycle, consumption of sugar-sweetened beverages, metabolic risk factors and asthma in young adults: Birth Cohort of Ribeirão Preto – SP (1978-1979)**, 2018, Thesis (PhD in Public Health) – Graduate Program of Public Health, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 224p.

## ABSTRACT

Epidemiological studies have been presenting relevant associations involving overweight, consumption of sugar-sweetened beverages (SSBs), metabolic risk factors for non-transmittable diseases, and asthma. However, mechanisms involved in these interrelationships have not yet been elucidated. In this way, epidemiological tools such as structural equation modeling (SEM) and the inverse-weighting of probability in marginal structural models, that insofar have not been used in scientific literature to investigate these relationships, can aid on the exploration of these variables. Chapter one of this thesis was the original article: **“Lifetime overweight and its association with adult asthma: 1978/79 Ribeirão Preto Birth Cohort, São Paulo, Brazil”**, which had the objective of estimating the association between overweight throughout the life cycle and asthma in adults from the Birth Cohort of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, 1978/79, using structural equation modeling. It was a prospective cohort study involving three segments of the Cohort ( $n = 2,603$ ): birth (baseline) (1978/79), school age at 9/11 years of age (1987/89) and adulthood at 23/25 years of age (2002/04). We proposed a exploratory theoretical model assessed through SEM to analyze the effects of overweight throughout the life cycle on asthma in adults. The asthma outcome was a continuous latent variable, formed by three indicators with converging loads: medical diagnosis of asthma, presence of wheezing in the past 12 months and measurement of bronchial hyperresponsiveness. As results, we observed that parental obesity ( $CP_{total} = 0.211$ ;  $p < 0.0001$ ;  $CP_{direct} = 0.115$ ;  $p = 0.007$ ) and overweight at school age ( $CP_{total} = 0.565$ ;  $p < 0.0001$ ;  $CP_{direct} = 0.565$ ;  $p < 0.0001$ ) were the variables throughout the life cycle associated with overweight in adult life. Parental obesity ( $CP_{direct} = 0.105$ ;  $p = 0.047$ ) and thinness at birth ( $CP_{total} = -0.124$ ;  $p = 0.009$ ;  $CP_{direct} = -0.131$ ;  $p = 0.007$ ) were the variables associated with the continuous variable of asthma in adults. The highest “current SES” protected from both overweight ( $CP_{direct} = -0.171$ ;  $p = 0.016$ ) and the continuous variable asthma ( $CP_{total} = -0.179$ ;  $p = 0.041$ ;  $CP_{direct} = -0.182$ ;  $p = 0.039$ ) in adult life. Chapter II of this thesis was the original article: **“Association between sugar-sweetened beverages with metabolic risk factors for**

**non-transmissible diseases and asthma in young adults: analysis using marginal structural models”**, which aimed to analyze the association of consumption of SSBs with multiple metabolic risk factors, obesity, hypertension and asthma in young adults, using marginal structural models. It was a cross-sectional study involving the fourth follow-up of the cohort (n = 2,063). We used inverse probability weighting in marginal structural models, adjusted for indicators of socioeconomic status, smoking and physical activity practice, to evaluate the association of tertiles and quartiles with frequency of habitual consumption of SSBs with insulin resistance, waist-to-height ratio, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, arterial hypertension and asthma, according to sex. It was observed in men that the higher tertiles of frequency of consumption of sugar-rich beverages were associated with higher insulin resistance (Tertile of soft drinks: RP=1.40, 95% CI: 1.00-1.95; p=0.046; Quartile of soft drinks: RP=1.62, 95% CI: 1.16-2.26; p=0.005), high waist-height ratio (Tertile of SSBs: RP=1.23, 95% CI: 1.05-1.43; p=0.009) and low HDL-c levels (Tertile of SSBs: RP=1.20, 95% CI: 1.01-1.40; p=0.034; Quartile of SSBs: RP=1.20, 95% CI: 1.00-1.43; p=0.049); and the higher tertiles of beverage consumption were marginally associated with asthma (Tertile of soft drinks: RP=1.48, 95% CI: 0.99 - 2.20; p=0.050; Tertile of SSBs: RP=1.44, 95% CI: 0.97-1.12; p=0.067). In women, the higher frequency of consumption of sugar-rich beverages was only associated with low levels of HDL-c (Tertile of soft drinks: RP=1.22, 95% CI: 1.04-1.43; p=0.017; Tertile of SSBs: RP=1.20, 95% CI: 1.02-1.39; p=0.019; Quartile of SSBs: RP=1.31, 95% CI: 1.11-1.54, p=0.001). Thus, the results of this thesis showed that parental obesity was the starting point for overweight pathways in childhood and adulthood, with an evident transgenerational effect. Overweight in scholars may be linked to overweight in the adult. Parental obesity and thinness at birth were risks for the continuous variable asthma in adult life. In addition, frequent exposure to SSBs showed an effect on increased insulin resistance, abdominal obesity, reduction of HDL-c, and asthma in men; and in women, on the reduced HDL-c. The importance of coordinated efforts to encourage the reduction of the consumption of these beverages and of the excess weight in order to prevent metabolic damage throughout the life was evidenced.

**Keywords:** Overweight. Sugar-sweetened beverages. Asthma. Non-transmissible Diseases. Structural Equation Modeling.

## SUMÁRIO

|            |   |    |
|------------|---|----|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | 20 |
| <b>2</b>   | <b>OBJETIVOS</b> .....  | 23 |
| <b>2.1</b> | <b>Geral</b> .....  | 23 |
| <b>2.2</b> | <b>Específicos</b> .....  | 23 |
| <b>3</b>   | <b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....  | 24 |
| <b>3.1</b> | <b>Asma</b> .....   | 24 |
| 3.1.1      | Definição .....   | 24 |
| 3.1.2      | Prevalência .....   | 24 |
| 3.1.3      | Fatores de risco .....  | 25 |
| 3.1.4      | Impacto no Sistema de Saúde.....  | 26 |
| 3.1.5      | Processo inflamatório na asma .....   | 27 |
| <b>3.2</b> | <b>Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD)</b> .....           | 29 |
| <b>3.3</b> | <b>Asma e Obesidade</b> .....   | 30 |
| <b>3.4</b> | <b>Bebidas ricas em açúcares de adição e fatores de risco metabólicos</b> ..... | 35 |
| 3.4.1      | Bebidas ricas em açúcares de adição: definição e consumo.....                   | 35 |
| 3.4.2      | Bebidas ricas em açúcares de adição e obesidade .....                           | 37 |
| 3.4.3      | Bebidas ricas em açúcares de adição e resistência insulínica/diabetes.....      | 40 |
| 3.4.4      | Bebidas ricas em açúcares de adição e lipídeos séricos .....                    | 43 |
| 3.4.5      | Bebidas ricas em açúcares de adição e hipertensão arterial.....                 | 45 |
| 3.4.6      | Bebidas ricas em açúcares de adição e síndrome metabólica.....                  | 47 |
| 3.4.7      | Bebidas ricas em açúcares de adição e asma.....                                 | 49 |
| <b>3.5</b> | <b>Modelagem com Equações Estruturais – SEM</b> .....                           | 53 |
| 3.5.1      | Origem.....   | 53 |
| 3.5.2      | Definição .....   | 53 |
| 3.5.3      | Variáveis.....  | 54 |
| 3.5.4      | Tipos de modelos .....  | 55 |
| 3.5.5      | Efeitos observados na análise da SEM .....                                      | 55 |
| 3.5.6      | Vantagens da SEM .....  | 55 |
| 3.5.7      | Análise fatorial .....  | 56 |
| 3.5.8      | Diagrama de caminhos .....  | 57 |
| 3.5.9      | Estimativas do modelo e da qualidade do ajuste na SEM .....                     | 58 |

|            |   |     |
|------------|---|-----|
| <b>3.6</b> | <b>Gráficos acíclicos direcionados – DAGs</b> .....   | 59  |
| <b>4</b>   | <b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....   | 61  |
| <b>5</b>   | <b>RESULTADOS</b> .....   | 82  |
| <b>5.1</b> | <b>Artigo 1</b> .....   | 82  |
| <b>5.2</b> | <b>Artigo 2</b> .....   | 109 |
| <b>6</b>   | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....   | 140 |
|            | <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | 142 |
|            | ANEXO A – QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO APLICADO NA COORTE DE RIBEIRÃO PRETO – SP (1978/79) .....  | 165 |
|            | ANEXO B – QUESTIONÁRIO GERAL SIMPLIFICADO APLICADO NA QUARTA FASE DA COORTE DE RIBEIRÃO PRETO – SP (1978/79) .....                              | 167 |
|            | ANEXO C – QUESTIONÁRIO DE PNEUMOLOGIA APLICADO NA QUARTA FASE DA COORTE DE RIBEIRÃO PRETO – SP (1978/79) .....                                  | 176 |
|            | ANEXO D – QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR APLICADO NA QUARTA FASE DA COORTE DE RIBEIRÃO PRETO – SP (1978/79).....                          | 177 |
|            | ANEXO E – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO QUARTO SEGUIMENTO DA COORTE DE NASCIMENTO DE RIBEIRÃO PRETO-SP (1978/79) ..... | 183 |
|            | ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO QUARTO SEGUIMENTO DA COORTE DE NASCIMENTO DE RIBEIRÃO PRETO-SP (1978/79).....           | 184 |
|            | ANEXO G – NORMAS DA REVISTA PUBLIC HEALTH NUTRITION (PHN).....  | 187 |
|            | ANEXO H – NORMAS DA REVISTA THE AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION (AJCN).....  | 198 |

## APRESENTAÇÃO

A presente tese teve como perguntas norteadoras: “O excesso de peso ao longo do ciclo vital está associado com a asma na vida adulta?” e “O consumo de bebidas ricas em açúcares de adição (SSBs) está associado aos fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e à asma no início da vida adulta?”.

Apesar destas perguntas já apresentarem relatos de associações importantes na literatura científica, mediante análises por modelos convencionais de regressão, esta tese utilizou duas ferramentas epidemiológicas até então não usadas em estudos epidemiológicos para avaliar estas associações: a primeira, modelagem com equações estruturais (SEM), que permitiu investigar simultaneamente, por meio de um modelo exploratório, múltiplos modelos de regressão, além de efeitos diretos, indiretos e totais dos múltiplos desfechos do excesso de peso e da asma e; a segunda, ponderação pelo inverso da probabilidade em modelos estruturais marginais, que permitiu avaliar a partir de modelos preditivos da exposição e baseado na lógica contrafactual, estimativas das relações entre as SSBs com os desfechos metabólicos e a asma, com ajuste para indicadores de situação socioeconômica, tabagismo e prática de atividade física.

Para tanto, foram utilizados dados de uma pesquisa matriz intitulada “Da Saúde Perinatal à Saúde do Adulto Jovem: Estudo da Coorte Nascida em 1978/79, nos Hospitais de Ribeirão Preto, São Paulo”, mas precisamente de três seguimentos desta coorte: o primeiro, na ocasião do nascimento dos participantes – *baseline* (1978/79); o segundo, aos 9-11 anos de idade (1987/89) e; o quarto seguimento, aos 23-25 anos de idade dos participantes (2002/04).

O primeiro artigo intitulado “Excesso de peso ao longo do ciclo vital e sua associação com a asma do adulto: Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978/79” foi do tipo coorte prospectiva, que estimou a associação do excesso de peso ao longo do ciclo vital com a asma em adultos e usou dados de três seguimentos da coorte: nascimento, idade escolar e vida adulta.

O segundo artigo, por sua vez, intitulado “Associação entre as bebidas ricas em açúcares de adição com os fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em adultos jovens: análise por modelos estruturais marginais” foi de caráter transversal, que analisou a associação do consumo de SSBs com os múltiplos fatores de risco metabólicos, obesidade, hipertensão e asma em adultos jovens, usando modelos estruturais marginais, com dados do quarto seguimento da coorte (vida adulta).

## 1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica, considerada um problema de saúde pública mundial (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017). É caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia (WHO, 2017), aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012). Estes sintomas variam em gravidade e frequência de pessoa para pessoa e podem ocorrer várias vezes em um dia ou semana nos indivíduos afetados, e algumas pessoas pioram durante a atividade física ou à noite (WHO, 2017).

Estima-se que a asma atinja cerca de 235 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2017). No Brasil, estudo transversal de base populacional com dados da Pesquisa Nacional de Saúde - PNS, de 2013, verificou uma prevalência de diagnóstico médico de asma na população adulta brasileira de 4,4% (BRASIL, 2014). Segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), 471 pessoas morreram de asma no Brasil, em 2017 (BRASIL, 2018).

Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da asma envolvem uma combinação de predisposição genética à exposição ambiental com substâncias inaladas e partículas que podem provocar reações alérgicas ou irritar as vias aéreas, tais como: alérgenos de interiores (por exemplo, poeira, tapetes e móveis de pelúcia, poluição e pelos de animais), alérgenos externos (como pólen e mofo), tabagismo, irritantes químicos no local de trabalho e poluição do ar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; WHO, 2017). No entanto, as causas fundamentais da asma não estão completamente compreendidas (WHO, 2017).

Estudos epidemiológicos apontam para fatores relacionados à fase de vida intrauterina ou à infância, a chamada “Hipótese de Barker” ou das “Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD)”. Nesta hipótese acontecimentos da vida intrauterina, a influência de determinados fatores ambientais, como o crescimento pós-natal e a nutrição nos primeiros anos de vida (GLUCKMAN; HANSON, 2004; HANSON, 2015), contribuem no risco de doenças na vida adulta, como o excesso de peso e a asma.

Revisões sistemáticas e metanálises de Flaherman e Rutherford (2006), Beuther e Sutherland (2007), Papoutsakis et al. (2013), Liu, Kieckhefer e Gaul (2013), Chen et al. (2013) e Ahmadizar et al. (2016) mostraram associação entre asma e excesso de peso.

Entretanto, os mecanismos que ligam o excesso de peso à asma ainda não estão muito bem compreendidos (FARAH; SALOME, 2012; AHMADIZAR et al., 2016).

Assim, é possível que possam existir fatores comuns à asma e obesidade, como por exemplo, caminhos obesogênicos que explicariam o risco de asma e um padrão alimentar que contribuiria com o ganho de peso e também resultaria em um estado pró-inflamatório que vem sendo associado à asma. Desta forma, é possível que dentre os fatores dietéticos, as bebidas ricas em açúcares de adição (SSBs) possam estar associadas tanto ao maior índice de massa corporal (IMC) quanto à asma, por caminhos comuns de associação.

Como premissa, destaca-se que o maior consumo de SSBs já foi associado à asma tanto em crianças de 11 anos de idade, inclusive sem mostrar um efeito de mediação pelo IMC (BERENTZEN et al., 2014) quanto em adolescentes, como nos estudos de Park et al. (2013) que avaliaram uma amostra representativa de adolescentes americanos do ensino médio (n=15.960) e também em adultos, no estudo de Shi et al. (2012) realizado na Austrália (n=16.907) com indivíduos de 16 ou mais anos de idade, no estudo de Park et al. (2016) com 146 adultos ( $\geq 18$  anos de idade) de 23 estados e do Distrito de Columbia e no estudo de DeChristopher e Tucker (2018) com dados do *Framingham Offspring Cohort*.

Adicionalmente, as SSBs também têm sido associadas ao desenvolvimento de fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis como o excesso de peso (MALIK et al., 2013; RUANPENG et al., 2017), resistência insulínica (RI) (YOSHIDA et al., 2007; LANA; RODRIGUEZ-ARTALEJO; LOPEZ-GARCIA, 2014), hipertensão arterial (XI et al., 2015; JAYALATH et al., 2015) e alterações nos níveis séricos dos lipídios (STANHOPE et al., 2015; VAN ROMPAY et al., 2015; YU et al., 2018), incluindo a síndrome metabólica (NARAIN; KWOK; MAMAS, 2017); além das doenças não transmissíveis, como diabetes *mellitus* (MALIK et al., 2010; GREENWOOD et al., 2014; WANG et al., 2015; IMAMURA et al., 2016) e doenças cardiovasculares (XI et al., 2015).

Desta forma, se a asma está relacionada ao excesso de peso, o excesso de peso ao consumo de SSBs e as SSBs aos inúmeros fatores de risco metabólicos, doenças não transmissíveis e à asma, é possível que possa existir um fator comum entre tais associações. Seria plausível que essas SSBs, por caminhos comuns de associação à obesidade e à inflamação, poderiam também se associar à asma.

A RI poderia estar envolvida nesse mecanismo, tendo em vista que há relatos de que os marcadores inflamatórios estão associados à RI, os quais também se mostram alterados em pacientes asmáticos (NEVEU et al., 2010) e também associados a outras doenças não transmissíveis como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (KONING et al., 2012).

Assim, a asma, obesidade, diabetes e as doenças cardiovasculares, parecem estar ligadas a mecanismos inflamatórios que envolvam a RI (AROOR et al., 2013; AGRAWAL; PRAKASH, 2014).

Frente ao exposto e considerando que os estudos epidemiológicos desenvolvidos até o presente momento utilizaram abordagens estatísticas de regressões convencionais, com ajustes para variáveis confundidoras. É necessário maiores investigações sobre os mecanismos que explicariam essas inter-relações do excesso de peso, consumo de SSBs, fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma, os quais parecem ter associações importantes ao longo do ciclo vital, mas que precisam ser melhores explorados.

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo analisar o excesso de peso ao longo do ciclo vital, consumo de bebidas ricas em açúcares de adição, fatores de risco metabólicos e asma em adultos jovens, em uma Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo (1978-1979), a fim de verificar as relações entre excesso de peso, SSBs, desfechos metabólicos, doenças não transmissíveis e asma, utilizando duas ferramentas epidemiológicas até então não usadas na literatura científica na investigação destas variáveis: a modelagem com equações estruturais (SEM) e a ponderação pelo inverso da probabilidade em modelos estruturais marginais.

Como hipóteses deste estudo, assume-se:

- 1) Excesso de peso ao longo do ciclo vital está associado com a asma na vida adulta.
- 2) O consumo de bebidas ricas em açúcares de adição está associado aos fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e à asma no início da vida adulta.

Para tanto, foram desenvolvidos dois artigos na presente tese:

*1º Artigo Original:* Excesso de peso ao longo do ciclo vital e sua associação com a asma do adulto: Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978/79.

*2º Artigo Original:* Associação entre as bebidas ricas em açúcares de adição com os fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em adultos jovens: análise por modelos estruturais marginais.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Analisar as associações do excesso de peso ao longo do ciclo vital com a asma na vida adulta e o consumo de bebidas ricas em açúcares de adição com os fatores de risco metabólicos e asma em adultos jovens, em uma Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo (1978-1979).

### **2.2 Específicos**

- Investigar a associação entre obesidade parental, estados nutricionais do recém-nascido, do escolar e do adulto com a asma em adultos jovens;
- Investigar o excesso de peso do recém-nascido, da idade escolar e da vida adulta como mediador da asma em adultos jovens;
- Analisar a associação entre a frequência de consumo habitual das bebidas ricas em açúcares de adição com a resistência insulínica, relação cintura-estatura, lipídeos séricos, hipertensão arterial e asma em adultos jovens, segundo sexo.

### **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 Asma**

##### *3.1.1 Definição*

A asma é uma das principais doenças não transmissíveis caracterizada por ataques recorrentes de falta de ar e chiado, que variam em gravidade e frequência de pessoa para pessoa. Os sintomas podem ocorrer várias vezes em um dia ou semana nos indivíduos afetados, e algumas pessoas pioram durante a atividade física ou à noite (WHO, 2017).

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual muitas células e elementos celulares têm participação. A inflamação crônica está associada à hiper-responsividade das vias aéreas, que leva a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios são uma consequência da obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar generalizada e variável, reversível espontaneamente ou com tratamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

Os sintomas recorrentes de asma frequentemente causam insônia, fadiga diurna, redução dos níveis de atividade e absenteísmo escolar e no trabalho (WHO, 2017). O desencadeamento destes sintomas pode acontecer por irritantes inespecíficos (como fumaças, odores fortes e exercício), aeroalérgenos (como ácaros e fungos) ou ainda por exposições ocupacionais em adultos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

##### *3.1.2 Prevalência*

A asma é uma das condições crônicas mais comuns em todas as fases da vida, sendo um problema mundial de saúde (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017). Estima-se que a asma atinja cerca de 235 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2017).

A prevalência global de asma varia de 1 a 16% da população em diferentes países. Ainda não existem dados suficientes para determinar as causas das variações das prevalências dentro e entre as populações (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017).

No entanto, há evidências consistentes de que as diferenças internacionais na prevalência de sintomas de asma em crianças diminuíram nas últimas décadas; que a

prevalência de sintomas tem diminuído na Europa Ocidental e que aumentou em regiões onde a prevalência era anteriormente baixa (PEARCE et al., 2007), como é o caso da África, América Latina, Europa Oriental e Ásia (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017).

Na América Latina, a prevalência de asma concentra-se predominantemente em crianças e adolescentes. O Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC) mostrou que a prevalência de sintomas de asma varia muito entre os países da América Latina: em crianças de 6 a 7 anos de idade variou de 8,4% no México a 37,6% na Costa Rica (ASCHER, 2006); entre adolescentes de 13 a 14 anos de idade, a prevalência de sibilância atual variou de 11,6% no México para 30,8% em El Salvador (MALLOL, 2010).

No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) do Ministério da Saúde e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2013, a asma atinge 6,4 milhões de brasileiros acima de 18 anos de idade. As mulheres são as mais acometidas pela doença, cerca de 3,9 milhões delas relataram ter o diagnóstico da doença contra 2,4 milhões de homens, ou seja, uma prevalência de 39% a mais no sexo feminino (BRASIL, 2014).

### *3.1.3 Fatores de risco*

Os fatores de risco mais relacionados ao desenvolvimento de asma são uma combinação de predisposição genética à exposição ambiental a substâncias inaladas e partículas que podem provocar reações alérgicas ou irritar as vias aéreas, tais como: alérgenos de interiores (por exemplo, ácaros da poeira da casa, tapetes e móveis de pelúcia, poluição e pelos de animais), alérgenos externos (como pólen e mofo), tabagismo, irritantes químicos no local de trabalho e poluição do ar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E FISILOGIA, 2012; WHO, 2017).

Além destes, outros desencadeantes estão envolvidos, como o ar frio, excitação emocional extrema, como raiva ou medo, atividade física e medicamentos, como aspirina e outros anti-inflamatórios não-esteróides, e betabloqueadores (que são usados para tratar a hipertensão arterial, problemas cardiovasculares e enxaqueca) (WHO, 2017). Ademais, a urbanização também tem sido associada a um aumento na asma (PONTE et al., 2018). Mas a natureza exata dessa relação não é clara (WHO, 2017).

### 3.1.4 Impacto no Sistema de Saúde

O Estudo da Carga Global de Doenças da Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization Global Burden of Disease Study*) estima que 13,8 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) são perdidos anualmente devido a asma, representando 1,8% da carga total de doenças globais (VOS et al., 2012; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017). Calcula-se que a asma cause 346 mil mortes em todo o mundo a cada ano (LOZANO et al., 2012; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017) com taxas de letalidade amplamente variáveis que podem refletir diferenças na gestão (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017).

No Brasil, segundo dados do ano de 2017, 471 pessoas morreram de asma, com uma taxa de mortalidade perfazendo 52%. O número de hospitalizações registradas devido à doença foi de 91.284 e a média de tempo de hospitalização por asma foi de 3,1 dias. O custo total das hospitalizações e serviços demandados aos pacientes asmáticos foi de R\$ 51.812.961,21 (BRASIL, 2017).

Geograficamente, analisando o número de hospitalizações e óbitos por asma em pacientes hospitalizados em 2017 por regiões do Brasil, constatou-se que as regiões Nordeste e Sudeste do país apresentaram as maiores taxas. A região Sudeste com 22.965 hospitalizações e 185 óbitos e a região Nordeste com 38.088 hospitalizações e 151 óbitos. De modo semelhante, as duas regiões apresentaram maiores custos em saúde no cuidado aos pacientes asmáticos, a região Nordeste com R\$ 19.943.510,75 e a Sudeste com R\$ 15.196.328,42. A média de tempo de hospitalização foi semelhante entre as regiões do país, variando de 2,8 dias na região Nordeste a 3,6 dias na região Sudeste (BRASIL, 2017).

Os estados da Bahia (região Nordeste) e São Paulo (região Sudeste) apresentaram os maiores números de hospitalizações e óbitos por asma. A Bahia com 14.120 hospitalizações e 81 óbitos e o estado de São Paulo com 10.853 e 72 óbitos (BRASIL, 2017).

Ressalta-se ainda o impacto social e individual dessa doença que pode se reproduzir no incremento do absenteísmo ao trabalho, à escola e na diminuição da qualidade de vida (BATEMAN et al., 2008). A perda de produtividade pode ser tanto na forma de ausência no trabalho (absenteísmo) quanto na forma de presença no trabalho, mas com desempenho reduzido (presenteísmo) (JOHNS, 2011). Poucas comparações estão disponíveis, mas a perda de produtividade devido ao presenteísmo parece ser uma fonte mais importante de carga econômica do que o absenteísmo (WILLIAMS et al., 2009; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017).

### 3.1.5 Processo inflamatório na asma

A inflamação é o aspecto central da asma, assim como de outras doenças de natureza crônica. O processo inflamatório característico da asma é complexo e envolve múltiplas células e mediadores. Todas as células do aparelho respiratório, mesmo as constitutivas, tradicionalmente consideradas como não tendo potencial inflamatório (célula epitelial e célula endotelial vascular) participam das alterações típicas da asma (CAMPOS, 2007).

A inflamação crônica da asma é um processo no qual existe um ciclo contínuo de agressão e reparo que pode levar a alterações estruturais irreversíveis, isto é, o remodelamento das vias aéreas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

As principais alterações anatomopatológicas ocorridas na asma incluem a presença de células inflamatórias nas vias aéreas, exsudação de plasma, edema, hipertrofia da musculatura lisa peribrônquica, tampões mucosos e desnudamento do epitélio brônquico (CAMPOS, 2007).

Como participantes dessa cascata inflamatória da asma, citam-se os mastócitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos Th2 e outras células T. Os mastócitos têm sido considerados uma célula efetora chave da patogênese da asma. Em virtude de sua capacidade de liberar uma ampla gama de mediadores pró-inflamatórios, afinidade para imunoglobulinas E (IgE) e proximidade estratégica de vasos sanguíneos, superfícies mucosas e músculo liso (ROBINSON, 2004).

Os mastócitos estão estrategicamente localizados tanto no epitélio das vias aéreas quanto nas camadas mais profundas da mucosa. Nas vias aéreas asmáticas, a maioria das IgE é ligada pelo receptor de anticorpo Fc de alta afinidade (FcεR1) nos mastócitos, tornando-os altamente sensíveis ao antígeno inalado. A ligação cruzada das agregações de IgE ligadas ao receptor na superfície dessas células desencadeia uma rede complexa de eventos de sinalização intracelular. Esses mediadores causam a reação asmática de fase inicial (EAR), que é diretamente responsável pela hiper-responsividade brônquica e é caracterizada por secreção de muco e vasodilatação antes do recrutamento de células inflamatórias (ROBINSON, 2004).

Os basófilos são granulócitos menos abundantes nas vias aéreas alérgicas e compartilham muitos de seus mecanismos de recrutamento com eosinófilos, portanto, muitas vezes considerado um acompanhamento da eosinofilia alérgica dependente de células T. A falta de marcadores funcionais distintos dificulta a compreensão de sua contribuição para a patogênese da asma, no entanto, os basófilos expressam FcεRI e contribuem para os sintomas

locais de inflamação e hiper-responsividade brônquica através da degranulação e liberação de eicosanoides e histaminas, e potencialmente via liberação de citocinas, como interleucina 4 (IL-4) e função de célula apresentadora de antígeno (APC) (SOKOL, 2009), o que levou a uma nova apreciação do seu papel durante a iniciação e a ampliação da resposta efetora da Th2 alérgica (MURDOCH, 2010).

Quanto aos eosinófilos, a ligação entre asma e inflamação eosinofílica é estabelecida há muito tempo. A eosinofilia é o tipo mais característico de inflamação na asma. A asma eosinofílica é considerada um fenótipo distinto de asma associada patologicamente, pelo espessamento da membrana e farmacologicamente, por resposta de corticosteroides (FAHY, 2009).

Foram relatados ainda números elevados de neutrófilos e produtos derivados de neutrófilos sem eosinofilia significativa nas vias aéreas de asmáticos. Em particular, associado a casos de asma grave, exacerbações de asma e em asma não atópica (DREWS, 2009). É importante notar que asma neutrofílica e asma eosinofílica não são mutuamente exclusivas, podendo haver sobreposição entre ambas (FAHY, 2009).

Os linfócitos Th2 também contribuem para essa cascata inflamatória, pois essas células específicas de alérgenos migram para os pulmões e permitem que as vias aéreas reconheçam e respondam aos alérgenos ambientais. Um aumento desses linfócitos e seus mediadores tem sido relatado na mucosa brônquica e no fluido broncoalveolar (BAL) de pacientes asmáticos. Os números elevados de Th2 também se correlacionam com a gravidade da doença e há evidências experimentais e clínicas consistentes que suportam a importância das células Th2 durante a sensibilização e propagação alérgica (MURDOCH, 2010).

Além desse tipo de linfócitos T, há relatos que outras células T presentes no pulmão alérgico possam fazer parte dessa cascata inflamatória, como células Th1 que produzem preferencialmente os mediadores IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$  e linfotoxina, células "Th17", células T CD8+ e célula T *Natural Killer*. Todas estas células ainda permanecem com mecanismos por serem melhores estudados na asma (MURDOCH, 2010).

Assim, diversos são os produtos envolvidos na inflamação típica da asma incluindo citocinas, como as interleucinas, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13; fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF); fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ); fator transformador do crescimento beta (TGF- $\beta$ ); radicais reativos de oxigênio, tais como ânion peróxido, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxilas e peróxido nitrito; produtos granulares pré-formados, tais como proteína básica principal (PBP) do eosinófilo, proteína catiônica eosinofílica (PCE); histamina e triptase do mastócito; mediadores lipídicos, que

incluem as prostaglandinas, os leucotrienos e o fator ativador de plaquetas (FAP); moléculas de adesão, tais como a molécula intracelular de adesão-1 (ICAM-1), a molécula de adesão da célula vascular-1 (VCAM-1) e selectinas (CAMPOS, 2007).

Como resultados deste processo inflamatório acontecem as manifestações clínicas-funcionais características da doença. O estreitamento brônquico intermitente e reversível é causado pela contração do músculo liso brônquico, pelo edema da mucosa e pela hipersecreção mucosa. A hiper-responsividade brônquica é a resposta broncoconstritora exagerada ao estímulo que seria inócuo em pessoas normais (BATEMAN et al., 2008; COCKCROFT, 2010). Esta hiper-responsividade brônquica é considerada uma característica do fenótipo da asma, é definida como a facilidade com que as vias aéreas se estreitam em resposta a um desafio broncoconstritoral e se manifesta como uma combinação de aumento de sensibilidade e reatividade para um dado estímulo (MURDOCH, 2010).

### **3.2 Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD)**

O relatório epidemiológico de Barker e Osmond em 1986 (BARKER; OSMOND, 1986) é considerado o marco inicial do conceito "DOHaD". Eles demonstraram uma correlação positiva entre mortalidade para doença cardíaca isquêmica em 1968-78 com a mortalidade neonatal e infantil em 1921-25, na Inglaterra e no País de Gales, e especularam que a "má nutrição no início da vida aumentaria a suscetibilidade aos efeitos de uma dieta ocidentalizada, resultando em aumento da mortalidade por doença coronariana no futuro" (SUZUKI, 2018).

Este relatório foi seguido por inúmeras publicações sobre o assunto o que levou ao desenvolvimento da famosa hipótese de que a má nutrição pré-natal no início da vida aumentaria os efeitos adversos de uma dieta ocidentalizada na vida adulta, resultando no aumento do risco de várias doenças não transmissíveis ao longo da vida (BARKER et al., 1993).

A chamada "Hipótese do Barker" é agora também referida como a "Hipótese das Origens Fetais", "Hipótese do Fenótipo Parcimonioso", "Programação do Desenvolvimento" e "Resposta Adaptativa Preditiva" (SUZUKI, 2018).

Aliado aos acontecimentos da vida intrauterina, a influência de determinados fatores ambientais, como o crescimento pós-natal e a nutrição nos primeiros anos de vida (GLUCKMAN; HANSON, 2004; HANSON, 2015), também contribuem no risco de doenças na vida adulta. Assim, se o ambiente pós-natal for desarmônico em relação ao ambiente

intrauterino, o risco do desenvolvimento de doenças será aumentado (YAJNIK; DESHMUKH, 2008; HANSON, 2015), o que envolve mudanças ou reprogramação do epigenoma (LADD-ACOSTA; FALLIN, 2016; BARRETT, 2017). Modificações epigenéticas são geralmente uma parte crítica do desenvolvimento normal, ajudando a ativar ou silenciar genes específicos durante a diferenciação celular e, assim, direcionando a formação de vários tecidos (TANG et al., 2015).

Dessa forma, diversas revisões sistemáticas e metanálises vêm sugerindo uma forte associação entre condições adversas intrauterina ou na primeira infância e o aumento do risco de doenças não transmissíveis ao longo da vida, como a obesidade (MCDONALD et al., 2010; YU et al., 2011; YU et al., 2013), diabetes *mellitus* (ZHAO et al., 2018), hipertensão arterial (ZHANG et al., 2013), doenças cardiovasculares (NUYT et al., 2017) e asma (MU et al., 2014).

### **3.3 Asma e obesidade**

Asma e obesidade são doenças não transmissíveis com impacto considerável na saúde pública mundial, apresentando altas prevalências e ascensões relevantes nas últimas décadas. Ambas apresentam etiologias, fenótipos clínicos e gravidades distintas, com descrições marcantes de seus componentes ambiental, genético e inflamatório (FORD, 2005; FLAHERMAN; RUTHERFORD, 2006; LUCAS; PLATTS-MILLS, 2006).

Estudo conduzido pelo *Imperial College London* e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), publicado em 2017, relata que há 50 milhões de meninas e 74 milhões de meninos com obesidade no mundo. O número de adultos obesos aumentou de 100 milhões em 1975 (69 milhões de mulheres e 31 milhões de homens) para 671 milhões em 2016, sendo 390 milhões de mulheres e 281 milhões de homens (COLLABORATION, 2017).

No Brasil, dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) realizado em 2017 e publicado em 2018, revelaram prevalência de sobrepeso na população adulta brasileira de 54% e obesidade de 18,4%. Nos homens, o sobrepeso é de 57,3%; nas mulheres, de 51,2%; a obesidade é de 19,2% nos homens e 18,7% nas mulheres (BRASIL, 2018).

Diante desse crescimento tanto da obesidade quanto da asma, diversos estudos têm sido desenvolvidos para estudar a relação entre estas doenças, principalmente porque houve aumento na prevalência de ambas no mesmo período. Diversas revisões sistemáticas e metanálises de Flaherman e Rutherford (2006), Beuther e Sutherland (2007), Papoutsakis et



al. (2013), Liu, Kieckhefer e Gaul (2013), Chen et al. (2013), Mebrahtu et al. (2015) e Ahmadizar et al. (2016) mostraram associação entre essas duas condições.

Flaherman e Rutherford (2006) ao revisarem 12 estudos, no período de 1966 a outubro de 2004, mostraram forte evidência de que o elevado peso na infância aumenta o risco de desenvolver asma futura (RR = 1,5; IC95% 1,2-1,8), sendo que o elevado peso ao nascer também representou esse risco (RR = 1,2; IC95% 1,1-1,3).

Beuther e Sutherland (2007) ao analisarem sete estudos (n=333.102 participantes), no período de 1966 a maio de 2006, verificaram que o sobrepeso e a obesidade se associaram, com elevada OR, ao aumento da incidência de asma em homens e mulheres (OR = 1,51; IC95% 1,27-1,80). Foi observado ainda um efeito dose-resposta do aumento do IMC na incidência de asma. O OR para asma incidente para indivíduos com peso normal *versus* sobrepeso foi de 1,38 (IC 95%, 1,17-1,62) e foi ainda maior para peso normal *versus* obesidade (OR, 1,92; IC 95%, 1,43-2,59; p <0,0001).

Papoutsakis et al. (2013) ao revisarem 48 estudos, no período de 2006 a 2011, sobre excesso de peso e asma na infância relataram uma associação fraca, mas significativa entre alto peso corporal e asma nessa fase da vida. Ainda, a obesidade central em crianças aumentou o risco de asma. Além disso, a ligação entre alto peso corporal e asma pareceu ser mais forte na asma não alérgica. Apontando ainda resultados mistos sobre a importância do sexo, no qual os meninos apresentaram uma associação maior.

Liu, Kieckhefer e Gaul (2013) também verificaram associação positiva entre obesidade e asma em crianças, em estudos publicados entre janeiro de 1966 a maio de 2011. Entretanto, diferentemente da revisão anterior, eles observaram que as meninas obesas foram mais propensas a terem diagnósticos de asma do que os meninos obesos.

Chen et al. (2013) ao quantificarem a previsibilidade do excesso de peso e obesidade na infância sobre o risco de asma incidente e sua diferença por sexo, observaram nos seis estudos incluídos na metanálise que as crianças com excesso de peso tiveram maiores riscos de asma incidente (RR: 1,19; IC 95%: 1,03-1,37). A relação foi ainda mais elevada para a obesidade *versus* não obesidade (RR: 2,02; IC 95%: 1,16-3,50). Foi observada ainda uma dose resposta do IMC elevado sobre a incidência de asma (p de tendência = 0,004). Os meninos obesos tiveram um efeito significativamente maior sobre o risco de asma do que as meninas obesas (RR meninos: 2,47; IC 95%, 1,57-3,87; RR meninas: 1,25; IC 95%: 0,51-3,03), com efeito dose-dependente significativo.

Mebrahtu et al. (2015) ao metanalisarem a associação do sobrepeso e obesidade com a asma infantil e distúrbios sibilantes, em um total de 38 estudos, que incluíram 1.411.335

participantes, observaram que o baixo peso estava associado a um risco reduzido de asma infantil e o sobrepeso e a obesidade estavam associados a um risco aumentado de asma infantil.

Ahmadizar et al. (2016) ao estimarem a associação entre obesidade e controle ou risco de exacerbações de asma em 46 070 crianças e adolescentes asmáticos, observaram que nas crianças asmáticas, a obesidade estava associada a um risco pequeno, mas significativo, de exacerbações de asma (OR: 1,17, IC 95%: 1,03-1,34). No entanto, não houve associação estatisticamente significativa entre obesidade e controle de asma (n = 4973, OR 1,23, IC 95% 0,99-1,53). As diferenças em OR para meninas e meninos foram semelhantes, mas não foram estatisticamente significativas.

Revisão sistemática de Juel et al. (2012) mostrou que a perda de peso em indivíduos adultos obesos com asma esteve associada a uma remissão de sintomas de asma a 48% -100% e à diminuição do uso de medicamentos para asma. Além disso, revelaram que a perda de peso melhorou o controle da asma e que especialmente a perda de peso pós cirurgia bariátrica resultou em melhorias significativas na gravidade da asma, no uso de medicação para asma, dispneia, tolerância ao exercício e exacerbações agudas, incluindo internações por asma.

Além disso, a perda de peso em asmáticos obesos foi associada a melhorias no nível de função pulmonar e capacidade de resposta das vias aéreas à metacolina inalada, enquanto que não foram observadas melhorias significativas no óxido nítrico exalado ou outros marcadores de inflamação eosinofílica (JUEL et al., 2012).

Ademais, o rápido ganho de peso na infância também tem sido relatado como um antecedente para múltiplas consequências para a saúde em longo prazo, incluindo a asma. Um estudo envolvendo oito coortes europeias (n=12.050) mostrou que o rápido ganho de peso nos dois primeiros anos de vida mostrou-se como fator de risco da incidência de asma aos 6 anos de idade (HZD=1.3), após ajuste para outras variáveis como peso ao nascer, idade gestacional, sexo, fumo na gravidez, aleitamento materno e história familiar de asma (RZEHAK et al., 2013).

Apesar destas associações descritas na literatura científica, ainda são pouco conhecidos os mecanismos fisiológicos, imunológicos, mecânicos, genéticos, ambientais e dietéticos que participam da relação asma e obesidade (CAMILO et al., 2010).

Os efeitos mecânicos da obesidade nas vias respiratórias parecem ser relativamente simples. O efeito mais consistente da obesidade na função pulmonar é a redução da capacidade residual funcional (ALI; ULRIK, 2013), a qual é obtida pelo somatório do Volume de Reserva Expiratório (VRE) e do Volume Residual (VR). O VRE é a quantidade de

ar que pode sair dos pulmões após uma expiração corrente, em uma expiração máxima o VRE pode chegar a 1100ml. O VR é a quantidade de ar que permanece no interior dos pulmões, mesmo após uma expiração forçada máxima. O VR é cerca de 1200ml (PEREIRA, 2002).

Estudo revelou uma relação inversa entre IMC e capacidade residual funcional (JONES; NZEKWU, 2006). A capacidade residual funcional é reduzida em indivíduos obesos principalmente por conta das mudanças nas propriedades elásticas da parede torácica (ALI; ULRIK, 2013).

As variáveis espirométricas, como o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF 1) e a capacidade vital forçada (FVC), também tendem a diminuir com o aumento do IMC. Foi sugerido que a associação entre o aumento do IMC e a diminuição da função pulmonar deve-se ao fato de que a adiposidade comprime principalmente o tórax, também o ângulo sub-diafragmático, e por isso limita a expansão dos pulmões. No entanto, a relação dose-resposta exata entre a quantidade e a distribuição da gordura corporal e as mudanças mecânicas permanecem desconhecidas (ALI; ULRIK, 2013).

É possível ainda que as alterações inflamatórias no tecido adiposo possam desencadear a inflamação das vias aéreas, resultando em hiper-reatividade das vias respiratórias em pessoas obesas, com aumento das concentrações séricas das citocinas pró-inflamatórias (SIDELEVA et al., 2012). Algumas citocinas, como IL-6, IL-17, IL-33 parecem ter um papel importante na asma humana (NEVEU et al., 2010; CAYROL; GIRARD, 2014).

O TNF- $\alpha$  também aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 e IL-1 $\beta$ . Assim, a via inflamatória do TNF-  $\alpha$  é comum tanto à obesidade quanto à asma e é plausível que esta via seja regulada na presença de asma e obesidade, e por isso leve a níveis mais altos dessas citocinas devido aos maiores níveis de TNF- $\alpha$  (ALI; ULRIK, 2013).

As adipocinas, hormônios pró-inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo, estão alterados em pacientes asmáticos, com aumento da leptina e resistina e redução da adiponectina (EL-WAKKAD, 2013; KIM; SUTHERLAND; GELFAND, 2014), sugerindo que a asma possa ser uma doença inflamatória do tecido adiposo (SIDELEVA et al., 2012).

Supõe-se ainda que a asma esteja associada ao aumento do estresse oxidativo. No entanto, não está claro se a presença de aumento do estresse oxidativo das vias aéreas é consequência do estresse oxidativo sistêmico mais pronunciado na obesidade (ALI; ULRIK, 2013).

Em crianças, os mecanismos pelos quais o acelerado ganho de peso na infância promove o desenvolvimento de fenótipos de asma são múltiplos e também pode incluir fatores relacionados ao desenvolvimento de adiposidade e seu estado pró-inflamatório

associado (SHORE, 2008), como práticas de alimentação infantil que parecem fornecer influência ao longo da vida sobre o desenvolvimento da obesidade e doenças cardiometabólicas (THOMPSON, 2012).

As crianças que consomem leite materno, que contém níveis mais baixos de energia e proteína e maior teor de gordura do que as fórmulas infantis podem apresentar taxas mais lentas de ganho de peso e parecem ter menor risco de excesso de peso (WENG et al., 2012), embora os efeitos do aleitamento materno exclusivo com risco subsequente de asma sejam ainda inconsistentes (FLEISCHER et al., 2010).

Assim, é possível que possam existir fatores comuns à asma e obesidade, como por exemplo, um padrão alimentar que contribua com ganho de peso e também resulte em estado pró-inflamatório que vem sendo associado à asma. O aumento de consumo de gorduras saturadas, de óleos vegetais ricos em ômega 6, ácidos graxos poli-insaturados (que é um precursor de leucotrieno derivado do ácido graxo ômega 6 e do ácido araquidônico) e a diminuição do consumo de óleo de peixe e verduras, maior fonte de ômega 3 (ácidos graxos poli-insaturados, que apresentam propriedade anti-inflamatória) na dieta, predispõem à obesidade e, paralelamente, esta pode desencadear mediadores inflamatórios na asma (SPECTOR; SURETTE, 2003).

Adicionalmente, os ácidos graxos ômega 3 podem inibir a síntese de ácido araquidônico proveniente da dieta de ácido linoleico, com redução tecidual, inibindo a ação da ciclo-oxigenase e 5-lipo-oxigenase. Portanto, ômega 3, quando introduzido na dieta, pode competitivamente inibir a formação de prostaglandinas e leucotrienos derivados do ácido araquidônico, suprimindo a função de neutrófilos que apresentam potencial inflamatório. Os ácidos graxos ômega 6 influenciam a sensibilização alérgica por aumentarem a formação de prostaglandina E2 (PGE2), induzindo uma resposta TH2 e síntese de IgE (ALI; ULRIK, 2013).

Ademais, as associações entre o peso ao nascer e a subsequente obesidade e asma sugerem fortemente que a nutrição pré-natal desempenha um papel no desenvolvimento de ambas as condições, embora os mecanismos possam ser diferentes, algumas evidências sugerem que o desenvolvimento da obesidade e da asma seja influenciado por eventos comuns (ALI; ULRIK, 2013). Lu et al. (2012) ao estudar adolescentes com excesso de peso e que nasceram de baixo peso observaram que a asma foi mais prevalente naqueles com peso ao nascer abaixo de 3.000 g e maiores IMC. Além disso, aqueles com ambas as características eram consistentemente mais propensos a ter asma.

Asma e obesidade também podem em parte compartilhar origem genética. Hallstrand et al. (2005) analisaram 1001 pares de gêmeos monozigóticos e 383 dizigóticos do mesmo sexo utilizando modelos com equações estruturais para estimar a magnitude da causa genética compartilhada que poderia explicar a associação entre asma e obesidade. Os autores relataram que uma proporção substancial da variação fenotípica na asma e obesidade era resultado de efeitos genéticos e que uma grande parte da covariação entre obesidade e asma era controlada por fatores genéticos. A análise mostrou que aproximadamente 8% do componente genético da obesidade é compartilhado com a asma.

De fato, regiões específicas do genoma humano foram identificadas como relacionadas a asma e obesidade. O cromossoma 5q contém genes ADRB2 e NR3C1. ADRB2, o gene que codifica o receptor  $\beta$ 2 adrenérgico, influencia a atividade do sistema nervoso simpático e é importante na regulação não apenas do tônus da via aérea, mas também da taxa metabólica do repouso (ALI; ULRİK, 2013).

Observa-se, portanto, um aumento da prevalência tanto de asma como de obesidade e as duas doenças apresentam mecanismos inflamatórios semelhantes, acreditando-se que as duas ocorram simultaneamente, levantando-se a hipótese de uma ligação entre elas.

### **3.4 Bebidas ricas em açúcares de adição e fatores de risco metabólicos**

#### *3.4.1 Bebidas ricas em açúcares de adição: definição e consumo*

O consumo de SSBs em todo o mundo atingiu proporções sem precedentes. As SSBs geralmente incluem refrigerantes carbonatados, bebidas de suco (com açúcares adicionados), bebidas esportivas, bebidas energéticas, batidos e chá ou café gelado (ARSENAULT; LAMARCHE; DESPRÉS, 2017). Estas bebidas são compostas de edulcorantes contendo energia, tais como a sacarose (50% de glicose e 50% de frutose), xarope de milho rico em frutose (45% de glicose e 55% de frutose, frequentemente) ou concentrados de sumos de fruta que são adicionados às bebidas pelos fabricantes, estabelecimentos comerciais ou indivíduos (MALIK et al., 2013).

Um estudo realizado pelo Grupo de Especialistas em Nutrição e Doenças Crônicas de Nutrição Global (NutriCoDE) estimou que até 184.000 mortes por ano poderiam ser atribuídas ao excesso de consumo crônico de SSBs (SINGH et al., 2015), por estarem associadas à má qualidade da alimentação, à obesidade e ao risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (WHO, 2015).

A OMS orienta uma baixa ingestão de açúcares livres ao longo de toda a vida. Tanto em adultos como em crianças, a OMS tem como recomendação reduzir a ingestão de açúcares livres a menos de 10% da ingestão calórica total e sugere como recomendação condicional uma redução ainda maior, menos de 5% da ingestão calórica total (WHO, 2015).

Os açúcares livres incluem os monossacarídeos e os dissacarídeos adicionados aos alimentos e às bebidas pelo fabricante, pelo cozinheiro ou pelo consumidor, além dos açúcares naturalmente presentes no mel, nos xaropes, nos sucos de frutas e nos concentrados de sucos de frutas (WHO, 2015).

Em 1996, o Departamento de Agricultura americano definiu o termo açúcares de adição que inclui além dos monos e dissacarídeos, alguns oligossacarídeos e não considera os açúcares naturalmente presentes em alimentos, como é o caso dos leites e frutas. Esses açúcares são aqueles acrescentados em preparações e alimentos processados com o objetivo de provocar paladar agradável, melhor viscosidade, textura, cor e durabilidade. Incluem-se neste termo açúcar refinado, açúcar mascavo, xarope de milho rico em frutose, xarope de glicose, frutose líquida, edulcorante a base de frutose, mel e melaço (MURPHY; JOHNSON, 2003).

Dentre os açúcares de adição mais utilizados na indústria de produtos alimentícios, a frutose tem sido incorporada frequentemente nas fórmulas envolvidas no preparo de frutas enlatadas, geleias, doces em pasta, bolos, pudins, tabletes, pó para bebidas e refrigerantes, uma vez que é 1,5 vezes mais doce do que a sacarose (GAINO; SILVA, 2011).

Em alguns países, como os Estados Unidos, as SSBs representam quase metade do açúcar adicionado consumido a nível nacional (ARSENAULT; LAMARCHE; DESPRÉS, 2017). Sendo que os refrigerantes adoçados contribuem, em aproximadamente 8,0% a 9,0% da ingestão total de energia tanto em crianças quanto em adultos (NIELSEN; POPKIN, 2004).

No Brasil, de acordo com a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, a disponibilidade relativa dos macronutrientes evidencia excesso do teor de açúcar para as famílias residentes nas cinco regiões geográficas brasileiras (variando de 13,9% das calorias totais na Região Norte a 17,4% na Região Sudeste), com participação de 16% para os refrigerantes no total de calorias. O refrigerante teve um aumento expressivo de 39,3% em termos de quantidades per capita médias adquiridas entre os períodos de realização das POFs nacionais (2002/2003 – 2008/2009). A quantidade média adquirida do refrigerante de cola passou de 3,2 kg para 6,1 kg, representando aumento de 92% no período considerado (BRASIL, 2010).

Dados mais recentes da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) realizado em 2017 e publicado em 2018 mostrou que a frequência do consumo de refrigerantes em cinco ou mais dias da semana foi de 14,6%, revelando uma redução de 52,8% no consumo destas bebidas desde 2007. Os homens apresentaram maior consumo (17,4%) e as mulheres tiveram um consumo de 12,2%. Em ambos os sexos, o consumo de refrigerantes em cinco ou mais dias da semana tendeu a diminuir com a idade, não havendo um padrão uniforme de variação com o nível de escolaridade (BRASIL, 2018).

Esse crescimento observado ao longo dos anos no consumo das SSBs deve-se muito ao marketing “maciço” em todo o mundo, incluindo os países de baixa e média renda, como o Brasil, levando ao aumento considerável nas vendas destas SSBs (MALIK et al., 2013).

Sob tal perspectiva, a frutose presente nessas SSBs tem sido sinalizada como uma das responsáveis pelas complicações metabólicas decorrentes do consumo exacerbado das SSBs, incluindo sobrepeso/obesidade, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares.

Estudos experimentais de curto prazo sugerem que a frutose, que é um componente tanto da sacarose quanto do xarope de milho de frutose em partes relativamente iguais, pode exercer efeitos metabólicos particularmente adversos em comparação com a glicose. A frutose é metabolizada preferencialmente para os lipídeos no fígado, levando ao aumento da nova lipogênese hepática, ao desenvolvimento de altos níveis de triglicérides, baixos níveis de HDL-c, LDL pequeno e denso, dislipidemia aterogênica e RI (TEFF et al., 2009).

Evidências também mostraram que o consumo de frutose pode promover a acumulação de adiposidade visceral ou deposição de gordura ectópica, duas características-chaves de um estado dismetabólico aumentando o risco de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular e, aumento da pressão arterial quando administrada de forma aguda ou quando consumida como SSBs, efeito este não observado com a administração de glicose ou o consumo de bebidas adoçadas com aspartame (STANHOPE et al., 2009).

A relação entre o consumo das SSBs e os desfechos metabólicos e doenças não transmissíveis serão melhores relatados nas subseções que seguem.

### *3.4.2 Bebidas ricas em açúcares de adição e obesidade*

Conjuntamente ao aumento das taxas de sobrepeso e obesidade, tem-se observado o aumento no consumo de carboidratos, em sua maior parte na forma de açúcares de adição

provenientes de SSBs, aumentando significativamente a quantidade de energia diária ingerida (MALIK; SCHULZE; HU, 2006).

Assim, a relação entre o consumo de SSBs e peso corporal tornou-se uma questão de grande interesse público e científico (MALIK et al., 2013). Dentro das últimas décadas, uma série de estudos epidemiológicos, tanto em crianças quanto em adolescentes e adultos, avaliaram a associação entre a ingestão destas SSBs e o ganho de peso e obesidade. Em geral, os resultados a partir de estudos observacionais sinalizam uma ligação entre o consumo de tais bebidas e o desenvolvimento da obesidade (MALIK; SCHULZE; HU, 2006; MALIK; WILLETT; HU, 2009).

Duas meta-análises de 2013 mostraram associação entre o consumo de SSBs e o aumento de peso. Uma metanálise publicada por Malik et al. (2013) mostrou uma associação positiva entre o consumo de SSBs e ganho de peso corporal em crianças e adultos, sendo que 1 porção por dia destas bebidas associou-se a um aumento de 0,06 unidades no IMC ao longo de 1 ano entre crianças e adolescentes, e um ganho de peso adicional de 0,12-0,22 kg em mais de 1 ano entre os adultos.

A outra metanálise de 2013 foi realizada por Hu (2013) que relatou que há uma evidência cumulativa de estudos observacionais e experimentais suficientes para concluir que o consumo regular de SSBs causa excesso de peso e essas bebidas são contribuintes dietéticos para obesidade e diabetes; e que a redução de SSBs terá um impacto relevante na prevalência de obesidade e suas doenças relacionadas, especialmente o diabetes.

No entanto, duas revisões sistemáticas envolvendo estudos financiados pelas indústrias de açúcar e bebidas, mostraram ligação fraca entre edulcorantes calóricos e ganho de peso (LESSER et al., 2007; BES-RASTROLLO et al., 2013).

Keller e Bucher Della Torre (2015) em revisão sistemática envolvendo crianças e adolescentes concluiu que houve associação direta entre o consumo de SSBs e ganho de peso, sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes.

Outra análise sistemática de 2016 realizada por Bucher et al. (2016) com estudos de coortes e experimentais publicados até dezembro de 2013, observaram resultados divergentes. Entre os 32 estudos identificados, nove apresentaram classificações de qualidade positivas e 23 estudos tiveram pelo menos um problema metodológico importante, como a definição de SSBs e a medição inadequada da exposição. Estudos com classificações de qualidade positivas encontraram associação entre o consumo de SSBs e o risco de obesidade ou sobrepeso (n=5) ou resultados mistos (n=4). Estudos com classificação de qualidade neutra encontraram uma associação positiva (n=7), resultados mistos (n=9), ou nenhuma associação



(n=7). Os autores ressaltaram que os achados inconsistentes podem ser devido ao viés metodológico nos estudos originais e nas revisões.

As mais recentes revisões sistemáticas do ano de 2017 foram realizadas por Luger et al. (2017) e Ruanpeng et al. (2017). Luger et al. (2017) incluiu 30 estudos prospectivos de coorte e ensaios clínicos randomizados dos anos de 2013 a 2015 e observou que os estudos prospectivos de coorte mostraram associação positiva entre o consumo de SSBs e peso / IMC em adultos e crianças, e apenas um estudo de coorte em crianças não apresentou associação. As conclusões de três ensaios clínicos em crianças demonstraram que o consumo de SSBs teve efeito sobre o escore z de IMC. O único ensaio clínico em adultos não mostrou efeito significativo.

Ruanpeng et al. (2017) avaliaram a associação entre o consumo de açúcar e refrigerantes artificialmente adoçados com a obesidade. Onze estudos foram analisados, o RR combinado de obesidade em indivíduos que consumiram refrigerantes adoçados foi de 1,18 (IC95%: 1,10-1,27). Foram analisados três estudos para avaliar a associação entre o consumo de refrigerantes artificialmente adoçados e obesidade. O RR combinado de obesidade em indivíduos que consumiam refrigerantes artificialmente adoçados foi de 1,59 (IC 95%, 1,22-2,08).

Dessa forma, a literatura tanto recente quanto às publicadas anteriormente sugere que o consumo de SSBs está positivamente associado à obesidade em crianças e adultos. No entanto, ainda não há evidências de relação causal entre ambos (LUGER et al., 2017).

Sabe-se que o excesso do consumo de energia está envolvido na gênese da obesidade e tem relação com o aumento das porções e com o consumo de alimentos com grandes quantidades de gorduras e açúcares (WHO, 2000).

Assim, é possível reconhecer que essas SSBs apresentam baixa densidade de outros nutrientes e elevada quantidade de açúcares de adição, sinalizando um padrão alimentar não saudável, pois os indivíduos que consomem com frequência tais SSBs podem apresentar um consumo inadequado de outros produtos, fontes de outros açúcares de adição, inclusive com a redução da ingestão de leite e sucos de frutas naturais contribuindo ainda mais para o excesso de peso (GAINO; SILVA, 2011).

Além disso, a energia obtida por líquidos provoca menor saciedade que a obtida por alimentos sólidos, favorecendo um maior consumo dessas bebidas (GAINO; SILVA, 2011). E, as SSBs podem apresentar uma redução compensatória incompleta na ingestão de energia em refeições subsequentes após o consumo de calorias líquidas, levando ao equilíbrio energético positivo (MALIK; SCHULZE; HU, 2006).

Ademais, a frutose presente nessas SSBs possui características metabólicas que poderiam potencialmente contribuir para o aumento da adiposidade corporal, RI e síndrome metabólica (TEFF et al., 2009).

A frutose, estimula a nova lipogênese devido ao mecanismo direto de absorção pelo fígado que direciona este açúcar para o caminho da lipogênese hepática (GAINO; SILVA, 2011). Desse modo, a ingestão de frutose induz um perfil endócrino que poderia favorecer o aumento da ingestão de energia e ganho de peso por atenuar os níveis de insulina e leptina, dois hormônios que inibem a ingestão de alimentos e contribuem para a regulação do balanço energético e adiposidade corporal, por meio de ações no sistema nervoso central. Além disso, o comprometimento da frutose-induzida na supressão pós-prandial da grelina, um hormônio que estimula a fome e a ingestão de alimentos, também pode contribuir para maior ingestão de alimentos (TEFF et al., 2009), levando ao sobrepeso ou à obesidade.

### 3.4.3 Bebidas ricas em açúcares de adição e resistência insulínica/diabetes

O consumo de SSBs também tem mostrado associação com o desenvolvimento da RI e diabetes *mellitus* tipo 2. No entanto, não está claro ainda se esta relação é devido ao conteúdo de açúcar contido nestas SSBs ou fatores de estilo de vida relacionados, como práticas dietéticas inadequadas e comportamento sedentário. Quatro metanálises já foram publicadas sobre o assunto com achados consistentes e relevantes acerca do tema.

A primeira delas foi publicada em 2010 por Malik et al. (2010) que comparou a ingestão dos quartis mais altos e mais baixos de SSBs em relação ao risco de síndrome metabólica e diabetes tipo 2. A metanálise incluiu 310.819 participantes e 15.043 casos de diabetes tipo 2. Os indivíduos no maior quartil de ingestão de SSBs (na maioria das vezes 1-2 porções/dia) tiveram 26% maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 do que aqueles no quartil mais baixo (nenhum ou <1 porção/mês) (RR=1,26; IC 95%: 1,12-1,41). Entre os estudos que avaliaram a síndrome metabólica, incluindo 19.431 participantes e 5.803 casos, o RR agregado foi de 1.20 (IC 95%: 1.02-1.42).

A metanálise realizou ainda um ajuste adicional para possíveis fatores de mediação, incluindo IMC, energia total e diabetes tipo 2 incidente. Esses ajustes atenuaram as associações, mas as mesmas permaneceram estatisticamente significantes, sugerindo que o efeito de SSBs não é totalmente mediado por esses fatores (MALIK et al., 2010).

A segunda metanálise foi publicada em 2014 por Greenwood et al. (2014), os quais avaliaram o efeito dose-resposta dos refrigerantes açucarados e edulcorados artificialmente

em relação ao risco de diabetes tipo 2 em 11 publicações, das quais nove eram coortes. O risco relativo para refrigerantes açucarados e adoçados artificialmente foi de 1.20/330 ml por dia (IC 95%: 1.12 - 1.29,  $p < 0.001$ ) e 1.13/330 ml por dia (IC 95%: 1.02 - 1.25,  $p = 0.02$ ), respectivamente.

A metanálise de Imamura et al. (2015) ao analisar 17 coortes, que envolvera 38.253 casos verificou que o consumo mais elevado de SSBs foi associado a uma maior incidência de diabetes tipo 2, em 18% por porção/dia (IC 95%: 9% - 28%,  $I^2$  por heterogeneidade = 89%) e 13% (IC 95%: 6% - 21%,  $I^2$  por heterogeneidade = 79%) antes e após do ajuste para adiposidade; para bebidas artificialmente adoçadas, 25% (IC 95%: 18% - 33%,  $I^2 = 70%$ ) e 8% (IC 95%: 2% - 15%,  $I^2 = 64%$ ); e para sucos de frutas, 5% (IC 95%: -1% - 11%,  $I^2 = 58%$ ) e 7% (IC 95%: 1% - 14%,  $I^2 = 51%$ ).

A metanálise de Wang et al. (2015) com um total de 286.697 participantes, incluindo 29.264 casos afetados por diabetes tipo 2 mostrou uma estimativa do efeito combinado da ingestão de SSBs de 1,30 (IC 95%: 1,21-1,39) para diabetes tipo 2; quando estratificados pela região geográfica dos estudos, as estimativas do efeito combinado foram 1,34 (IC 95%: 0,74-2,43), 1,30 (IC 95%: 1,20-1,40), 1,29 (IC 95%: 1,09-1,53) na Ásia, nos EUA e na Europa, respectivamente; as estimativas de efeito combinado foram 1,26 (IC 95%: 1,16-1,36) com ajuste pelo IMC e 1,38 (IC 95%: 1,23-1,56) sem ajustar o IMC.

Os autores destacaram que os mecanismos pelos quais a ingestão de SSBs podem resultar no risco de desenvolver diabetes tipo 2 ainda não estão claros e propuseram que outros mecanismos, exceto o IMC, possam explicar a associação da ingestão de SSBs com o risco de diabetes tipo 2, pois os efeitos prejudiciais das SSBs na glicemia dos indivíduos foram independentes da obesidade (WANG et al., 2015).

Ademais, há relatos na literatura de associação entre SSBs e medidas relacionadas à RI. Yoshida et al. (2007) desenvolveram um estudo transversal de associação entre bebida açucarada, refrigerante dietético e consumo de suco de frutas com medidas relacionadas à RI (insulina em jejum, glicemia de jejum, avaliação do modelo homeostático da RI e índice de sensibilidade à insulina), em 2.500 indivíduos do quinto exame (1991-1995) do *Framingham Offspring Study*.

Os autores observaram que o consumo de SSBs ( $\geq 2$  porções/dia) foi positivamente associado à insulina em jejum após o ajuste para potenciais fatores de confusão, o consumo de SSBs não foi associado com glicemia em jejum ou índice de sensibilidade à insulina, o consumo de suco de frutas foi inversamente associado à glicemia de jejum em modelos

multivariados, o consumo de refrigerante dietético não foi associado com medidas relacionadas à RI após o ajuste para fatores de confusão potenciais (YOSHIDA et al., 2007).

Lana, Rodríguez-Artalejo e Lopez-Garcia (2014) também examinaram em um estudo transversal a associação do consumo habitual de SSBs com biomarcadores do metabolismo energético, incluindo glicose no soro, hemoglobina glicada, insulina, resistência à insulina (HOMA-IR) e leptina, mediante análises de dados do Estudo sobre Nutrição e Risco Cardiovascular da Espanha (ENRICA) realizado entre os anos de 2008-2010, com 7842 indivíduos representativos da população da Espanha de 18 a 59 anos de idade.

Os autores verificaram que nos homens, um aumento de 1 porção (200 mL)/d no consumo de SSBs foi associado a maiores concentrações plasmáticas de insulina (2,14%,  $p=0,01$ ), maior HOMA-IR (1,90%,  $p=0,04$ ) e maiores concentrações de leptina (2,73%,  $p=0,01$ ). Entre as mulheres, essas associações foram encontradas apenas naquelas com  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  (insulina: 2,88%,  $p=0,004$ ; HOMA-IR: 3,03%,  $p=0,01$  e leptina: 4,57%,  $p=0,01$ ) ou com uma circunferência da cintura  $< 80 \text{ cm}$  (insulina: 2,79%,  $p=0,01$ ; HOMA-IR: 3,00%,  $p=0,01$  e leptina: 3,63%,  $p=0,05$ ) (LANA; RODRÍGUEZ-ARTALEJO; LOPEZ-GARCIA, 2014).

Os açúcares nas SSBs podem aumentar os níveis de glicose no sangue por terem um alto índice glicêmico (80 a 110/100 de pão branco), fator de risco para diabetes *mellitus* tipo 2 (LIVESEY et al., 2013). Além disso, a frutose presente nas SSBs promove a lipogênese hepática e a RI. E, as SSBs podem ter efeitos nos hormônios, microbiota intestinal e preferências gustativas. No entanto, evidências sobre estas hipóteses permanecem fracas (IMAMURA et al., 2015).

Ademais, como as SSBs podem aumentar as concentrações de glicose e insulina no sangue rapidamente e são muitas vezes consumidas em grandes quantidades, elas contribuem para uma alta carga dietética glicêmica. As dietas elevadas de carga glicêmica são conhecidas por induzir intolerância à glicose e resistência à insulina, particularmente entre indivíduos com sobrepeso e podem aumentar os níveis de biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa, que estão ligados ao risco de diabetes tipo 2 (MALIK et al., 2010).

Os compostos endógenos em SSBs, como os produtos finais de glicação avançada, produzidos durante o processo de caramelização em bebidas tipo cola também podem afetar caminhos fisiopatológicos relacionados ao diabetes tipo 2 e à síndrome metabólica (URIBARRI et al, 2007). As SSBs também podem aumentar o risco de forma indireta induzindo alterações nas preferências de sabor e na qualidade da dieta, resultantes do

consumo habitual de bebidas altamente adoçadas e artificialmente adoçadas (MALIK et al., 2010).

Dessa forma, as pesquisas realizadas até o presente momento demonstraram que o maior consumo de SSBs está significativamente associado ao desenvolvimento do diabetes tipo 2. Suportando assim a necessidade de se limitar o consumo dessas bebidas, optando por alternativas saudáveis como a água para reduzir o risco de doenças crônicas relacionadas à obesidade.

#### 3.4.4 Bebidas ricas em açúcares de adição e lipídeos séricos

Estudos direcionados para avaliação das SSBs e sua relação com os lipídeos séricos ainda são escassos na literatura. Não foram identificadas revisões sistemáticas ou metanálises que tenham estudado essa associação positiva das SSBs nos lipídeos séricos, exclusivamente.

Dhingra et al. (2007) relacionaram a incidência de síndrome metabólica e seus componentes com o consumo de refrigerantes em participantes no *Framingham Heart Study*. Transversalmente, observaram que os indivíduos que consumiam  $\geq 1$  refrigerantes/dia apresentaram maior prevalência de síndrome metabólica (OR: 1,48; IC 95%: 1,30-1,69) do que aqueles que consumiam  $< 1$  refrigerante/dia.

No seguimento (média de 4 anos), a síndrome metabólica foi verificada em 765 (18,7%) dos 4095 participantes acompanhados que consumiram  $< 1$  bebida/dia e em 474 (22,6%) de 2059 pessoas que consumiram  $\geq 1$  refrigerantes/dia. O consumo de um ou mais refrigerantes/dia foi associado a maiores probabilidades de desenvolvimento de síndrome metabólica (OR: 1,44; IC95%: 1,20-1,74), obesidade (OR: 1,31; IC 95%: 1,02-1,68), aumento da circunferência da cintura (OR: 1,30; IC 95%: 1,09-1,56), glicemia de jejum prejudicada (OR: 1,25; IC95%: 1,05-1,48), pressão arterial mais elevada (OR: 1,18; IC 95%: 0,96-1,44) e hipertrigliceridemia (OR:1,25; IC 95%: 1,04-1,51) e HDL-c (OR: 1.32; IC95%: 1.06-1.64) (DHINGRA et al., 2007).

Stanhope et al. (2015) realizaram um estudo de intervenção, no qual as dietas *ad libitum* de homens e mulheres jovens foram suplementadas com bebidas adoçadas com frutose durante 2 semanas, determinando os efeitos dose-resposta do consumo de bebidas fornecendo 0%, 10%, 17,5% ou 25% de frutose nas concentrações circulantes de fatores de risco lipídicos para doenças cardiovasculares e ácido úrico.

Os autores observaram que consumir bebidas contendo 10%, 17,5% ou 25% de frutose produziu aumento significativo da dose-resposta linear de fatores de risco lipídicos para

doenças cardiovasculares e ácido úrico: triglicerídeos pós-prandial (0%:  $0 \pm 4$ ; 10%:  $22 \pm 8$ ; 17,5%:  $25 \pm 5$ ; 25%:  $37 \pm 5$  mg/dL,  $p < 0.0001$ ), LDL-c em jejum (0%:  $-1,0 \pm 3,1$ ; 10%:  $7,4 \pm 3,2$ ; 17,5%:  $8,2 \pm 3,1$ ; 25%:  $15,9 \pm 3,1$  mg/dL,  $p < 0.0001$ ) e concentrações de ácido úrico médio de 24h (0%:  $-0,13 \pm 0,07$ ; 10%:  $0,15 \pm 0,06$ ; 17,5%:  $0,30 \pm 0,07$ ; 25%:  $0,59 \pm 0,09$  mg/dL,  $p < 0.0001$ ) (STANHOPE et al., 2015).

Em comparação com as bebidas que contêm 0% de xarope de milho rico em frutose, todas as 3 doses de bebidas contendo frutose aumentaram as concentrações de triglicerídeos pós-prandial e as 2 doses mais elevadas aumentaram as concentrações de jejum e/ou pós-prandial de não HDL-c, LDL-c, apolipoproteína B, apolipoproteína CIII e ácido úrico (STANHOPE et al., 2015).

Van Rompay et al. (2015) ao estudar a ingestão de SSBs e HDL-c no plasma e triglicerídeos ao longo de 12 meses em uma amostra multiétnica de crianças/adolescentes, verificaram em análise transversal, que o maior consumo de SSBs foi associado a maiores concentrações plasmáticas de triglicerídeos entre os consumidores ( $62,4$ ,  $65,3$  e  $71,6$  mg/dL em crianças que consumiram de 0 a  $<2$ , 2 a  $<7$  e  $\geq 7$  porções/semana, respectivamente;  $p=0.03$ ). O HDL-c, por sua vez, não apresentou associação transversal.

Na análise longitudinal, a ingestão média de SSBs em 12 meses não foi associada a alterações lipídicas; no entanto, o aumento em 12 meses na concentração plasmática de HDL-c foi maior entre as crianças que diminuíram a ingestão por uma ou mais porções/semana ( $4,6 \pm 0,8$  mg/dL) em comparação com crianças cuja ingestão permaneceu a mesma ( $2,0 \pm 0,8$  mg/dL) ou aumentou ( $1,5 \pm 0,8$  mg/dL;  $p = 0,02$ ) (VAN ROMPAY et al., 2015).

Yu et al. (2018) investigaram o consumo habitual de SSBs, bebidas adoçadas artificialmente e suco de frutas em relação aos biomarcadores da função hepática, metabolismo lipídico, inflamação e metabolismo da glicose, em um estudo transversal com 8492 mulheres participantes sem diabetes e doenças cardiovasculares do *Nurses Health Study*. Dentre os resultados obtidos, os autores verificaram que a ingestão mais frequente de SSBs ( $\geq 1$  vez/dia) foi significativamente associada a concentrações mais altas da razão colesterol total: HDL-colesterol e menor concentração de HDL-colesterol (faixas de tendência  $P < 0.0001$  a  $0.04$ ) após ajuste para variáveis demográficas, médicas, dietéticas e de estilo de vida. Não encontrando associação significativa para os demais lipídeos séricos (colesterol total e LDL colesterol).

O consumo de açúcares contendo frutose aumenta o triglicerídeo circulante porque a fructoquinase, que catalisa a fosforilação inicial da frutose dietética, não é regulada pelo estado de energia hepática. Isso resulta em absorção de frutose hepática não regulada, sendo a

maior parte da frutose ingerida metabolizada no fígado e pouco atingindo a circulação sistêmica (STANHOPE et al., 2015). O excesso de substrato leva ao aumento da nova lipogênese, o que pode aumentar o suprimento de lipídios intra-hepáticos diretamente, por meio da síntese de ácidos graxos e, indiretamente, pela inibição da oxidação de ácidos graxos (TEFF et al., 2009), o que pode promover o desenvolvimento de um perfil lipídico adverso, com o aumento do LDL colesterol e redução do HDL colesterol (YU et al., 2018). Além disso, o aumento do conteúdo lipídico intra-hepático promove a produção e secreção de VLDL, levando a concentrações aumentadas de triglicerídeos pós-prandial, contribuindo para a variação da concentração de HDL-c (STANHOPE et al., 2015).

#### *3.4.5 Bebidas ricas em açúcares de adição e hipertensão arterial*

O número de adultos com hipertensão arterial aumentou de 594 milhões em 1975 para 1,13 bilhões em 2015, sendo 597 milhões de homens e 529 milhões de mulheres em todo o mundo (COLLABORATION, 2017). No Brasil, segundo dados do VIGITEL do ano de 2017, a hipertensão arterial está presente em 24,3% dos brasileiros, com maior prevalência entre as mulheres (26,4%); nos homens a prevalência de hipertensão arterial é de 21,7% (BRASIL, 2018). O risco de hipertensão permanece modificável por meio de intervenções e modificações alimentares e de estilo de vida, cuja atenção tem sido dada para a ingestão de SSBs na patogênese da doença (JAYALATH et al., 2014).

A metanálise de Xi et al. (2015) realizou uma análise dose-resposta comparando os mais altos consumos de SSBs com os mais baixos consumos na hipertensão, doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral. Um total de seis estudos prospectivos (240.726 participantes e 80.411 casos incidentes de hipertensão) foram incluídos. O risco relativo para hipertensão incidente foi de 1.08 (IC 95%: 1.04 – 1.12) para cada aumento de porção/dia no consumo de SSBs; para as doenças cardiovasculares foi de 1.17 (IC 95%: 1.10 – 1.24) para cada aumento de porção/dia no consumo de SSBs e; não houve associação significativa entre o consumo de SSBs e o acidente vascular cerebral (RR=1.06, IC 95%: 0.97-1.15) para cada aumento de porção/dia no consumo de SSBs. Essas associações foram independentes de fatores alimentares e de estilo de vida, como o IMC ou a ingestão de energia.

Os autores ressaltaram ainda que não está claro se a associação encontrada é devido ao conteúdo de açúcar de SSBs ou a fatores relacionados ao estilo de vida associados ao consumo de SSBs, como outras práticas alimentares e comportamentos sedentários. No

entanto, relataram que a grande maioria dos estudos incluídos controlaram esses fatores de dieta e estilo de vida nos modelos (XI et al., 2015).

Na metanálise de Jayalath et al. (2015) foram incluídos seis estudos prospectivos de coorte (n=240.508) com 79.251 casos de hipertensão para quantificar a associação entre SSBs contendo frutose e risco de hipertensão. O consumo de SSBs aumentou significativamente o risco de desenvolver hipertensão em 12% (taxa de risco: 1.12; IC 95%: 1.06 – 1.17) com evidência de heterogeneidade significativa ( $I^2=62\%$ ,  $p=0.02$ ) quando comparados o maior quartil de ingestão das SSBs [ $\geq 1$  porção (6, 7, 8 ou 12 oz)/dia] e os menores (nenhuma ingestão). Ao se analisar a dose-resposta, foi identificado um aumento significativo de 8,2% no risco de hipertensão para cada aumento adicional diário no consumo de SSBs, de nenhum para  $\geq 1$  SSBs/dia ( $\beta = 0,0027$ ,  $p < 0,001$ ).

Quando se analisa as pressões arteriais sistólicas e diastólicas, separadamente, Chen et al. (2010) em um estudo prospectivo observou que cada redução de 1 porção/dia no consumo de SSBs estava associada a uma redução de 1.8 mmHg (IC 95%: 1.2 – 2.4) na pressão arterial sistólica e 1.1 mmHg (IC 95%: 0.7-1.4) na redução da pressão arterial diastólica. Esta associação não mudou de maneira relevante após o ajuste adicional para a mudança de peso ao longo do período analisado.

Vários mecanismos têm sido levantados para explicar a associação entre as SSBs e a hipertensão arterial. Um desses mecanismos propostos é que as calorias líquidas provenientes dessas SSBs provocam uma resposta de saciedade mais fraca do que as calorias sólidas, potencialmente levando à diminuição na compensação de calorias líquidas e aumento na ingestão de energia, ganho de peso e morbidades cardiometabólicas subsequentes, como a hipertensão arterial (MALIK et al., 2010).

Uma revisão sistemática de 121 intervenções de pré-carga líquida mostrou que essa relação existia de forma aguda (ALMIRON-ROIG et al., 2013), e os ensaios de longo prazo que compararam as calorias líquidas com as calorias sólidas não mostraram aumento significativo no excesso de calor ou excesso de peso em longo prazo (DIMEGLIO; MATTES, 2010; HOUCHINS et al., 2012). No entanto, mais ensaios de longo prazo são necessários para confirmar esses achados e elucidar melhor essa relação das calorias líquidas e sólidas com desfechos crônicos (JAYALATH et al., 2015).

Outro mecanismo potencial é que as SSBs podem representar um marcador de um estilo de vida não saudável que predispõe os indivíduos à hipertensão. As pessoas que consomem mais SSBs tendem a consumir mais calorias, são sedentárias, tabagistas e etilistas. Também são mais propensas a consumir um padrão dietético ocidental, que inclui maiores



ingestões de grãos refinados, batatas fritas, carne processada, carne vermelha, doces e sobremesas, que são ricas em sódio, com alto índice glicêmico, e também independentemente associados à obesidade (JAYALATH et al., 2015).

Finalmente, o mecanismo relacionado à frutose, apesar desta ligação ainda não está bem fundamentada na literatura (JAYALATH et al., 2015). As evidências de análises sistemáticas e meta-análises de ensaios de alimentação controlada não mostraram diferenças nos efeitos da frutose líquida, sólida ou mista em pressões arteriais sistólica, diastólica ou arterial média (HA et al., 2012) em comparações equivalentes de calorias com outros carboidratos que provavelmente podem substituir a frutose. Além disso, nenhum efeito foi mostrado para as ingestões de frutose em caloria nos níveis de ácido úrico sérico (WANG et al., 2012), que seria o intermediário primário pelo qual se acredita que a frutose induz a hipertensão.

A frutose pode promover elevações agudas e crônicas na concentração sérica de ácido úrico, levando assim à ativação do sistema renina-angiotensina e, conseqüentemente, disfunção endotelial aguda, alteração microvascular renal e doença crônica com retenção de sódio (XI et al., 2015).

Uma revisão sistemática e uma meta-análise desenvolvida por Jayalath et al. (2014) que incluiu 3 coortes prospectivas (n=37.375 homens e n=185.855 mulheres) com 58.162 casos de hipertensão para investigar a associação entre o consumo de frutose e a hipertensão incidente, não observou relação entre as mesmas (RR=1.02, IC 95%: 0.99-1.04).

Além disso, uma tendência significativa de redução do risco de hipertensão foi relatada no *Nurses' Health Study II* (NHS-II) quando as fontes de frutose excluíram SSBs e uma tendência prejudicial significativa no *Nurses' Health Study I* (NHS-I) e *Nurses' Health Study* (NHS-II) quando as fontes de ingestão de frutose incluíam apenas SSBs. Como a frutose não difere bioquimicamente entre as duas fontes, esses achados implicam um mecanismo independente da quantidade de frutose ingerida (JAYALATH et al., 2015).

Diante disso, estudos adicionais em longo prazo que busquem estudar a relação das SSBs e da frutose com a hipertensão arterial são necessários, principalmente para tentar elucidar a hipótese da frutose no desenvolvimento desta doença.

### 3.4.6 Bebidas ricas em açúcares de adição e síndrome metabólica

Considerando que as SSBs têm sido associadas ao desenvolvimento de excesso de peso, RI, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e alterações lipídicas, é viável se analisar

também a relação dessas SSBs com a síndrome metabólica. Tendo em vista que a síndrome metabólica é definida como um conjunto de fatores de risco metabólicos que se manifestam em um indivíduo e aumentam as chances de desenvolver doenças cardiovasculares e diabetes, tendo como base a RI e a deposição central de gordura (BRASIL, 2005).

Malik et al. (2010) em metanálise realizada em 2010 com base em 11 estudos (três para síndrome metabólica e oito para diabetes tipo 2) que incluiu 19.431 participantes e 5.803 casos de síndrome metabólica, observaram que os indivíduos no maior quartil de ingestão de SSBs (na maioria das vezes 1-2 porções/dia) tiveram 20% maior risco de desenvolver síndrome metabólica do que aqueles no quartil mais baixo de consumo (nenhum ou <1 porção/mês) (RR: 1,20; IC 95%: 1,02-1,42).

Narain, Kwok e Mamas (2017) analisaram 12 estudos (oito transversais e quatro estudos prospectivos de coorte) com 56.244 participantes (faixa etária de 6-98 anos de idade) em uma revisão sistemática seguida de metanálise. Verificaram que a ingestão de refrigerantes está associada à síndrome metabólica. Esta relação é mostrada tanto em estudos transversais sobre o consumo de SSBs (RR: 1.46, IC 95%: 1.18-1.91) quanto em estudos transversais e prospectivos do consumo de bebidas artificialmente adoçadas (RR: 2.45; IC 95%: 1.15-5.14; RR 1.32, IC95%: 1.21-1.44, respectivamente). No entanto, os resultados agrupados dos estudos prospectivos de coorte do consumo de SSBs não encontraram associação entre ingestão e risco de desenvolver síndrome metabólica.

Os autores salientaram que essa associação pode ser conduzida pelo fato de a ingestão de refrigerantes servir como um substituto para um estilo de vida não saudável ou a um perfil adverso de fator de risco cardiovascular (NARAIN; KWOK; MAMAS, 2017).

Considera-se que as SSBs levam ao aumento de peso em virtude do alto teor de açúcares e da compensação incompleta da energia total nas refeições subsequentes após a ingestão de calorias líquidas (MALIK; SCHULZE; HU, 2006).

Devido ao alto teor de carboidratos rapidamente absorvíveis, tais como sacarose e xarope de milho com alto teor de frutose, em conjunto com os grandes volumes consumidos, as SSBs podem aumentar o risco de síndrome metabólica e diabetes tipo 2 não só por meio da obesidade, mas também pelo aumento da carga glicêmica na dieta, levando à RI, disfunção de células  $\beta$  e inflamação (MALIK et al., 2010).

Os efeitos metabólicos adicionais dessas bebidas também podem levar à hipertensão e promover a acumulação de tecido adiposo visceral e de gordura ectópica devido à nova lipogênese hepática (STANHOPE et al., 2009), resultando no desenvolvimento de altos níveis de triglicérides e baixos níveis de HDL-c e LDL-c pequeno e denso, embora os efeitos

metabólicos específicos da frutose *versus* glicose ainda precisam ser melhores analisados (MALIK et al., 2010).

Os compostos endógenos em SSBs, como os produtos finais de glicação avançada, produzidos durante o processo de caramelização em bebidas tipo cola também pode afetar caminhos fisiopatológicos relacionados ao diabetes tipo 2 e síndrome metabólica (URIBARRI et al., 2007). As SSBs também podem aumentar o risco de forma indireta induzindo alterações nas preferências de sabor e na qualidade da dieta, resultantes do consumo habitual de bebidas altamente adoçadas, que também foi observado para bebidas artificialmente adoçadas (MALIK et al., 2010).

### 3.4.7 Bebidas ricas em açúcares de adição e asma

Estudos recentes têm ligado o aumento do consumo de SSBs com a prevalência de asma tanto em crianças e adolescentes quanto em adultos. Para esta relação, revisões sistemáticas e metanálises não foram desenvolvidas; no entanto, alguns estudos transversais já foram desenvolvidos nesse sentido.

Park et al. (2013) conduziram um estudo transversal que examinou a associação entre a ingestão regular (não-diária) de refrigerantes e a asma atual em uma amostra de 15.960 estudantes americanos de 9 a 12 anos de idade, nacionalmente representativa de estudantes do ensino médio pertencentes ao Inquérito Nacional de Comportamento ao Risco da Juventude de 2009.

A asma atual foi medida pelo diagnóstico médico/enfermeiro e a ingestão regular de refrigerante foi autorrelatada se bebia uma lata / garrafa / copo de refrigerante durante os 7 dias anteriores à pesquisa. Houve ajuste pelas variáveis idade, sexo, raça/etnia, status de peso e uso atual de cigarro. Os autores observaram uma prevalência de asma atual de 10,8%. Em comparação com aqueles que não beberam refrigerante regular, as probabilidades de ter asma atual foram maiores entre os estudantes que bebiam refrigerante regular duas vezes por dia (OR=1.28; IC95%: 1.02-1.62) e três ou mais vezes por dia (OR=1.64; IC95%: 1.25- 2.16) (PARK et al., 2013).

Berentzen et al. (2015) investigaram a associação transversal entre seis diferentes tipos de refrigerantes e asma em crianças de 11 anos de idade. Foram analisadas 2406 crianças holandesas que participaram da coorte *Dutch Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth (PIAMA)*. As crianças autodeclararam o consumo de bebidas adicionadas de açúcar, bebidas dietéticas, bebidas com leite açucarado, 100% de suco de frutas, bebidas

energéticas e bebidas desportivas. A definição de asma foi baseada em relatos parentais de sibilância, prescrição de corticosteroides inalados e diagnóstico médico de asma.

A prevalência de asma observada no estudo foi de 5,8%. O risco de asma foi aumentado para consumo elevado ( $\geq 10$  copos/semana) *versus* consumo baixo ( $< 4$  copos/semana) de suco de fruta 100% (OR: 2.09, IC95%: 1.21-3.60) e de bebidas adicionadas de açúcar (OR: 1.56, IC 95%: 0.95-2.56) e; para muito alto consumo ( $> 12.5$  copos/semana) de bebidas adicionadas de açúcar (OR: 1.91, IC95%: 1.04-3.48). O consumo de outras bebidas e o consumo de frutas não foram associados ao aumento do risco de asma. E os autores não encontraram evidência de mediação das associações observadas por índice de massa corporal (BERENTZEN et al., 2015).

DeChristopher et al. (2016) em um estudo transversal com dados de uma pesquisa representativa do *National Health and Nutrition Examination Survey* 2003-2006, investigaram a associação entre a ingestão de bebidas com alto teor de frutose e asma em crianças americanas com idade de 2 a 9 anos. O consumo de bebidas foi autorrelatada por meio da aplicação do questionário de frequência de consumo alimentar e incluíram suco de maçã, refrigerantes não dietéticos e bebidas de frutas. A asma atual ou anterior também foi autorrelatada. O suco de laranja foi incluído como comparação. As análises foram ajustadas para idade, sexo, raça/etnia, IMC e consumo total de energia.

Observaram que as ingestões de bebidas foram significativamente associadas com a asma em crianças de 2-9 anos de idade. As probabilidades ajustadas de asma em crianças que consumiram bebidas  $\geq 5$  vezes/semana foram mais de cinco vezes maiores que nas crianças que consumiam essas bebidas  $\leq 1$  vez/mês (OR=5.29,  $p=0.012$ ). Crianças que consumiam suco de maçã  $\geq 5$  vezes/semana *versus*  $\leq 1$  vez/mês, ajustado para as outras bebidas, tinham mais de duas vezes mais probabilidades de ter asma (OR=2.43,  $p=0.035$ ). Em contrapartida, houve uma tendência para o suco de laranja ser protetor (DeCHRISTOPHER et al., 2016).

Os autores salientaram que a magnitude da associação de asma com a ingestão de bebidas contendo alto teor de frutose em crianças necessita de uma investigação mais aprofundada, sugerindo ainda que a ligação existente entre SSBs e asma em crianças possa não ser metabólica, mas sim pré-metabólica (DeCHRISTOPHER et al., 2016).

Em adultos, Shi et al. (2012) com o objetivo de investigar a associação entre o consumo de refrigerantes e a asma autodeclarada por médico e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em adultos que vivem no sul da Austrália, desenvolveram um estudo transversal usando dados de um Sistema de Vigilância de Fatores de Risco, realizado por meio de entrevistas telefônicas assistidas por computador (CATI).

O consumo de refrigerantes foi avaliado por meio de pergunta direta sobre consumo diário. A asma atual foi definida como um diagnóstico médico autorrelatado de asma, com experiência de sintomas ou uso de medicação prescrita para asma nos últimos 12 meses. Houve ajuste para as variáveis idade, sexo, educação, renda, local de residência, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, excesso de peso e ingestão de frutas, vegetais, água e suco (SHI et al., 2012).

Os pesquisadores observaram que entre os 16.907 participantes com 16 anos ou mais de idade, 11,4% relataram consumo diário de refrigerantes de mais de meio litro. Os altos níveis de consumo de refrigerantes foram positivamente associados à asma e à doença pulmonar obstrutiva crônica. No geral, 13,3% dos participantes com asma e 15,6% das pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica relataram consumir mais de meio litro de refrigerante por dia (SHI et al., 2012).

Na análise multivariada, após o ajuste para fatores sociodemográficos e de estilo de vida, o odds ratio (OR) para asma foi de 1,26 (IC 95%: 1,01-1,58) e OR para DPOC foi de 1,79 (IC 95%: 1,32 -2.43), comparando aqueles que consumiram mais de meio litro de refrigerante por dia com aqueles que não consumiram refrigerantes (SHI et al., 2012).

Park et al. (2016) também desenvolveram uma pesquisa transversal com adultos, analisando os dados do Sistema de Vigilância do Fator de Risco Comportamental do ano de 2013 para 146 adultos ( $\geq 18$  anos de idade) de 23 estados e do Distrito de Columbia. A frequência de consumo de SSBs (refrigerantes, bebidas de frutas, chá doce e bebidas esportivas/energéticas) foi medida usando duas questões (nenhuma,  $<1$  hora/dia, 1x/dia,  $\geq 2$ x/dia) e a asma atual foi autorrelatada. Ajustes foram realizados para as variáveis idade, sexo, raça/etnia, educação e tabagismo. A obesidade, baseada na altura e peso autorrelatados, foi avaliada como modificador de efeito.

Os autores observaram 9,1% de adultos com asma atual. Não houve diferença na prevalência de asma com ingestão de SSB  $< 1$  vez / dia (8.7%) ou 1 vez / dia (8.7%). Entre os adultos não obesos, as probabilidades de ter asma atual foram maiores entre aqueles que consumiram SSBs  $\geq 2$  vezes/dia (OR = 1.66, IC 95% = 1.39-1.99) do que aqueles que não consumiram SSBs. No entanto, a frequência de ingestão de SSBs não foi associada à asma entre adultos obesos (PARK et al., 2016).

Um estudo recentemente publicado desenvolvido por DeChristopher e Tucker (2018) envolvendo participantes adultos, predominantemente homens brancos não hispânicos e mulheres, com uma idade média de  $47,9 \pm 9,7$  anos, usando modelos de riscos proporcionais de Cox avaliou as associações entre as ingestões de bebidas de xarope de milho rico em

frutose, refrigerante adoçado com xarope de milho de frutose, sucos de frutas e sucos de maçã (suco 100% rico em frutose) e o risco de asma, com dados do *Framingham Offspring Cohort*, usando como comparação o refrigerante *diet* e o suco de laranja.

Os autores observaram como achados que o aumento da ingestão de qualquer combinação de refrigerante adoçado com frutose, bebidas à base de frutas e suco de maçã foi significativamente associado ao risco progressivamente maior de asma. Não houve associações com refrigerante *diet* nem com o suco de laranja (DECHRISTOPHER; TUCKER, 2018).

Os mecanismos que ligam o consumo de SSBs à asma não são claros. Um deles seria o envolvimento da frutose, sendo mediada pelo receptor de produtos finais de glicação avançada. Os produtos finais de glicação avançada ligados ao receptor de produtos finais de glicação avançada que são gerados localmente dentro do lúmen intestinal após a ingestão excessiva de bebidas com excesso de frutose livre, pode favorecer o desenvolvimento da asma em crianças pequenas. Assim, é possível que a frutose mal absorvida possa reagir com os peptídeos presentes no lúmen do intestino e o alto pH do jejuno pode favorecer a formação local de produtos finais de glicação avançada (DeCHRISTOPHER et al., 2016).

Outra explicação seria que como a asma está associada à inflamação, os alimentos que podem promover o estresse oxidativo e a inflamação podem teoricamente ter efeitos sobre a patogênese da asma. As bebidas não alcoólicas contêm grandes quantidades de açúcar. O consumo de açúcar aumenta a susceptibilidade à inflamação das vias aéreas alérgicas e ativa o sistema imune inato no pulmão. Um estudo em animais mostrou que os ratos alimentados com açúcar tinham mais que o dobro de inflamação das vias aéreas que os ratos que se alimentavam com água (SHI et al., 2012).

Estudos também mostraram que produtos químicos como ftalatos de garrafas plásticas podem estar ligados à asma (BORNEHAG; NANBERG, 2010). Também é possível que a alergia a conservantes, como nitritos e sulfitos, pode aumentar os sintomas e a probabilidade de alguém se autorrelatar com "asma atual" (SHI et al., 2012).

Dessa forma, mais estudos longitudinais fazem-se necessários para melhor investigar a associação entre SSBs e asma e compreender os mecanismos inerentes a esta relação, tendo em vista que estes estudos estão escassos na literatura científica.

### 3.5 Modelagem com Equações Estruturais – SEM

#### 3.5.1 Origem

O conceito de sistema de equações estruturais foi introduzido na primeira metade do século XX por Wright (1934) que desenvolveu uma maneira de representar as correlações observadas em um sistema de equações que descreviam matematicamente as hipóteses sobre relações causais estabelecidas, com estudos sobre padrões de covariância entre várias características de cobaias. As relações entre as variáveis foram representadas em um diagrama de caminhos, de modo que o método ficou conhecido como análise de caminhos de Wright.

Em 1904, Sperman deu outra contribuição relevante desenvolvendo trabalhos sobre análise fatorial. Posteriormente, este método foi redescoberto e desenvolvido por economistas e sociólogos, com destaque para Jöreskog (1970), Keesling (1972) e Wikey (1973). Segundo Iriondo; Albert e Escudero (2003), estes pesquisadores transformaram a análise de caminhos de Wright em um novo método, que foi denominado de modelagem com equações estruturais (SEM), integrando recurso da análise fatorial com a análise de caminhos, com a capacidade de descrever e testar as relações estruturais do modelo em análise.

#### 3.5.2 Definição

Segundo Klem (1995) a SEM é uma extensão da modelagem de regressão múltipla. Na regressão múltipla pode-se estimar a relação de várias variáveis independentes com uma única variável dependente, na SEM pode-se analisar a existência de relação de independentes com mais de uma variável dependente.

A SEM permite testar a ordem causal entre um conjunto de variáveis, pode-se investigar, por exemplo, se X influencia Y e Y influencia Z, enquanto que no modelo de regressão apenas se analisa se X influencia Y. Tal técnica compreende uma família de modelos conhecida por distintos nomes: análise de estrutura de covariância, análise e variável latente, análise fatorial confirmatória, *path modeling*, *path analysis* e análise LISREL (*software* pioneiro para tal modelagem) (KLINE, 2011).

A SEM testa empiricamente um conjunto de relação por meio de um modelo que operacionaliza a teoria, ou seja, ela representa as relações analisadas, formalizadas por meio de um diagrama ou de equações estruturais. Esta metodologia é aplicável a um modelo conceitual que especifica as relações entre um conjunto de variáveis (MARUYAMA, 1998).

Dois resultados principais são esperados a partir do uso da SEM: a) uma estimativa da magnitude dos efeitos estabelecidos entre as variáveis e b) a possibilidade de testar a consistência dos dados com o modelo estabelecido (KLEM, 1995; MARUYAMA 1998).

### 3.5.3 Variáveis

Em SEM de acordo com sua função e conforme o modo que são medidas, as variáveis podem ser distinguidas em dois tipos: variáveis latentes e variáveis observáveis ou indicadoras.

As variáveis latentes, também chamadas de variáveis não observáveis, atributos ou fatores, referem-se àquelas que não podem ser observadas ou medidas diretamente. Estas variáveis não possuem uma representação única, podendo somente ser representadas ou medidas por meio de indicadores que são medidas imperfeitas e parciais dessas variáveis, ou seja, contém erros sistemáticos ou aleatórios. As variáveis latentes são livres de erros de medição (LISBOA; AUGUSTO; FERREIRA, 2012).

As variáveis latentes podem ser exógenas ou endógenas. Este conceito refere-se ao fato destas variáveis terem ou não dependência de outras variáveis latentes. As variáveis exógenas são variáveis que afetam outra variável e não recebem nenhum efeito de qualquer outra variável, ou seja, são variáveis independentes, não sendo explicadas através de relações estabelecidas na formulação do modelo. As variáveis latentes são endógenas se forem influenciadas pelas variáveis exógenas do modelo, direta ou indiretamente, ou por outras variáveis endógenas. Deste modo, podem ser variáveis simultaneamente dependentes e independentes, nas relações estabelecidas no modelo (KLINE, 2011).

A variável observável, também chamada de manifesta, indicadora e medida, representa o valor observado de um item ou questão específica obtida de respondentes de questões, ou a partir de observações realizadas pelo pesquisador e que são utilizadas como indicadores de uma variável latente (KLINE, 2011).

Os erros associados com a medição de uma variável bem como ao conjunto de variáveis que não tenham sido utilizadas no modelo e que podem afetar a medição de uma variável observada, são representados pela variável erro. Esta variável é considerada do tipo latente por não ser observada diretamente (LISBOA; AUGUSTO; FERREIRA, 2012).



### *3.5.4 Tipos de modelos*

Um modelo completo de equações estruturais consiste de dois submodelos: o modelo de medida e o modelo estrutural. O modelo de medida é aquele que tem foco na quantificação das variáveis latentes e descreve as ligações entre estas e suas medidas observadas ou manifestas. Nesta parte do modelo são especificadas as variáveis observáveis, que são relacionadas à medição de uma determinada variável latente. No modelo estrutural são especificadas as relações causais entre as variáveis latentes que se pretende estimar. Contém os efeitos e as relações entre as variáveis latentes e também contém os erros de predição (KLINE, 2011).

Silva (2006) afirma ainda que a SEM está centrada em dois passos: validação do modelo de medida e ajuste do modelo estrutural. A validação do modelo de medidas é realizada através da análise fatorial confirmatória (AFC), e o ajuste do modelo estrutural é realizado por meio da análise de caminhos com variáveis latentes.

### *3.5.5 Efeitos observados na análise da SEM*

Três tipos de efeitos podem ser verificados quando são avaliadas as relações de um modelo estrutural da SEM, a saber: efeito direto, indireto e total. O efeito direto é quantificado pelo coeficiente que estabelece a relação entre as duas variáveis. O efeito indireto é quando não existe uma relação direta entre variáveis, porém a estrutura do modelo contempla a existência de uma ou mais variáveis que transmitem o efeito que recebem para a variável considerada. A quantificação destes efeitos é obtida pelo produto dos coeficientes estruturais envolvidos, sendo necessário considerar todos os coeficientes que representam relações entre as diversas variáveis integrantes do modelo. E, o efeito total é o somatório de todos os efeitos diretos e indiretos que uma variável exerce sobre outra (LISBOA; AUGUSTO; FERREIRA, 2012).

### *3.5.6 Vantagens da SEM*

A grande vantagem da SEM é permitir observar o tipo e a direção das relações que se espera encontrar entre as várias variáveis contidas no modelo, antes de passar a estimar os parâmetros indicados pelas relações propostas na teoria. Por esta razão, tais modelos são também chamados de modelos confirmatórios, uma vez que o principal interesse é confirmar,

analisando as relações de uma amostra, a partir da proposta da teoria explicativa de referência (KLINE, 2011).

Além disso, com estes modelos, dada a interdependência de suas variáveis, é possível decompor os efeitos totais, em diretos e indiretos e testar a qualidade do ajuste do modelo como um todo. A SEM também é útil na comparação de modelos alternativos, que permitem a utilização de variáveis latentes e consideração de erros de medida que, com a variação de valores de índices de ajuste de bondade podem indicar a existência de modelos alternativos otimizados (LISBOA; AUGUSTO; FERREIRA, 2012).

Em síntese, pode-se dizer que os pontos fortes destes modelos são: a disponibilidade de regras e convenções que permitem suas representações gráficas; a potencialidade de analisar os efeitos entre as variáveis; a possibilidade de relacionamento de efeitos entre variáveis e a admissibilidade de representar a reciprocidade entre elas (KLINE, 2011).

### *3.5.7 Análise fatorial*

No início do século XX, em estudos voltados para a psicologia educacional, Charles Spearman (1904) e Karl Pearson (1901) realizaram estudos que contribuíram para o desenvolvimento das técnicas relacionadas à análise fatorial. A análise fatorial pode ser descrita como uma técnica de análise multivariada que tem como objetivo principal reduzir o número de variáveis originais observadas a um pequeno número de fatores explicativos, por meio da identificação de padrões de correlações ou de covariância entre as variáveis originais (JOHNSON; WICHERN, 1992).

De forma geral, um fator pode ser definido como uma variável não observada construído com a finalidade de explicar as relações existentes entre as variáveis originais. Na análise fatorial, as variáveis latentes contínuas são chamadas de fatores, e as variáveis observadas são chamadas de indicadores dos fatores (MUTHÉN; MUTHÉN, 1998-2010).

Na análise fatorial pode-se destacar a análise fatorial exploratória (AFE) e a análise fatorial confirmatória (AFC). A AFE é utilizada para determinar o número de variáveis latentes contínuas que são necessárias para explicar as correlações entre um conjunto de variáveis observadas. Nesta análise várias relações são estimadas com diferentes números de fatores e diversos tipos de rotação são aplicados. A rotação (multiplicação por uma matriz ortogonal ou não) visa melhorar a interpretação dos fatores a partir das cargas fatoriais de cada variável. Deseja-se que o padrão de cargas seja tal que a carga de uma variável seja

maior dentro de um único fator e mais baixas para outros fatores (JOHNSON; WICHERN,1992).

A AFC é uma técnica de análise multivariada utilizada para testar (confirmar) uma relação pré-existente, ou seja, já especificada. A AFC é utilizada para estudar as relações entre um conjunto de variáveis observadas e um conjunto de variáveis latentes, ou seja, a análise confirmatória parte de um conjunto de hipóteses proposto, em que os fatores foram determinados anteriormente, como por exemplo, por meio de uma análise exploratória ou um modelo baseado na teoria (MUTHÉN; MUTHÉN, 1998-2010). O objetivo principal da AFC é explicar a covariância ou correlação entre muitas variáveis observadas por meio do relacionamento de poucas variáveis latentes subjacentes (construtos) (MUTHÉN; MUTHÉN, 1998-2010).


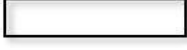


Silva (2006) afirma que existe uma importante diferença entre a análise fatorial e a SEM. Na primeira, as variáveis podem ser armazenadas em um único ou em todos os fatores observados, já na SEM as variáveis observadas são armazenadas em construtos específicos.

### *3.5.8 Diagrama de caminhos*

A análise de caminhos tem base na técnica desenvolvida por Sewall Wright. Tal técnica pode ser entendida como um meio para examinar relações causais entre duas ou mais variáveis. A análise de caminhos é o método que emprega correlações bivariadas simples para estimar as relações de um sistema de equações estruturais. O método se baseia no processo de especificação de uma série de equações na forma de regressões, os parâmetros são estimados a partir da determinação da quantidade de correlação atribuível a cada efeito, em cada equação simultaneamente (HAIR et al., 2006).

É certo que a representação gráfica de um determinado modelo de equações estruturais facilita a visualização das relações entre as variáveis consideradas. Desse modo, o diagrama de caminhos é o instrumento comumente utilizado para se obter a representação gráfica das relações entre as variáveis observadas e latentes (HAIR et al., 2006). Para melhor entender o diagrama de caminhos, é necessário definir os símbolos utilizados, que são apresentados no Quadro 1.

Figura 1 - Definições de símbolos utilizados em diagrama de caminhos

| Símbolo   | Significado                             |
|---|---|
|  | Variável latente                        |
|  | Variável observada                      |
|  | Relação de causa (direcional)           |
|  | Covariância/correlação (não direcional) |

Fonte: HAIR et al, 2006.

### 3.5.9 Estimativas do modelo e da qualidade do ajuste na SEM

A avaliação das medidas da qualidade geral do ajuste de um modelo com equações estruturais não é obtida diretamente como em outras modelagens multivariadas. Segundo Hair et al. (2006) a SEM não possui medidas de força do poder de previsão do modelo, mas possui medidas de qualidade do ajuste do modelo em três perspectivas: ajuste geral (medidas de ajuste absoluto), são medidas que determinam o grau em que o modelo estrutural e de mensuração prevê a matriz de covariância ou correlação, nestas medidas não é realizado nenhum esforço para saber se o ajuste da modelagem é pior ou melhor nos modelos estrutural e de mensuração; ajuste comparativo (medidas de ajuste incremental), compara o modelo proposto com algum modelo de referência, denominado modelo nulo; e ajuste parcimonioso (medidas de ajuste parcimonioso) relaciona o índice de qualidade do ajuste do modelo com o número de coeficientes estimados exigidos para atingir tal nível de ajuste, visa diagnosticar se o ajuste da modelagem foi obtido em virtude de “superajustamento” dos dados com muitos coeficientes.

Neste trabalho foi usado o *software Mplus*® versão 7.0, que permitiu a verificação dos seguintes ajustes do modelo (KLINE, 2011):

- Teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) com p-valor > 0.05;
- Root Mean Square Error of Approximation* - Raiz do erro quadrático médio de aproximação (RMSEA) – é a discrepância do grau de liberdade com  $p < 0.08$  e um limite superior do intervalo de confiança de 90% inferior a 0.08;
- Comparative Fit Index* (CFI) e *Tucker-Lewis Index* (TLI) superiores a 0.95;
- Weighted Root Mean Square Residual* (WRMR) - valores menores que 1.00;

- e) Parametrização *Theta* para controle das variâncias residuais - é *default* quando a estimação *Robust Weighted Least Squares* (WLSMV) é utilizada. Modelos em que uma variável categórica dependente tanto influencia como é influenciada por outra variável dependente observada ou variável latente só podem ser estimados usando a parametrização *Theta* (MUTHÉN; MUTHÉN, 1998-2010).

Para obter sugestões de alterações no modelo proposto, o comando *modindices* (índices de modificação) foi utilizado (BYRNE, 2012), considerando-se como sugestões valores superiores a 10 para elaboração e análise de novo modelo, desde que estas sugestões fossem plausíveis do ponto de vista teórico.

Dessa forma, foram estimados os coeficientes padronizados dos efeitos diretos, indiretos e totais das variáveis observadas e das variáveis latentes nos desfechos, considerando-se efeito significativo quando  $p\text{-valor} < 0.05$ .

Na presente tese, a utilização da SEM fez-se necessária para melhor investigar os caminhos relacionados do excesso de peso na asma ao longo do ciclo vital, desde o nascimento até a fase adulta.

### 3.6 Gráficos acíclicos direcionados – DAGs

Os gráficos acíclicos direcionados (DAGs), emergiram como uma ferramenta potencialmente útil na pesquisa epidemiológica. Os epidemiologistas por meio destes diagramas causais podem codificar graficamente relações entre variáveis, refinar suas perguntas de pesquisa e decidir sobre planos analíticos apropriados (GREENLAND; PEARL; ROBINS, 1999).

Esses modelos gráficos proporcionaram novas formalizações para alguns conceitos epidemiológicos importantes, como a noção de confundimento, viés de seleção e viés de aferição (HERNÁN; COLE, 2009). Além disso, têm sido utilizados como ferramentas auxiliares na análise de dados faltantes e na análise de mediação (PEARL, 2012).

Um DAG é composto de variáveis (nós) e setas entre nós (bordas direcionadas), de modo que o gráfico é acíclico, ou seja, não é possível começar em qualquer nó, seguir as bordas direcionadas na direção da seta e terminar por trás no mesmo nó. Um DAG causal é aquele em que as setas podem ser interpretadas como relações causais e em que todas as causas comuns de qualquer par de variáveis no gráfico também estão incluídas no gráfico. Se

houver uma borda dirigida de A para Y, então, diz-se que A é pai de Y e Y é dito ser um filho de A (GREENLAND; PEARL; ROBINS, 1999).

Um caminho é uma sequência de arestas adjacentes, ou seja, uma sequência de setas em qualquer direção. Se cada aresta em um caminho representa uma seta que aponta do primeiro para o segundo vértice, temos um caminho direto. Variáveis que interceptam o caminho direto entre dois vértices são chamadas de variáveis mediadoras. Uma variável é chamada de colisor quando, em um mesmo caminho, duas setas apontam para essa variável (FLEISCHER; ROUX, 2008).

Estas variáveis de colisão não devem ser controladas na análise, sob risco de causar viés de estratificação por uma variável de colisão, seu controle causará uma associação espúria entre variáveis em um ou mais caminhos da variável de colisão e poderá abrir caminhos pela porta de trás (FLEISCHER; ROUX, 2008).

Um caminho de porta de trás (*backdoor*) é um caminho que começa com uma seta apontando para a exposição e termina em uma seta apontando para o desfecho. Deve-se bloquear todo caminho de porta de trás que esteja desbloqueado, a fim de se obter uma estimativa não enviesada (CORTES; FAERSTEIN; STRUCHINER, 2016).

Os pressupostos dos DAGs são qualitativos e não paramétricos. Eles têm como papel complementar aos modelos estatísticos convencionais ao avaliar as dependências entre variáveis e conseqüentemente as implicações para a validade para as mediadas de efeito (GREENLAND; PEARL; ROBINS, 1999).

Os DAGs auxiliam na identificação das variáveis para as quais é necessário ajustar na avaliação do efeito da exposição na doença, bem como permite o reconhecimento daquelas para as quais o controle é inapropriado ou desnecessário (CORTES; FAERSTEIN; STRUCHINER, 2016).

Em síntese, o uso de DAGs permite que se determine um conjunto suficiente de variáveis para bloquear os caminhos da porta de trás e controlar o confundimento em estruturas causais, evitando-se também ajustes desnecessários ou sobreajustes, permitindo melhorar a aferição de efeitos (FLEISCHER; ROUX, 2008).

Desta forma, sua utilização para investigações complexas é importante como a que fora realizada na presente tese acerca das relações do consumo de SSBs e desfechos metabólicos para doenças não transmissíveis e a asma.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo analítico com dados advindos de uma pesquisa matriz intitulada “Da Saúde Perinatal à Saúde do Adulto Jovem: Estudo da Coorte Nascida em 1978/79, nos Hospitais de Ribeirão Preto, São Paulo”. Foram utilizados dados referentes a três seguimentos da coorte: o primeiro, na ocasião do nascimento dos participantes (1978/79); o segundo, quando os participantes tinham de 9-11 anos de idade (1987/89) e; o quarto seguimento, aos 23-25 anos de idade dos participantes (2002/04).

O primeiro artigo foi um estudo analítico de coorte prospectiva, que estimou a associação do excesso de peso ao longo do ciclo vital com a asma em adultos.

O segundo artigo, por sua vez, foi analítico, de caráter transversal, que analisou a associação do consumo de SSBs com os múltiplos fatores de risco metabólicos, obesidade, hipertensão e asma em adultos jovens.

### **4.2 Local de estudo**

O presente estudo foi realizado com dados referentes à população residente na cidade Ribeirão Preto – SP, localizada a 320 km a nordeste da capital do estado de São Paulo, na região Sudeste do Brasil, uma região rica e industrializada, que tinha um Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0.626, em 1991, de 0.733 em 2000, ocupando em 2000, o sexto lugar no ranking do Estado de São Paulo, considerando os 645 municípios do Estado, e o 22º lugar no ranking nacional, levando em conta os 5.561 municípios do país (BRASIL, 2013).

Contava na época do levantamento de dados da primeira fase do estudo com 318.496 habitantes no município, distribuídos em uma área de 1057 km<sup>2</sup> (densidade demográfica de 301,21 hab/km<sup>2</sup>). Destes, 308.345 habitantes (96,81%) residiam na zona urbana e 10.151 (3,18%) na zona rural. Havia 77.105 domicílios particulares e fixos, dos quais 81,26% eram ligados à rede de esgotos e 98,13% tinham luz elétrica (BARBIERI et al., 1989). Em 2005, tinha uma população de 543.885 habitantes e uma área de 642 km<sup>2</sup> (BRASIL, 2013).

A população economicamente ativa (PEA) correspondia a 136.034 indivíduos (42,71% da população total), e as principais atividades econômicas eram prestação de

serviços, comércio de mercadorias e indústria de transformação - destacando-se a agroindústria da cana-de-açúcar, sendo a região mais importante do país nessa atividade - que absorviam 77.399 pessoas (56,89% da PEA) (BARBIERI et al., 1989).

O rendimento mensal médio per capita era de 1,85 salários mínimos (salário mínimo em maio de 1978: 1.560 cruzeiros, dólar em junho de 1978: 18,00 cruzeiros e maio de 1979: 25,60 cruzeiros), sendo que 35.676 indivíduos (26,22% da PEA) recebiam até 1 salário mínimo e 25.801 (18,96% da PEA) acima de dez salários mínimos. Quanto à escolaridade estimava-se que 244.937 pessoas a partir do 5º ano de vida (86,14% da população total nessa faixa etária) eram alfabetizadas (BARBIERI et al., 1989).

Ribeirão Preto contava, na época de início da coorte, com 8 hospitais que apresentavam serviço de maternidade: um hospital universitário (Hospital das Clínicas - HC) que atendia quase que exclusivamente indigentes, composto de duas unidades ("Cidade e Campus"), um outro que atendia indigentes, previdenciários e particulares (Santa Casa de Misericórdia - HSC), quatro que atendiam previdenciários e particulares (Hospital São Francisco - HSF, Hospital Ribeirão - HR, Hospital Beneficência Portuguesa - HBP e Hospital São Paulo - HSP) e um que atendia prioritariamente particulares (Hospital São Lucas - HSL) (BARBIERI et al., 1989).

Em 2010, segundo o último censo do IBGE, Ribeirão Preto era o nono município mais populoso do estado de São Paulo com 604.682 habitantes numa área de 651 km<sup>2</sup>, com um IDH de 0,8. Tornou-se a região sucroalcooleira mais importante do mundo, devido à produção de açúcar e álcool e desenvolvimento de tecnologias de ponta para este setor. Apresenta-se como referência em ensino e pesquisa principalmente na área da saúde. E tem uma das maiores rendas per capita do país, que cresceu de 3.790,34 dólares em 1970 para 8.181,90 dólares em 1996 e posteriormente, para 13.041,50 dólares em 2010; ocupando a 28ª posição no ranking das cidades mais ricas do país (BRASIL, 2013).

### **4.3 População e Amostra em Estudo**

A decisão quanto à população de estudo do projeto matriz baseou-se no fato de vários trabalhos terem demonstrado que, em Ribeirão Preto, a maioria dos nascimentos ocorria em hospitais. As informações para o estudo foram obtidas a partir de 9.067 entrevistas realizadas com as mães imediatamente após o parto, o que correspondeu a 98% dos recém-nascidos vivos nascidos nas oito maternidades de Ribeirão Preto, durante o período de 1 ano. A proporção de mães que recebeu alta do hospital antes que pudessem ser entrevistadas foi de



2,5% e menos de 1% se recusou a ser entrevistada. Os recém-nascidos cujas mães não residiam em Ribeirão Preto (N=2.094), na data do parto, foram excluídos. Então 6.973 recém-nascidos permaneceram no estudo, sendo 6.827 nascidos de gestações únicas e 146 correspondendo a gestações gemelares; os gemelares também foram excluídos (CARDOSO et al., 2007).

Os principais objetivos deste primeiro seguimento do estudo foram analisar as características sociodemográficas da população e os cuidados médicos oferecidos durante a gravidez e o parto, para estimar o baixo peso ao nascer e as taxas de mortalidade infantil, bem como a relação de fatores socioeconômicos, demográficos e reprodutivos e a classe social aos indicadores perinatais e a utilização de serviços de saúde (CARDOSO et al., 2007).

No segundo seguimento desta coorte, em 1987/89, os participantes foram avaliados com 9-11 anos de idade, na escola, lugar que oferecia a maior probabilidade de localizar o maior número possível de crianças, levando em conta a elevada taxa de acesso à escola em Ribeirão Preto e a baixa taxa de migração inferior a 1% (SEADE, 2005; CARDOSO et al., 2007).

O principal objetivo deste segundo acompanhamento foi a avaliação de indicadores de saúde em crianças em idade escolar, em função das condições de nascimento, sociais e biológicas, com uma análise dos aspectos de crescimento e desenvolvimento. A intenção era recolher informações sobre 50% dos indivíduos da coorte 1978-1979. Dos escolares localizados por meio das fichas de inscrição da 1ª a 4ª série do ensino fundamental, 2.861 pertenciam ao grupo inicial (43,5%), após a exclusão de mortes até o primeiro ano de vida (n=257), ausentes e desistentes. As crianças com os pesos de nascimentos mais baixos, cujas mães tinham baixa escolaridade, não tinham companheiro, eram multíparas, ou fumaram durante a gravidez tiveram menores taxas de acompanhamento (BETTIOL et al., 2007; TOMÉ et al., 2007; CARDOSO et al., 2007).

O terceiro seguimento, ocorreu em 1996/1997, somente com indivíduos do sexo masculino no momento do recrutamento para o serviço militar obrigatório (n=2.048) (CARDOSO et al., 2007).

O quarto seguimento do estudo de coorte, que também foi utilizado no presente estudo, foi iniciado em 2002, estendendo-se até o ano de 2004, quando os indivíduos tinham de 23-25 anos de idade. Nessa ocasião, Ribeirão Preto tinha 543.885 habitantes e uma taxa de urbanização de 99,6% (SEADE, 2005). Por esta razão, a pesquisa foi realizada apenas na área urbana. Um total de 5.665 indivíduos dos 6484 indivíduos vivos aos 20 anos de idade foi localizado por meio de uma busca no sistema de agendamento eletrônico de consultas (Hygia)

para usuários dos serviços médicos do Sistema Único de Saúde (SUS), das listas de usuários de planos de saúde privados, nas fichas de avaliação dos escolares da coorte realizada em 1987/89 e na ficha de avaliação dos conscritos pertencentes à coorte original (HAEFFNER et al., 2002; CARDOSO et al., 2007).

Com base na caracterização geoeconômica da cidade, foi realizada uma divisão em quatro regiões definidas pela renda do chefe do domicílio e classificadas como classe baixa (D), classe média (C), classe média alta (B) e classe alta (A). Um em cada três indivíduos pertencentes à mesma área geográfica foi contatado. Em caso de recusa ou da impossibilidade de participar (por exemplo, prisão, morte ou doença grave) ou a incapacidade para localizar um indivíduo, o contato foi feito com o próximo nome na lista (BARBIERI et al., 2006). Neste processo, 705 indivíduos foram substituídos por causa da recusa (209 casos), a prisão (31 casos), a morte depois de 20 anos de idade (34 casos), e a não presença no momento da entrevista (431 casos) (BARBIERI et al., 2006).

O objetivo do quarto seguimento da coorte foi avaliar a associação entre desnutrição intrauterina e antecedentes de doenças não transmissíveis de adultos, bem como a associação entre variáveis de nascimento e altura e índice de massa corporal na idade escolar e em adultos jovens, além de o efeito de alguns fatores intervenientes, tais como tabagismo, sedentarismo, etilismo e uso de drogas sobre as associações em estudo (BARBIERI et al., 2006).

A amostra avaliada neste quarto seguimento é parte representativa de uma população real de 6.484 indivíduos nascidos em Ribeirão Preto, vivos aos 20 anos de idade. Como o estudo realizado se tratava de uma coorte, o cálculo para definir o tamanho da amostra foi realizado de maneira que permitisse estimar prevalências para vários desfechos que seriam objetivos do estudo em suas diversas fases.

Para que o cálculo amostral permitisse estimar uma prevalência de 10%, com precisão de 1,1% e intervalo de confiança de 95%, o tamanho da amostra final, considerado representativo da população, correspondeu a aproximadamente 30% da população de indivíduos vivos aos 20 anos de idade (6.484 pessoas), correspondendo a 1.946 indivíduos. Foi compreendido assim, que o número de indivíduos inclusos naquele estudo ( $n=2.063$ ) foi suficiente para testar os objetivos do estudo.

Dos 5.665 identificados, 2.063 indivíduos forneceram dados de questionário e outros testes laboratoriais, o que correspondeu a 31,8% da coorte original (CARDOSO et al., 2007).

Atualmente, essa Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto encontra-se em seu quinto seguimento, com os participantes com idade entre 37-39 anos, pretendendo analisar as

condições do indivíduo no momento atual, de modo a associar esses dados como risco de desenvolver excesso de peso, obesidade abdominal, hipertensão arterial, desregulações lipídicas e vasculares, depressão e até outros transtornos mentais menores.

Para a análise do primeiro artigo referente ao excesso de peso ao longo do ciclo vital e sua associação com a asma do adulto foram usados dados dos participantes de três seguimentos da coorte: *baseline*, segundo seguimento (idade escolar entre 9-11 anos) e quarto seguimento (idade adulta 23-25 anos). O terceiro seguimento não foi utilizado, pois incluiu acompanhamento somente com indivíduos do sexo masculino aos 18 anos de idade.

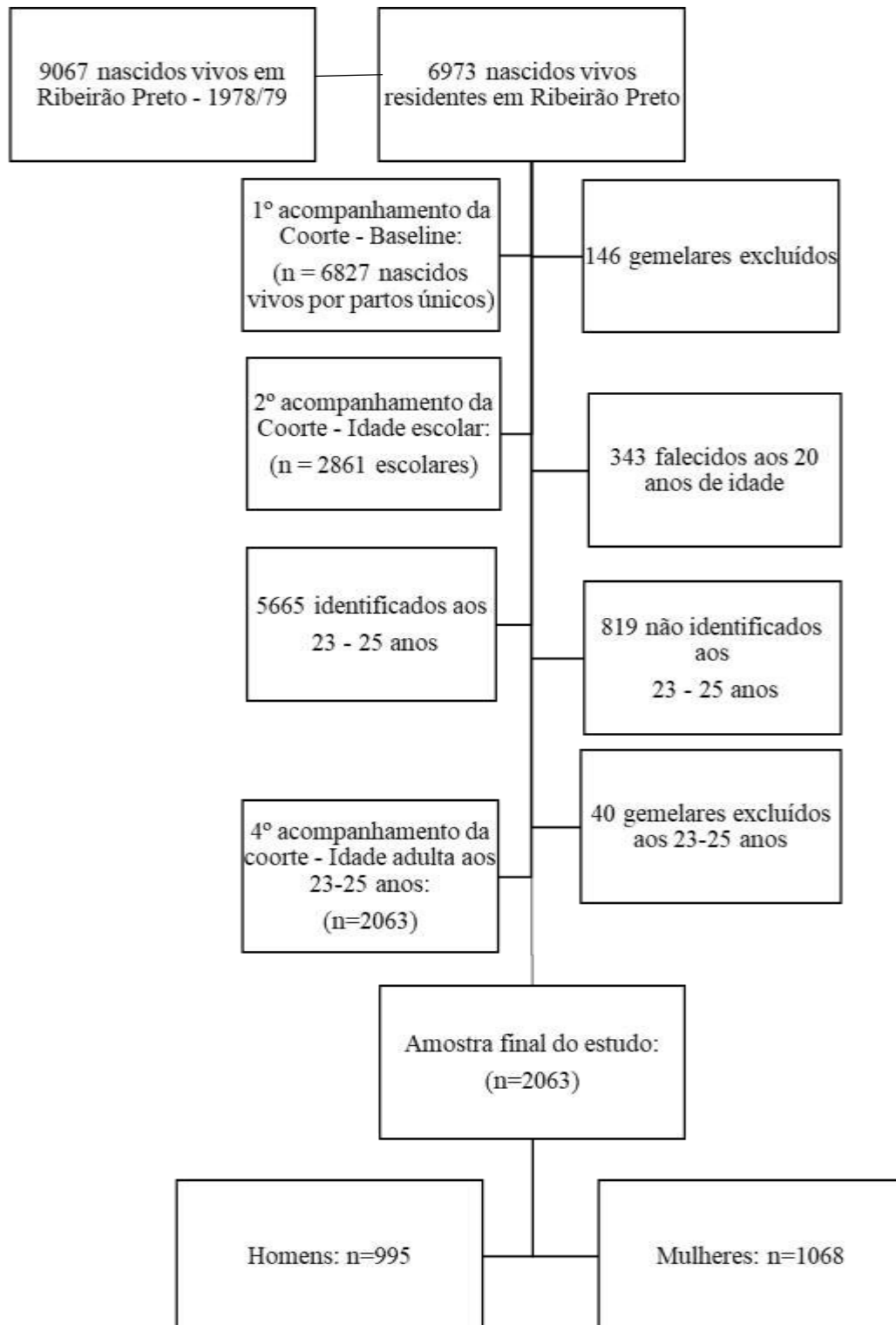
Desta forma, um total de 2.063 participantes foi incluído no primeiro artigo, pois apresentaram dados no quarto seguimento da coorte. Esse tamanho da amostra atingido permitiu estimar, para os principais desfechos de interesse, prevalências que estivessem na faixa de 50% com precisão relativa de 1.8%, e prevalências que estivessem em torno de 10% com precisão relativa de 1.1% com nível de confiança de 95%.

No segundo artigo, que avaliou a associação das SSBs com os fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma, foi utilizado somente dados do quarto seguimento da coorte, na idade adulta, totalizando 2.063 participantes, dos quais 995 eram homens e 1068 eram mulheres.

Maiores detalhes metodológicos da seleção da amostra e do seguimento da coorte podem ser verificados em trabalhos anteriores (BARBIERI et al., 2006; CARDOSO et al., 2007).

A Figura 2 mostra o fluxograma da amostra dos participantes dessa coorte de Ribeirão Preto, São Paulo, 1978-2002/04.

Figura 2 - Fluxograma da Coorte de Nascimento 1978/79 de Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil, 1978-2002/04



#### 4.4 Procedimentos de Coleta de Dados

A coleta de dados utilizada neste estudo foi realizada nos três seguimentos da coorte: no nascimento, na idade escolar e na idade adulta, utilizando métodos clássicos de entrevista e aplicação de questionários estruturados.

##### *Seguimento 1 - Nascimento 1978/79 (baseline)*

Ao nascimento - *baseline*, os questionários especialmente preparados para o projeto constaram fundamentalmente de oito itens principais relativos aos pais, à renda, à gestação e ao parto, incluindo a atenção médica ao recém-nascido, ao óbito da criança (quando ocorresse), à etnia e à reprodução humana (BARBIERI, 1985; BARBIERI et al., 1989), das quais foram retiradas algumas variáveis que foram utilizadas no presente estudo (ANEXO A).

As informações foram obtidas por meio de entrevistas com as mães que tiveram um ou mais nascidos vivos (um questionário para cada nascido vivo), do registro e prontuários dos hospitais-maternidades, dos parâmetros antropométricos dos recém-nascidos (peso, comprimento, comprimento tronco-cefálico e perímetro cefálico) obtidos entre 12 a 24h de vida somente nas duas unidades do HC e no JSF, além do peso e comprimento ao nascer de todas as crianças do projeto; dos mapas demógrafo-sanitários do Departamento Regional de Saúde (DRS-6) e dos atestados de óbito das crianças do projeto que morreram durante o primeiro ano de vida, colhidos nos cartórios de Ribeirão Preto e seus distritos (BARBIERI et al., 1989).

Durante o período de estudos, as entrevistadoras e as técnicas em antropometria, diariamente, visitavam todas as maternidades e colhiam as informações para preenchimento do formulário. A entrevista foi sempre realizada após o parto, e a cada uma das mães era explicado o objetivo da mesma e solicitada sua colaboração. Se estivesse de acordo, a entrevista era realizada, segundo o manual de instruções e a seguir era completada com os dados de informações hospitalares. Nos casos em que a mãe recebesse alta hospitalar antes da entrevista, esta era realizada no seu domicílio até 15 dias após o parto desde que residisse na zona urbana de Ribeirão Preto e, em caso de residir na zona rural ou em outro município, a entrevista ficava incompleta (BARBIERI et al., 1989).

A fim de evitar a exclusão de pacientes, diariamente era efetuada uma listagem de todas aquelas internadas em trabalho de parto, em todos os hospitais, sendo depois feita a

conferência com as fichas de entrevistas. Além disso, havia uma reunião semanal com todo o grupo participante da investigação, a fim de permitir a discussão e resolução rápida de problemas ocorridos (BARBIERI et al., 1989).

A equipe de campo foi composta por cinco entrevistadoras previamente treinadas pelos coordenadores e uma assistente social com experiência anterior em projeto de investigação por entrevista domiciliar (BARBIERI et al., 1989).

A parte de antropometria foi realizada por duas técnicas em medidas previamente padronizadas. Finalmente, a parte do levantamento dos atestados de óbito nos cartórios e dos casos que, por questões éticas, não foram entrevistados, ficou sob a responsabilidade de um pós-graduando de Pediatria (BARBIERI et al., 1989).

Uma vez completo, o questionário era revisado pela secretária e por um dos coordenadores e, a seguir, uma equipe composta de 3 pós-graduandos de Pediatria e 1 (uma) enfermeira procediam à codificação do material, utilizando-se de um manual específico (BARBIERI et al., 1989).

#### *Seguimento 2 – Idade escolar 1987/89*

No segundo seguimento da coorte, quando os participantes estavam em idade escolar, para iniciar o desenvolvimento da pesquisa foi realizado um contato preliminar com a Delegacia Regional de Ensino (DRE) de Ribeirão Preto e com a Secretaria Municipal de Educação (SME). Com um documento elaborado pelos Coordenadores do projeto, que continha as justificativas e a metodologia a ser desenvolvida nas escolas, os pesquisadores obtiveram a autorização por escrito dos responsáveis pela DRE e SME para estabelecer contato com os diretores das escolas de 1º grau estaduais e municipais. Nas escolas particulares essa autorização era solicitada diretamente ao diretor ou responsável pela escola. Havia na época 76 escolas de ensino de primeiro grau em Ribeirão Preto, entre escolas particulares, públicas estaduais e municipais e especiais (para crianças deficientes).

No contato inicial com a direção da escola era feito um levantamento de todas as crianças que frequentavam da 1ª à 4ª série do 1º grau, que tinham nascido no município de Ribeirão Preto no período de 15 de maio de 1978 a 31 de maio de 1979, ou seja, no período de realização do primeiro seguimento da pesquisa com os recém-nascidos. Esse levantamento era feito pela ficha de matrícula, e os dados das crianças localizadas eram anotados em ficha específica, uma para cada série, contendo o nome completo, sexo, endereço, nome da mãe,

data e hospital de nascimento (CARDOSO et al., 2007). Esta última informação, quando não constava na cópia da certidão de nascimento que na maioria das escolas estava anexada à ficha de matrícula, era solicitada à criança por meio de um outro impresso. Essa ficha contendo os nomes dos hospitais de Ribeirão Preto da época de nascimento da criança era enviada aos pais por meio do aluno, para que fosse assinalado o hospital em que nasceu, e devolvida à professora que a repassou posteriormente aos investigadores, em dia previamente combinado.

Após a obtenção destes dados, uma secretária fazia sua transcrição para fichas individuais, uma para cada criança. Em dia previamente combinado na primeira visita, a equipe retornava à escola para coleta dos dados antropométricos dessas crianças, que eram anotados nas fichas individuais (CARDOSO et al., 2007).

Foram então aferidos o peso, a estatura e o perímetro cefálico das crianças (BETTIOL et al., 2007; TOMÉ et al., 2007). Para a aferição do peso foram utilizadas as próprias balanças existentes nas escolas, quando estivessem em condições de uso; a medida do peso foi efetuada com aproximação de 100 gramas. Quando a escola não possuía balança ou a mesma estivesse com defeito, era utilizada uma balança do Departamento de Puericultura e Pediatria, cedida especialmente para esse fim. Para a aferição da estatura foram utilizados antropômetros fabricados exclusivamente para a pesquisa, cujas medidas eram tomadas em centímetros, com aproximação de 0,5 cm. Já a medida do perímetro cefálico foi feita com fita métrica inextensível passada anteriormente pela linha supraorbitária e posteriormente pelo occipício (TOMÉ et al., 2007).

A coleta dos dados iniciou-se no segundo semestre de 1987 e prolongou-se até o final de 1989 (BETTIOL et al., 2007; TOMÉ et al., 2007), devido ao grande número de escolas a serem visitadas, o grande número de visitas necessárias em cada escola (no mínimo três) e os períodos de greve que aconteceram durante esses anos nas escolas públicas estaduais.

No segundo semestre de 1989, quando os dados antropométricos da maioria das crianças já haviam sido coletados (20% da amostra das crianças), novamente as escolas selecionadas para entrevistas foram visitadas e as mães ou responsáveis foram convidadas a comparecer à escola. O questionário utilizado na entrevista com as mães ou responsáveis continha dados sobre a mãe (nome, situação conjugal, ocupação, escolaridade, hábito de fumar, número de filhos e história obstétrica), sobre o pai ou chefe da família (ocupação, hábito de fumar), renda familiar, escolaridade da criança (além dos outros dados já coletados - nome, data do nascimento, hospital em que nasceu, escola, série, peso, estatura, perímetro

cefálico) e opiniões da mãe ou responsável sobre reprodução humana (CARDOSO et al., 2007). Esse procedimento encerrou-se em novembro de 1989 na maioria das escolas e em janeiro de 1990 em algumas escolas públicas estaduais, que nesse período ainda estavam repondo aulas devido a greve.

Todos os dados coletados foram anotados na ficha individual de cada criança, codificados segundo o Manual de Codificação e digitados em microcomputador, por pessoal treinado.

Posteriormente, estes dados dos escolares foram unidos aos dados dos recém-nascidos, mediante busca manual da ficha do nascimento, pela comparação das informações em comum (hospital de nascimento, data de nascimento e sexo da criança) e também pelo nome da mãe da criança, anotado nas duas ocasiões. Por ter sido feito manualmente, ficha por ficha, demorou cerca de um ano para ser concluído. Nos casos em que não se dispunha de um dos dados para a busca, como por exemplo o hospital de nascimento, era necessário fazer a busca em todas as fichas de todos os hospitais, procurando a criança cujos outros dados - sexo, data de nascimento e nome da mãe - coincidisse nos dois arquivos.

Após a montagem do arquivo das fichas conjunto, contendo os dados de cada criança ao nascer e na escola, criou-se um arquivo comum no microcomputador, contendo os dados dos dois seguimentos da coorte (nascimento e idade escolar). Destes dados dos escolares, foram retiradas as variáveis utilizadas no primeiro artigo desta tese, a saber: peso e altura, para posterior cálculo do IMC.

#### *Seguimento 4 – Idade adulta 2002/04*

No quarto seguimento da coorte foram aplicados questionários estruturados e realizados avaliação antropométrica, exames clínicos e bioquímicos, seguindo técnicas padronizadas e recomendadas internacionalmente.

Um questionário geral, respondido pelos participantes sem interferência dos pesquisadores, foi utilizado a fim de se obter informações sobre as características socioeconômicas, como ocupação, renda, nível de instrução educacional, história familiar de doenças não transmissíveis, hábito de fumar, além de outros antecedentes familiares e ambientais. Também foi incluído um questionário sobre a atividade física na última semana, medindo a participação em esportes e uso do tempo livre - *International Physical Activity Questionnaire* – IPAQ (ANEXO B).



Informações a respeito de doenças prévias, sintomas de asma, atopia, rinite, eczema e características ambientais foram obtidas por meio de um questionário contendo perguntas da Pesquisa Sobre Saúde Respiratória da Comunidade Europeia – *European Community Respiratory Health Survey* (ECHRS) aplicado por fisioterapeuta (CHINN et al., 1997; BARBIERI et al., 2006) (ANEXO C).

O consumo de alimentos foi obtido por meio de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) quantitativo validado para a população brasileira (RIBEIRO; CARDOSO, 2002), o qual foi elaborado a partir de um instrumento validado para a comunidade nipo-brasileira de São Paulo (CARDOSO; STOCCO, 2000; CARDOSO et al., 2001) e adaptado para uso em programas de prevenção de doenças e agravos não transmissíveis para adultos, com exclusão dos alimentos de origem japonesa (ANEXO D). Esse QFA foi aplicado por nutricionistas, com o auxílio de um álbum fotográfico para estimar as porções consumidas, com suas respectivas frequências de consumo, a qual variou de nunca até nove vezes por dia, semana ou mês (BARBIERI et al., 2006).

As medidas antropométricas de peso, altura e circunferência da cintura (CC) foram realizadas por médico e enfermeira treinados, de acordo com técnicas padronizadas: pessoa descalça e usando roupa leve. Os instrumentos utilizados foram balança de precisão periodicamente calibrada da marca Filizola®, antropômetros para medidas na posição ortostática, uma fita métrica não extensível e um calibrador de peso. O estado nutricional foi avaliado por meio do IMC e circunferência da cintura (TANNER, 1986; REZENDE et al., 2007).

A pressão arterial foi medida três vezes durante o período da manhã, com esfigmomanômetro digital da marca OMRON 712C® com um manguito do mesmo tamanho, que foi ajustado para a circunferência do braço. As medições foram feitas pela mesma pessoa, com intervalos de 15 minutos, com o participante sentado, com o braço esquerdo descansado na altura do coração. A média das duas últimas medições foi então calculada (BARBIERI et al., 2006; FERRARO et al., 2017).

Uma amostra de sangue de 40 ml foi recolhida assepticamente por um técnico médico ou de enfermagem após um jejum de pelo menos 12h. O sangue foi recolhido a partir da veia cubital utilizando um bisturi número 21, com o paciente na posição de repouso. A amostra foi identificada e centrifugada para obter o plasma, que foi congelado e armazenado para análise. Todos os exames foram processados nos laboratórios do Hospital Universitário da Faculdade

de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) (BARBIERI et al., 2006).

Foram feitas as seguintes dosagens: perfil lipídico (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de alta densidade e triglicerídeos), glicemia, insulina, pró-insulina, anticorpos anti-GAD e anti-insulina A2 e provas de coagulação (fibrinogênio, fator VII e tromboplastina) (CORTEZ, 2005).

O colesterol total, HDL colesterol e triglicerídeos foram determinadas por um método colorimétrico enzimático utilizando o aparelho de *Dade Behring Xpand* (*Dade Behring, Liederbach, Alemanha*) e reagentes de química clínica *Dade Behring Dimension* (BERNARDI et al., 2015).

Para os níveis glicêmicos foi usado um método colorimétrico enzimático (GOD / PAP, diagnóstico Humano, Alemanha) com coeficiente de variação de 4,2%. A insulina foi determinada por radioimunoensaio (*kit Insulin, DPC, Los Angeles, EUA*) com coeficiente de variação de 7,9% (SILVA et al., 2012).

A resistência insulínica foi medida pelo HOMA-IR, utilizando-se a fórmula:  $HOMA-IR = \text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) \times (\text{glicemia mg/dL} \div 18) \div 22,5$ . O diagnóstico de RI será considerado quando  $HOMA-IR > 2,720$  (GELONEZE et al., 2009; VILELA et al., 2016).

Após esta etapa do hemocentro, os pacientes eram conduzidos ao setor de pneumologia, no HCFMRP-USP, onde uma equipe de fisioterapeutas, um técnico treinado e experiente e médicos realizavam os testes de broncoprovocação com metacolina e de alergia cutânea (CORTEZ, 2005).

O teste de provocação brônquica com metacolina foi aplicado usando cloreto de metacolina (*Sigma, St. Louis, MO, EUA*), diluído em solução salina tamponada com fosfato de acordo com os critérios internacionais (CRAPO et al., 2000). Indivíduos que estivessem com infecção de vias aéreas superiores ou em uso de antibióticos e anti-histamínicos, não realizavam os exames de pneumologia, assim como gestantes e nutrizes. Os exames eram remarcados, havendo, perdas de casos, pois muitos participantes não retornavam ao hospital (CORTEZ, 2005).

A metacolina é um fármaco colinérgico que causa constrição por estimulação de receptores muscarínicos M3, atuando assim, diretamente sobre a musculatura lisa brônquica. Foi diluída em solução salina tamponada com fosfato (PBS) e preparada em diferentes concentrações, conforme técnica descrita por Cockcroft et al. (2010).

Para iniciar a medida de reatividade brônquica, era colocado no nebulizador um volume de 3 ml de solução salina tamponada com fosfato (PBS), considerada solução controle. O indivíduo inalava a solução, respirando em volume corrente, durante 2 minutos e após intervalo de 2 minutos, era realizada nova medida de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Em seguida, diferentes concentrações de metacolina foram inaladas cada uma sendo o dobro da anterior, correspondendo a: 0,06 – 0,125 – 0,25 – 0,5 – 1,0 – 2,0 – 4,0 – 8,0 – 16 mg/ml. O procedimento de inalação para cada concentração foi o mesmo utilizado para PBS e seguido por medidas de VEF1 (PEREIRA, 2013).

As concentrações eram inaladas sucessivamente, até que ocorresse queda do VEF1 maior ou igual a 20%, ou se os sintomas como tosse, sibilância, sensação de opressão no tórax fossem relevantes para a interrupção do teste ou ainda se a concentração de 16 mg/ml fosse atingida. A queda do VEF1 foi constatada por três manobras aceitáveis. Uma curva dose-resposta foi elaborada e a concentração de metacolina necessária para a queda de 20% no VEF1 (PC20) foi calculada (CRAPO et al., 2000; PEREIRA, 2013).

Após o término do teste, foi administrado broncodilatador (200 mcg de salbutamol em spray) ou aerossol contendo soro fisiológico, brometo de ipratrópio e sulfato de terbutalina e, após dez minutos, realizada nova espirometria para medida do VEF1. O indivíduo era dispensado somente com VEF1 igual ou superior a 90% do VEF1 basal (PEREIRA, 2013).

Os participantes receberam um lanche após a coleta de sangue, almoço numa cantina da faculdade de enfermagem e, aqueles que dependiam de condução, receberam vale-transporte para ônibus. Além disso, era fornecido atestado médico ao participante para apresentar em seu local de trabalho (PEREIRA, 2013).

Os resultados dos exames realizados eram enviados aos participantes por meio de cartas, para o endereço obtido no momento da entrevista. Quando era detectado algum problema de saúde ou alteração nos exames realizados dentro do projeto temático, o participante tinha esse exame repetido para confirmar a alteração e era encaminhado a atendimento médico específico (PEREIRA, 2013).

Após esta fase de coleta de dados, os questionários foram codificados e digitados em um computador por pessoas treinadas mediante procedimentos padronizados. A codificação foi verificada pelo supervisor de campo por amostragem (10% de todas as paradas) para detectar erros sistemáticos durante esta fase do processo. Foram observados erros esporádicos (<1%) dentro do intervalo esperado para este tipo de estudo. Todas as informações digitadas no computador foram verificadas (BARBIERI et al., 2006).

## 4.5 Variáveis estudadas

De posse destas informações e com base na literatura científica acerca dos fatores associados ao desenvolvimento da asma e dos fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis, foram construídos modelos teóricos para o desenvolvimento do primeiro estudo que objetivou estimar a associação do excesso de peso ao longo do ciclo vital com a asma em adultos e o para o segundo artigo que visou analisar a associação entre o consumo de bebidas ricas em açúcares de adição com os múltiplos fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em adultos jovens..

Assim, consideraram-se as variáveis que estão descritas a seguir na construção dos modelos teóricos desta tese:

*4.5.1 Artigo 1: Excesso de peso ao longo do ciclo vital e sua associação com a asma do adulto: Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978/79*

### *Variáveis latentes*

Análises fatoriais exploratórias iniciais foram realizadas a fim de determinar o número de variáveis necessárias para explicar as correlações entre um conjunto de variáveis observadas, pois se tinha uma teoria subjacente, mas não se conhecia a partir das variáveis medidas, o número de fatores necessários para sua composição. Posteriormente, fora realizada a análise fatorial confirmatória (AFC), na qual os fatores determinados anteriormente pela AFE foram verificados (BLOCK et al., 1986).

Para as variáveis latentes, adotaram-se como pressupostos: cargas convergentes (CF) (acima de 0.50) em AFE; posteriormente, as variáveis latentes foram verificadas por meio de análise fatorial confirmatória (AFC), adotando-se as seguintes estimativas: a) p-valor maior que 0.05 no teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ); b)  $p < 0.08$  e um limite superior do intervalo de confiança de 90% inferior a 0.08 para o *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA); c) CFI (*Comparative Fit Index*) e TLI (*Tucker-Lewis Index*)  $> 0.95$ ; d) valores menores que 1.00 para o WRMR (*Weighted Root Mean Square Residual*) e; e) validade discriminante, ou seja, as correlações entre os indicadores não devem ser excessivamente altas ( $> 0.90$ ), uma vez que cada indicador deve medir um aspecto distinto da variável latente (KLINE, 2011). Para obter sugestões de alterações a variável latente proposta, o comando

modíndices (índices de modificação) foi utilizado (BYRNE, 2012). Todas estas análises foram realizadas no *software Mplus*® versão 7.0.

*Variável latente: situação socioeconômica do pré-natal (baseline)*

A variável latente situação socioeconômica do pré-natal (SES do pré-natal) foi formada pelas seguintes variáveis: a) escolaridade materna (1 = 0 a 4 anos; 2 = 5 a 8 anos; 3 = 9 a 11 anos e 4 = 12 ou mais anos de estudo); b) ocupação materna (1 = trabalhadoras manuais não qualificadas; 2 = trabalhadoras manuais semi-qualificadas e qualificadas e; 3 = trabalhadoras não manuais), segundo classificação do *International Standard Classification of Occupation* (ISCO) (OLSEN; FRISCHE, 1993) e; c) renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro vigente no período de 1978/79, em cruzeiros (Cr\$ 1.560.00 em 1978 e Cr\$ 2.268.00 em 1979), categorizada em: 1 = 0 a 1.9 salários mínimos; 2 = 2 a 2.9 salários mínimos; 3 = 3 a 4.9 e; 4 = 5 ou mais salários mínimos.

*Variável latente: situação socioeconômica atual do adulto (4º Seguimento da coorte)*

A variável latente situação socioeconômica do adulto (SES atual do adulto) foi composto pelas seguintes variáveis: a) escolaridade do adulto (1 = 0 a 4 anos; 2 = 5 a 8 anos; 3 = 9 a 11 anos e; 4 = 12 ou mais anos de estudo); b) ocupação do adulto (1 = trabalhadores manuais não qualificados; 2 = trabalhadores manuais semiquualificados; 3 = trabalhadores manuais qualificados e 4 = trabalhadores não manuais) (OLSEN; FRISCHE, 1993) e; c) renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro vigente no período de 2002/04, em reais (R\$ 200.00 em 2002, R\$ 240.00 em 2003 e R\$ 260.00 em 2004), categorizada em: 1 = menos de 1 salário mínimo; 2 = 1 a 2.9 salários mínimos; 3 = 3 a 4.9; 4 = 5 a 9.9 e; 5 = 10 ou mais salários mínimos.

*Variáveis observadas/endógenas indicadoras do excesso de peso ao longo ciclo vital*

As seguintes variáveis foram consideradas como dependentes no caminho obesogênico ao longo do ciclo vital:

- 1º Seguimento (*baseline*): z-escore do IMC para a idade (categorizado em: 0 = magreza, escore  $z < -2$ ; 1 = eutrofia, escore  $z \geq -2$  e  $\leq +1$  e 2 = excesso de peso, escore  $z > +1$ ) (WHO 2006/2007).

- 2º Seguimento (idade escolar): IMC para a idade do escolar de 8-11 anos (categorizado em: baixo peso - escore  $z < -2$ ; eutrofia - escore  $z \geq -2$  e  $\leq +1$  e excesso de peso - escore  $z > +1$ ) (WHO 2006/2007).

- 4º Seguimento (idade adulta): IMC do adulto (categorizado em: 0 = desnutrição,  $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$ ; 1 = eutrofia,  $18,5 - 24,99 \text{ Kg/m}^2$ ; 2 = excesso de peso,  $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ) (WHO, 1995) e o relato pelo participante da história da obesidade parental (categorizado em 0 = sem relato de obesidade parental; 1 = sim, para relato de obesidade da mãe ou do pai; ou 2 = sim, para relato de obesidade da mãe e do pai).

#### *Desfecho: variável latente asma*

Como a variável asma é de difícil mensuração, usou-se uma variável latente contínua para avaliar a maior carga da doença na idade adulta. Até o momento, apenas um estudo usou uma variável latente para construção dessa variável asma e em um público-alvo distinto do presente, em crianças (NASCIMENTO et al., 2017).

As seguintes variáveis foram usadas para elaboração da variável latente asma em AFE: a) autorrelato do diagnóstico médico de asma (1=sim ou 0=não); b) presença de chiado nos últimos 12 meses (1=sim ou 0=não); c) medida de hiper-responsividade brônquica (categorizada em: 1 =  $\leq 4 \text{ mg/ml}$  para indicar hiper-responsividade brônquica ou teste positivo por dedução e 0 =  $> 4 \text{ mg/ml}$  sem hiper-responsividade brônquica); d) sensação de aperto no peito alguma vez ao acordar, nos últimos 12 meses (1=sim ou 0=não); e) falta de ar durante o dia, em repouso, nos últimos 12 meses (1=sim ou 0=não) e; falta de ar ao acordar durante a noite, nos últimos 12 meses (1=sim ou 0=não).

Após a verificação das cargas convergentes (acima de 0.50) na AFE, a variável latente foi verificado por meio de AFC, adotando-se as estimativas descritas anteriormente.

#### *Modelo teórico proposto*

No modelo teórico proposto, a “SES do pré-natal” seria um determinante mais distal (variável latente exógena), exercendo seus efeitos total, direto e/ou indireto sobre a obesidade

parental - usado como um indicador “proxy” da interação dos componentes genotípico-fenotípico na história da obesidade no ambiente familiar e sobre o excesso de peso ao longo do ciclo vital (excessos de peso ao nascer, do escolar e do adulto) e no desenvolvimento do desfecho asma na idade adulta.

#### *4.5.2 Artigo 2: Associação entre as bebidas ricas em açúcares de adição com os fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em adultos jovens: análise por modelos estruturais marginais*

##### *Variáveis de exposição:*

a) Frequência de consumo habitual de refrigerante: obtida pelo somatório das frequências diárias de consumo do refrigerante normal e o refrigerante fosfatado, sendo categorizada em tercís e em quartís de consumo, segundo sexo:

- Sexo masculino: 1º tercís: 0 – 0.56 vezes/dia; 2º tercís: 0.57 – 1.10 vezes/dia e 3º tercís: >1.10 vezes/dia / 1º quartís: 0 – 0.43 vezes/dia; 2º quartís: 0.44 – 0.86 vezes/dia e 3º quartís: 0.87 – 1.43 vezes/dia e 4º quartís: >1.43 vezes/dia.

- Sexo feminino: 1º tercís: 0 – 0.27 vezes/dia; 2º tercís: 0.28 – 0.86 vezes/dia e 3º tercís: > 0.86 vezes/dia / 1º quartís: 0 – 0.18 vezes/dia; 2º quartís: 0.19 – 0.51 vezes/dia e 3º quartís: 0.52 – 1 vez/dia e 4º quartís: > 1 vez/dia.

b) Frequência de consumo habitual de refrigerante e suco industrializado (SSBs): obtida pelo somatório das frequências diárias de consumo do refrigerante mais o suco industrializado, sendo categorizada em tercís e em quartís de consumo, segundo sexo:

- Sexo masculino: 1º tercís: 0 – 0.86 vezes/dia; 2º tercís: 0.87 – 1.57 vezes/dia e 3º tercís: >1.57 vezes/dia / 1º quartís: 0 – 0.71 vezes/dia; 2º quartís: 0.72 – 1.21 vezes/dia e 3º quartís: 1.22 – 2.07 vezes/dia e 4º quartís: >2.07 vezes/dia.

- Sexo feminino: 1º tercís: 0 – 0.64 vezes/dia; 2º tercís: 0.65 – 1.43 vezes/dia e 3º tercís: > 1.43 vezes/dia / 1º quartís: 0 – 0.53 vezes/dia; 2º quartís: 0.54 – 1 vezes/dia e 3º quartís: 1.01 – 1.86 vezes/dia e 4º quartís: >1.86 vezes/dia.

As frequências diárias de consumo das bebidas foram obtidas segundo metodologia proposta por Coelho et al. (2015), por meio da qual aos dados sobre o consumo de bebidas

após inserção em planilha eletrônica, atribuiu-se valor 1 (um) quando consumida 1 vez ao dia, caso a bebida fosse consumida mais de uma vez ao dia, multiplicava-se o valor 1 pela frequência diária relatada. Para as opções que contemplaram semana e mês, utilizou-se a frequência dividido pelo período, se semanal (7 - sete), se mensal (30 - trinta).

*Variáveis preditoras da exposição:*

- Escolaridade do adulto: em anos de estudo (0 a 8, 9 a 11 e 12 ou mais anos);
- Renda familiar atual: categorizada com base no salário mínimo nacional vigente no período de 2002/04 (R\$ 200.00 em 2002, R\$ 240.00 em 2003 e R\$ 260.00 em 2004), em menos de 1 salário mínimo, de 1 a 2.9 salários mínimos, de 3 a 4.9 e de  $\geq 5$  salários mínimos;
- Tabagismo atual: sim e não;
- Prática de atividade física: classificada em três categorias - sedentário, irregularmente ativo e ativo/muito ativo, mediante classificação proposta pelo IPAQ (2005).

*Desfechos: Fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma*

- Resistência insulínica: sim  $> 2.720$  e não  $\leq 2.720$  (GELONEZE et al., 2009; VILELA et al., 2016);
- Relação cintura-estatura: obtida pela divisão da circunferência da cintura (cm) pela medida da estatura (cm), categorizada em normal  $< 0.5$  e elevada  $\geq 0.5$  (BROWNING; HSIEH; ASHWELL, 2010; SAVVA; LAMNISOS; KAFATOS, 2013);
- Colesterol total: normal  $< 190$ mg/dL e elevado  $\geq 190$ mg/dL (FALUDI et al., 2017);
- HDL colesterol: normal ( $\geq 40$  mg/dL, nos homens e  $\geq 50$  mg/dL, nas mulheres) e reduzido ( $< 40$  mg/dL, em homens e  $< 50$  mg/dL, em mulheres) (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL, 2002).
- LDL colesterol: normal  $< 130$ mg/dL e elevado  $\geq 130$ mg/dL (FALUDI et al., 2017);
- Triglicérides: normal  $< 150$  mg/dL e elevado  $\geq 150$ mg/dL (FALUDI et al., 2017).
- Hipertensão arterial: sim (pressão arterial sistólica  $< 130$  mmHg e pressão arterial diastólica  $< 80$  mmHg ou em tratamento medicamentoso para hipertensão) e não (pressão arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg e pressão arterial diastólica  $\geq 80$  mmHg) (FLACK; CALHOUN; SCHIFFRIN, 2018);



- Asma: sim e não; os sintomas respiratórios utilizados para definir asma foram chiado (sim ou não), aperto no peito (sim ou não), falta de ar de noite ou durante o dia em repouso nos últimos 12 meses (sim ou não) e diagnóstico médico de asma (sim ou não). A presença de quaisquer destes sintomas com a hiper-responsividade brônquica a metacolina ( $\leq 4$  mg/ml para indicar hiper-responsividade brônquica ou quando o participante apresentava padrão obstrutivo com espirometria compatível e  $> 4$  mg/ml sem hiper-responsividade brônquica), definiu o diagnóstico de asma (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2017).

### *Modelo teórico*

Baseando-se na relação hipotetizada entre o consumo de SSBs, fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma foi construído um modelo teórico baseado no Gráfico Acíclico Direcionado (DAG), utilizando o *software DAGitty® (version 3.0 alpha, Johannes Textor)* (TEXTOR, 2011).

Nesse modelo a escolaridade e a renda familiar seriam os determinantes ancestrais, os quais exerceriam suas influências sobre as variáveis tabagismo e prática de atividade física (HISCOCK et al., 2012), no consumo alimentar (calorias totais) (TE MORENGA, MALLARD, MANN, 2012) e nos desfechos de risco metabólicos para doenças não transmissíveis (MALIK et al., 2013; CHEUNGPASITPORN et al., 2015). A renda, a escolaridade e as variáveis relacionadas ao estilo de vida (tabagismo e prática de atividade física) (QOBADI; PAYTON, 2012) também influenciariam o consumo das SSBs; as quais exerceriam influência nos fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis (ALLEN et al., 2017).

## **4.6 Análise Estatística**

### *4.6.1 Artigo 1: Excesso de peso ao longo do ciclo vital e sua associação com a asma do adulto: Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978/79*

As perdas da amostra nos diferentes seguimentos do estudo foram analisadas, sendo comparadas as variáveis do baseline e da fase escolar entre os adultos que compareceram e os que não compareceram para o 4º seguimento da coorte. Nesta comparação utilizou-se o teste

de qui-quadrado, considerando diferença estatisticamente significativa  $p$ -valor $<0.05$ . Identificaram-se que os participantes filhos de mães trabalhadoras manuais não qualificadas ( $p=0.001$ ), com 0 a 4 anos de estudo ( $p<0.0001$ ) e cujas famílias tinham renda familiar mensal de 0 a 1.9 salários mínimos ( $p<0.0001$ ) compareceram menos ao 4º seguimento da pesquisa.

A amostra final do estudo foi ponderada, calculando-se a probabilidade do participante ter comparecido no 4º seguimento da coorte em função das variáveis associadas significativamente no teste de qui-quadrado, por meio do modelo de regressão logística. Em seguida, calculou-se o inverso desta probabilidade de seleção, a fim de se minimizar a possibilidade de associações espúrias advindas das perdas da amostra. Esta variável foi utilizada na ponderação das estimativas dos modelos com equações estruturais.

As análises estatísticas iniciais e a construção da variável de ponderação foram realizadas no *software STATA*® versão 14.0 e a modelagem com equações estruturais no *software Mplus*® versão 7.0.

#### *4.6.2 Artigo 2: Associação entre as bebidas ricas em açúcares de adição com os fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em adultos jovens: análise por modelos estruturais marginais*

Para a comparação entre sexos das características socioeconômicas, de estilo de vida, dos fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma foram realizados testes de qui quadrado. O nível de significância adotado foi de 5%.

Os modelos estruturais marginais estimados com ponderação pelo inverso da probabilidade de consumo das SSBs foram usados na avaliação da associação entre consumo das bebidas ricas em açúcares e os desfechos metabólicos e a asma no adulto. Modelos estruturais marginais podem ser empregados na análise de dados observacionais para inferir causalidade, desde que os pressupostos de permutabilidade, positividade, exposições bem definidas e correta especificação do modelo sejam satisfeitos (HERNAN; ROBINS, 2006; COLE; HERNAN, 2008).

Para os modelos estruturais marginais, após análise do modelo teórico baseando-se no DAG, um conjunto mínimo suficiente de variáveis foi identificado para o ajuste do modelo, por meio do critério da porta de trás, composto por escolaridade, renda familiar, tabagismo e atividade física.

Em seguida, foram estimados modelos logísticos preditivos das exposições (refrigerantes e SSBs), ajustados para esse conjunto mínimo de variáveis; sendo então calculada a probabilidade das exposições para cada participante.

Posteriormente, foram estimados modelos explicativos, modelos estruturais marginais ponderados pelo inverso da probabilidade da exposição, para análise da associação entre exposição e os múltiplos desfechos metabólicos e a asma, por meio da análise de Poisson com ajuste robusto da variância.

As análises foram realizadas separadamente para homens e mulheres, a fim de verificar possíveis efeitos distintos entre os sexos. Foram comparados os primeiros e o último tercil (1° + 2° tercil *versus* 3° tercil) e os primeiros e o último quartil das exposições (1° + 2° + 3° quartil *versus* 4° quartil). As comparações de tercis e quartis de consumo foram usados pois permitiram explorar diferentes frequências de exposições, as quais podem ter efeitos distintos em múltiplos desfechos metabólicos e em doenças não transmissíveis em adultos jovens.

Usou-se o *software STATA®* versão 14.0 (*StataCorp, College Station, TX; www.stata.com*). A significância estatística considerada foi menor que 5% ( $p < 0.05$ ).

#### **4.7 Aspectos Éticos**

O quarto seguimento da coorte foi submetido, apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), em 07/02/2000, sob processo HCRP de nº 7606/99 (ANEXO E). Durante a realização dos dois seguimentos anteriores da coorte (nascimento e idade escolar), esta submissão não foi possível, devido à inexistência do Comitê de Ética em Pesquisa neste período.

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi estruturado e assinado pelos participantes do quarto seguimento da coorte (ANEXO F). Os TCLE foram estruturados para os diferentes momentos deste quarto seguimento, a saber: autorização para todas as avaliações, incluindo a coleta de sangue, teste de hiper-responsividade brônquica e teste de sensibilização alérgica; consentimento apenas para uma avaliação que não incluiria testes, ou consentimento para submeter-se pelo menos a um teste (BARBIERI et al., 2006).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Artigo 1

# Excesso de peso ao longo do ciclo vital e sua associação com a asma do adulto: Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978/79

(submetido à Revista *Public Health Nutrition*. Fator de impacto 2.326. Qualis A1)

## Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

**Submitted to**

Public Health Nutrition

**Manuscript ID**

PHN-RES-2018-0838

**Title**

LIFETIME OVERWEIGHT AND ITS ASSOCIATION WITH ADULT ASTHMA: 1978/79 RIBEIRÃO PRETO BIRTH COHORT, SÃO PAULO, BRAZIL

**Authors**

Padilha, Luana  
 Ribeiro, Cecília Cláudia  
 Nascimento, Joelma  
 Simões, Vanda Maria  
 Vitti, Fernanda  
 Cardoso, Viviane  
 Vianna, Elcio  
 Barbieri, Marco Antonio  
 Augusto Silva, Antônio  
 Bettiol, Heloisa

**Date Submitted**

13-Jul-2018

[Author Dashboard](#)

**EXCESSO DE PESO AO LONGO DO CICLO VITAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM A ASMA DO ADULTO: COORTE DE NASCIMENTO DE RIBEIRÃO PRETO, SÃO PAULO, BRASIL, 1978/79**

Luana Lopes Padilha<sup>1</sup>; Cecília Claudia Costa Ribeiro<sup>1</sup>; Antônio Augusto Moura da Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Rua Barão de Itapary, nº 155, Centro, São Luís, Maranhão, Brasil.

**Correspondência:** Cecília Cláudia Costa Ribeiro, Endereço: Rua Barão de Itapary, nº 155, Centro, São Luís, Maranhão, Brasil, E-mail: cecilia\_ribeiro@hotmail.com, Contato: +55 98 988335757.

**Versão abreviada do título:** Excesso de peso ao longo da vida e asma.

#### **Agradecimentos**

Os autores agradecem à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP) e à Universidade Federal do Maranhão (UFMA) pelo apoio prestado à realização deste trabalho.

#### **Financiamento**

Este trabalho foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). A FAPESP e o CNPq não tiveram nenhum papel no desenho, análise ou redação deste artigo.

**Conflito de interesse:** Nenhum.

#### **Autoria**

Luana Lopes Padilha realizou a análise dos dados e redação do artigo; Cecília Claudia Costa Ribeiro formulou a questão de pesquisa, realizou a redação e revisão do artigo; Antônio Augusto Moura da Silva revisou criticamente o artigo.

#### **Divulgação de Normas Éticas**

Este estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinque e todos os procedimentos envolvendo seres humanos / participantes do quarto seguimento da coorte

foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), em 07/02/2000, processo HCRP nº 7606/99. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi estruturado e assinado pelos participantes no quarto seguimento da coorte.

1           **EXCESSO DE PESO AO LONGO DO CICLO VITAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM A**  
2 **ASMA DO ADULTO: COORTE DE NASCIMENTO DE RIBEIRÃO PRETO, SÃO PAULO,**  
3 **BRASIL, 1978/79**

4  
5 **RESUMO**

6 **Objetivo**

7 Estimar a associação do excesso de peso ao longo do ciclo vital com a asma em adultos.

8 **Desenho/ Setting/ Sujeitos**

9 Estudo da Coorte de Nascimento de 1978/79, Ribeirão Preto, Brasil (n=2063), avaliada em três  
10 momentos: nascimento (baseline), idade escolar aos 9/11 anos e idade adulta aos 23/25 anos. Um  
11 modelo com equações estruturais foi proposto para explorar os efeitos do excesso de peso ao longo  
12 do ciclo vital sobre a variável contínua asma no adulto.

13 **Resultados**

14 A obesidade parental ( $\beta_{total}= 0.211$ ,  $P<0.0001$ ;  $\beta_{direto}= 0.115$ ,  $P=0.007$ ) e o excesso de peso na idade  
15 escolar ( $\beta_{total}= 0.565$ ,  $P<0.0001$ ;  $\beta_{direto}=0.565$ ,  $P<0.0001$ ) foram as variáveis ao longo do ciclo vital  
16 associadas com o excesso de peso na vida adulta. A obesidade parental ( $\beta_{direto}=0.105$ ,  $P=0.047$ ) e  
17 magreza ao nascer ( $\beta_{total}= - 0.124$ ,  $P=0.009$ ;  $\beta_{direto} = -0.131$ ,  $P=0.007$ ) foram as variáveis associadas  
18 com a variável contínua asma do adulto. A maior “SES atual” protegeu tanto do excesso de peso  
19 ( $\beta_{direto} = -0.171$ ,  $P=0.016$ ) quanto da variável contínua asma na vida adulta ( $\beta_{total}= -0.179$ ,  $P=0.041$ ;  
20  $\beta_{direto}= -0.182$ ,  $P=0.039$ ).

21 **Conclusões**

22 A obesidade parental foi ponto de partida dos caminhos do excesso de peso na infância e na vida  
23 adulta, com evidente efeito transgeracional. Excesso de peso do escolar está ligado ao excesso de  
24 peso no adulto. Quanto aos caminhos do peso na asma, a obesidade parental e a magreza ao nascer  
25 foram riscos para variável contínua asma na vida adulta.

26  
27 **Palavras-chave:** sobrepeso, life cycle stages, modelagem com equações estruturais, asma.

28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

## 35 **Introdução**

36

37 A asma é uma doença crônica que afeta 235 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>(1)</sup>; e vem  
38 sendo consistentemente associada a outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT)<sup>(2)</sup>; com as  
39 quais parece partilhar mecanismos fisiopatológicos comuns, que ainda precisam ser melhor  
40 explorados<sup>(3,4)</sup>.

41 A obesidade é um importante fator de risco às DCNT, a qual vem sendo associada à asma,  
42 desde o nascimento até a vida adulta<sup>(5-9)</sup>. O excesso de peso na infância aumenta o risco de  
43 desenvolver asma nessa fase da vida<sup>(5-7)</sup> ou no futuro<sup>(8)</sup>. O sobrepeso e a obesidade também têm sido  
44 associados com a asma no adulto, inclusive tendo sido mostrado um efeito dose-resposta do índice  
45 de massa corporal (IMC) na asma<sup>(9)</sup>.

46 A associação entre obesidade e asma envolve relações complexas de multicausalidade, com  
47 variáveis ligadas a inadequação do peso em diferentes momentos do ciclo vital. Os estudos com foco  
48 na obesidade e asma frequentemente consideraram o excesso de peso em um dado momento<sup>(10-13)</sup>.  
49 Poucos estudos prospectivos sobre a associação entre obesidade e asma ajustaram o modelo para  
50 variáveis do nascimento por meio de regressões convencionais<sup>(14, 15)</sup>.

51 Os modelos de regressão convencionais podem não ser os mais adequados para investigar o  
52 fenômeno da associação entre obesidade e asma, tendo em vista que essa associação envolve variáveis  
53 relacionadas ao peso do pré-natal, passando pelo nascimento, pela infância até a vida adulta, com  
54 relações de interdependência entre si. A modelagem com equações estruturais (SEM) pode ser uma  
55 ferramenta útil ao estudo de fenômenos epidemiológicos que envolvem múltiplas relações entre  
56 variáveis, sendo uma alternativa aos modelos convencionais<sup>(16)</sup>, a qual possibilitaria explorar as  
57 ligações envolvidas entre o excesso de peso e a asma.

58 O estudo da associação entre o excesso de peso ao longo do ciclo vital e asma na vida adulta  
59 pode contribuir para melhor compreensão dos aspectos de temporalidade e caminhos diretos e  
60 indiretos presentes nessa relação. Como hipótese assume-se que existam associações envolvendo o  
61 excesso de peso no nascimento, passando pela fase escolar e chegando à vida adulta, que estariam  
62 subjacentes ao risco da asma na idade adulta.

63 Sendo assim, o presente estudo teve por objetivo estimar a associação do excesso de peso ao  
64 longo do ciclo vital com a asma em adultos na Coorte de Nascimento, de Ribeirão Preto, São Paulo,  
65 Brasil, 1978/79, usando modelagem com equações estruturais.

66

67

68

69



## 70 **Métodos**

71

### 72 **Delineamento do estudo**

73

74 Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, intitulado “Da Saúde Perinatal à Saúde do Adulto  
75 Jovem: Estudo da Coorte Nascida em 1978/79, nos Hospitais de Ribeirão Preto, São Paulo”.

76 Ribeirão Preto é uma cidade localizada a 320 km a nordeste da capital do Estado de São Paulo,  
77 na região Sudeste do Brasil, uma região rica e industrializada, que tinha um Índice de  
78 Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0.626, em 1991, de 0.733 em 2000, ocupando em  
79 2000, o sexto lugar no ranking do Estado de São Paulo, considerando os 645 municípios do Estado,  
80 e o 22º lugar no ranking nacional, levando em conta os 5.561 municípios do país<sup>(17, 18)</sup>.

81

### 82 **Participantes e amostra**

83

84 A coorte de Ribeirão Preto de 1978/79, em seu primeiro seguimento - baseline, usou  
85 informações obtidas a partir de 9.067 entrevistas realizadas com as mães imediatamente após o parto,  
86 o que correspondeu a 98% dos recém-nascidos vivos nascidos nas oito maternidades de Ribeirão  
87 Preto, durante o período de 1 (um) ano, 1º de junho de 1978 a 31 de maio de 1979. A proporção de  
88 mães que recebeu alta do hospital antes que pudessem ser entrevistadas foi de 2,5% e menos de 1,0%  
89 se recusou a ser entrevistada. Os recém-nascidos cujas mães não residiam em Ribeirão Preto  
90 (N=2.094), na data do parto, foram excluídos<sup>(19)</sup>.

91 Então, 6.973 recém-nascidos permaneceram no estudo, sendo 6.827 nascidos de gestações  
92 únicas e 146, de gestações gemelares, os quais foram excluídos<sup>(19)</sup>. Destas 6.827 crianças nascidas de  
93 parto único, 257 faleceram no primeiro ano de vida<sup>(20)</sup> e outras 86 até os 20 anos de idade, totalizando  
94 343 óbitos, ficando assim 6.484 indivíduos aos 20 anos<sup>(21)</sup>.

95 No segundo seguimento desta coorte, em 1987/89, 2.861 crianças (43,5% da coorte original)  
96 foram avaliadas aos 9-11 anos de idade, nas escolas particulares, públicas estaduais e municipais<sup>(19)</sup>.

97 O terceiro seguimento, ocorreu em 1996/1997, somente com indivíduos do sexo masculino,  
98 no momento do recrutamento para o serviço militar obrigatório (n = 2.048)<sup>(19)</sup>.

99 No quarto seguimento da coorte, entre 2002/04, um terço da coorte foi buscado para nova  
100 etapa de seguimento. Foram identificados 5.665 indivíduos dos 6.484 vivos aos 20 anos. Dos 5.665  
101 identificados aos 23/25 anos, 2.063 indivíduos forneceram dados de questionário e outros testes  
102 laboratoriais, o que correspondeu a 31.8% da coorte original<sup>(19)</sup>.

103 Para a análise do excesso de peso ao longo do ciclo vital e sua associação à asma do adulto  
104 foram usados dados dos participantes de três seguimentos da coorte: baseline, 2º seguimento (idade

105 escolar entre 9-11 anos) e 4º seguimento (idade adulta aos 23-25 anos). O 3º seguimento não foi  
106 utilizado na presente pesquisa, pois incluiu somente indivíduos do sexo masculino aos 18 anos de  
107 idade, no período do recrutamento militar.

108 Dessa forma, um total de 2.063 participantes foi incluído no presente estudo, pois  
109 apresentaram dados no 4º seguimento da coorte. Esse tamanho da amostra atingido permitiu estimar,  
110 para os principais desfechos de interesse, prevalências que estivessem na faixa de 50% com precisão  
111 relativa de 1.8%, e prevalências que estivessem em torno de 10% com precisão relativa de 1.1% com  
112 nível de confiança de 95%. A Figura 1 mostra o fluxograma da amostra dos participantes. Maiores  
113 detalhes metodológicos dessa coorte podem ser verificados em trabalhos anteriores<sup>(19, 22)</sup>.

114

### 115 **Coleta de dados**

116

117 A coleta de dados da coorte incluiu entrevistas, aplicação de questionários estruturados,  
118 exames antropométricos, consultas a prontuários médicos e o teste de hiper-responsividade  
119 brônquica.

120 Do nascimento (baseline), foram obtidas as seguintes informações: escolaridade materna (em  
121 anos de estudo), ocupação materna, renda familiar (em salários mínimos), sexo do recém-nascido  
122 (masculino e feminino), peso (em gramas) e comprimento ao nascer (em centímetros). Quando as  
123 mães não foram entrevistadas, os dados eram coletados dos prontuários médicos.

124 Peso e comprimento ao nascer foram medidos por pessoal treinado com instrumentos  
125 apropriados. Os recém-nascidos foram pesados despídos numa balança calibrada semanalmente, com  
126 precisão de 10 gramas. O comprimento ao nascer foi medido com o recém-nascido deitado em  
127 posição supina sobre o neonatômetro<sup>(23)</sup>; esses dados foram verificados para obtenção dos escores de  
128 IMC por idade (z escore) dos recém-nascidos.

129 Da idade escolar, foram obtidas as informações do peso atual (em quilos) e altura (em metros),  
130 aos quais foram aferidos segundo técnicas recomendadas e por pessoal devidamente treinado, a fim  
131 de verificarem-se os escores de crescimento (z escore) do IMC para idade dos escolares.

132 Da idade adulta, foram obtidas as seguintes informações: idade do adulto (anos), escolaridade  
133 do adulto (em anos de estudo), ocupação do adulto, renda familiar (em salários mínimos), peso atual  
134 (em quilos), altura (em metros) e relato pelo participante da obesidade materna e paterna – história  
135 da obesidade parental.

136 O peso e a altura na idade adulta foram aferidos por pessoal capacitado seguindo técnicas  
137 padronizadas: pessoa descalça e usando roupa leve<sup>(24)</sup>. Para as medidas antropométricas, foi utilizada  
138 balança de precisão da marca Filizola® calibrada periodicamente e antropômetro apoiado na parede  
139 para medidas na posição ortostática<sup>(25)</sup>.

140 Informações referentes ao diagnóstico médico da asma, chiado nos últimos 12 meses,  
141 sensação de aperto no peito e falta de ar nos últimos 12 meses foram obtidas do questionário contendo  
142 perguntas da Pesquisa Sobre Saúde Respiratória<sup>(22)</sup>.

143 Também foi obtida a medida de hiper-responsividade brônquica por meio do teste de  
144 broncoprovocação com metacolina. Este teste foi aplicado com cloreto de metacolina (Sigma, St.  
145 Louis, MO, EUA) diluído em solução salina tamponada com fosfato, de acordo com os critérios  
146 internacionais<sup>(26)</sup>. O procedimento foi realizado no laboratório do Serviço de Pneumologia do  
147 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo  
148 (HCFMRP-USP) por um técnico treinado e experiente, um fisioterapeuta e um médico<sup>(22)</sup>.

149

## 150 **Processamento e análise estatística**

151

152 As perdas da amostra nos diferentes seguimentos do estudo foram analisadas, sendo  
153 comparadas as variáveis do *baseline* e da fase escolar entre os adultos que compareceram e os que  
154 não compareceram para o 4º seguimento da coorte. Nesta comparação utilizou-se o teste de qui-  
155 quadrado, considerando diferença estatisticamente significativa  $p$ -valor $<0.05$ . Identificaram-se que os  
156 participantes filhos de mães trabalhadoras manuais não qualificadas ( $p=0.001$ ), com 0 a 4 anos de  
157 estudo ( $p<0.0001$ ), cujas famílias tinham renda familiar mensal de 0 a 1.9 salários mínimos  
158 ( $p<0.0001$ ) compareceram menos ao 4º seguimento da pesquisa.

159 A amostra final do estudo foi ponderada, calculando-se a probabilidade do participante ter  
160 comparecido no 4º seguimento da coorte em função das variáveis associadas significativamente no  
161 teste de qui-quadrado, por meio do modelo de regressão logística. Em seguida, calculou-se o inverso  
162 desta probabilidade de seleção, a fim de se minimizar a possibilidade de associações espúrias  
163 advindas das perdas da amostra. Esta variável foi utilizada na ponderação das estimativas dos modelos  
164 com equações estruturais.

165 As análises estatísticas iniciais e a construção da variável de ponderação foram realizadas no  
166 *software STATA*® versão 14.0 e a modelagem com equações estruturais no *software Mplus*® versão  
167 7.0.

168

## 169 **Variáveis latentes**

170

171 Análises fatoriais exploratórias iniciais foram realizadas a fim de determinar o número de  
172 variáveis necessárias para explicar as correlações entre um conjunto de variáveis observadas, pois se  
173 tinha uma teoria subjacente, mas não se conhecia a partir das variáveis medidas, o número de fatores

174 necessários para sua composição. Posteriormente, fora realizada a análise fatorial confirmatória  
 175 (AFC), na qual os fatores determinados anteriormente pela AFE foram verificados<sup>(27)</sup>.

176 Para as variáveis latentes, adotaram-se como pressupostos: cargas convergentes (CF) (acima  
 177 de 0.50) em AFE; posteriormente, as variáveis latentes foram verificadas por meio de análise fatorial  
 178 confirmatória (AFC), adotando-se as seguintes estimativas: a) p-valor maior que 0.05 no teste do qui-  
 179 quadrado ( $\chi^2$ ); b)  $p < 0.08$  e um limite superior do intervalo de confiança de 90% inferior a 0.08 para o  
 180 *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA); c) Comparative Fit Index (CFI) e Tucker-Lewis  
 181 Index (TLI)  $> 0.95$ ; d) valores menores que 1.00 para o *Weighted Root Mean Square Residual*  
 182 (WRMR) e; e) validade discriminante, ou seja, as correlações entre os indicadores não devem ser  
 183 excessivamente altas ( $> 0.90$ ), uma vez que cada indicador deve medir um aspecto distinto da variável  
 184 latente<sup>(27)</sup>. Para obter sugestões de alterações a variável latente proposta, o comando modindices  
 185 (índices de modificação) foi utilizado<sup>(16)</sup>. Todas estas análises foram realizadas no *software Mplus*  
 186 versão 7.0.

187

188 ***Variável latente: situação socioeconômica do pré-natal (baseline)***

189

190 A variável latente situação socioeconômica do pré-natal (SES do pré-natal) foi formada pelas  
 191 seguintes variáveis: a) escolaridade materna (1 = 0 a 4 anos; 2 = 5 a 8 anos; 3 = 9 a 11 anos e 4 = 12  
 192 ou mais anos de estudo); b) ocupação materna (1 = trabalhadoras manuais não qualificadas; 2 =  
 193 trabalhadoras manuais semiqualficadas e qualificadas e; 3 = trabalhadoras não manuais, segundo  
 194 classificação do *International Standard Classification of Occupation* (ISCO)<sup>(28)</sup> e; c) renda familiar  
 195 mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro vigente no período de 1978/79, categorizada  
 196 em: 1 = 0 a 1.9 salários mínimos; 2 = 2 a 2.9 salários mínimos; 3 = 3 a 4.9 e; 4 = 5 ou mais salários  
 197 mínimos.

198

199 ***Variável latente: situação socioeconômica atual do adulto (4º Seguimento da coorte)***

200

201 A variável latente situação socioeconômica do adulto (SES atual do adulto) foi composto pelas  
 202 seguintes variáveis: a) escolaridade do adulto (1 = 0 a 4 anos; 2 = 5 a 8 anos; 3 = 9 a 11 anos e; 4 =  
 203 12 ou mais anos de estudo); b) ocupação do adulto (1 = trabalhadores manuais não qualificados; 2 =  
 204 trabalhadores manuais semiqualficados; 3 = trabalhadores manuais qualificados e 4 = trabalhadores  
 205 não manuais)<sup>(28)</sup> e; c) renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional vigente no período  
 206 de 2002/04, categorizada em: 1 = menos de 1 salário mínimo; 2 = 1 a 2.9 salários mínimos; 3 = 3 a  
 207 4.9; 4 = 5 a 9.9 e; 5 = 10 ou mais salários mínimos.

208

209 **Variáveis observadas/endógenas indicadoras do excesso de peso ao longo ciclo vital**

210

211 As seguintes variáveis indicadoras do excesso de peso ao longo do ciclo vital foram  
212 consideradas como endógenas:

213 - 1º seguimento (baseline): z-escore do IMC para a idade (categorizado em: 0 = magreza,  
214 escore  $z < -2$ ; 1 = eutrofia, escore  $z \geq -2$  e  $\leq +1$  e 2 = excesso de peso, escore  $z > +1$ )<sup>(29)</sup>.

215 - 2º seguimento (idade escolar): IMC para a idade do escolar de 9-11 anos (categorizado em:  
216 0 = desnutrição, escore  $z < -2$ ; 1 = eutrofia, escore  $z \geq -2$  e  $\leq +1$  e 2 = excesso de peso, escore  $z >$   
217  $+1$ )<sup>(29)</sup>.

218 - 4º seguimento (idade adulta): IMC do adulto (categorizado em: 0 = desnutrição,  $<18,5$   
219  $\text{Kg/m}^2$ ; 1 = eutrofia,  $18,5 - 24,99 \text{ Kg/m}^2$  e 2 = excesso de peso,  $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ )<sup>(30)</sup> e o relato pelo  
220 participante da história da obesidade parental (categorizado em 0 = sem relato de obesidade parental;  
221 1 = sim, para relato de obesidade da mãe ou do pai; ou 2 = sim, para relato de obesidade da mãe e do  
222 pai).

223

224 **Desfecho: variável latente asma**

225

226 Como a variável asma é de difícil mensuração, usou-se uma variável latente contínua para  
227 avaliar a maior carga da doença na idade adulta. Até o momento, apenas um estudo usou uma variável  
228 latente para construção dessa variável asma e em um público-alvo distinto do presente, em  
229 crianças<sup>(31)</sup>.

230 As seguintes variáveis foram usadas para elaboração da variável latente asma em AFE: a)  
231 autorrelato do diagnóstico médico de asma (1=sim ou 0=não); b) presença de chiado nos últimos 12  
232 meses (1=sim ou 0=não); c) medida de hiper-responsividade brônquica (categorizada em: 1 =  $\leq 4$   
233  $\text{mg/ml}$  para indicar hiper-responsividade brônquica ou padrão obstrutivo com espirometria  
234 compatível e 0 =  $> 4 \text{ mg/ml}$  sem hiper-responsividade brônquica); d) sensação de aperto no peito  
235 alguma vez ao acordar, nos últimos 12 meses (1=sim ou 0=não); e) falta de ar durante o dia, em  
236 repouso, nos últimos 12 meses (1=sim ou 0=não) e; falta de ar ao acordar durante a noite, nos últimos  
237 12 meses (1=sim ou 0=não).

238 Após a verificação das cargas convergentes (acima de 0.50) na AFE, a variável latente foi  
239 verificada por meio de AFC, adotando-se as estimativas descritas anteriormente.

240

241

242

243

244 **Modelo teórico proposto**

245

246 No modelo teórico proposto, a “SES do pré-natal” seria uma determinante mais distal  
 247 (variável latente exógena), exercendo seus efeitos total, direto e/ou indireto sobre a obesidade parental  
 248 - usado como um indicador “proxy” da interação dos componentes genotípico-fenotípico na história  
 249 da obesidade no ambiente familiar e sobre o excesso de peso ao longo do ciclo vital (excessos de  
 250 peso ao nascer, do escolar e do adulto) e no desenvolvimento do desfecho da variável contínua asma  
 251 na idade adulta (Fig. 2).

252

253 **Modelagem com equações estruturais**

254

255 A modelagem com equações estruturais (SEM) é uma ferramenta epidemiológica para testar  
 256 hipóteses de relações entre variáveis latentes (variáveis não observadas) e variáveis observadas,  
 257 permitindo a análise de um conjunto de equações estruturais<sup>(32)</sup>.

258 As variáveis latentes são resultantes de combinações de diversas variáveis observadas,  
 259 chamadas de variáveis indicadoras. O uso de variáveis latentes em SEM permite a melhoria da  
 260 estimação estatística por dois motivos: por representar os conceitos teóricos de forma mais adequada;  
 261 e ser livre de erro de mensuração. O erro de mensuração consiste de um erro aleatório, que é a porção  
 262 da variância na variável que mede algo diferente da dimensão de interesse. Assim, apenas a variância  
 263 comum (variância relacionada com a dimensão de interesse) compartilhada por diferentes indicadores  
 264 de uma variável latente permanece, fato que permite a estimativa dos efeitos livres de viés causado  
 265 por erros de mensuração<sup>(27)</sup>.

266 Na SEM usou-se o estimador “Raiz do resíduo quadrático médio ponderado - *Weighted Least*  
 267 *Squares Mean And Variance Adjusted*” (WLSMV), parametrização theta para controle das variâncias  
 268 residuais<sup>(32)</sup>, além da ponderação das estimativas por perdas de seguimento. A parametrização Theta  
 269 é *default* quando a estimação WLSMV é utilizada. Modelos em que uma variável categórica  
 270 dependente tanto influencia como é influenciada por outra variável dependente observada ou variável  
 271 latente só podem ser estimados usando a parametrização Theta<sup>(32)</sup>.

272 Para determinar se o modelo apresentou bom ajuste, consideraram-se as mesmas estimativas  
 273 já descritas anteriormente para AFC<sup>(16, 27)</sup>. O qui-quadrado, graus de liberdade e p-valor foram  
 274 avaliados, porém não foram adotados como parâmetros para o ajuste do modelo, devido sua  
 275 sensibilidade ao tamanho da amostra.

276 Na análise do modelo por SEM também foi usado o comando para verificação dos índices de  
 277 modificação (modindices), considerando-se como sugestões possíveis valores superiores a 10 para

278 elaboração e análise de novo modelo<sup>(16)</sup>, desde que estas sugestões fossem plausíveis do ponto de  
 279 vista teórico.

280 Dessa forma, foram estimados os coeficientes padronizados dos efeitos diretos (que expressa  
 281 a relação direta de uma variável sobre outra), efeitos indiretos (efeito que uma variável exerce  
 282 intermediada por uma terceira variável, chamada de mediadora) e efeitos totais (é o somatório de  
 283 todos os efeitos diretos e indiretos que uma variável exerce sobre outra), das variáveis observadas e  
 284 das variáveis latentes nos desfechos analisados<sup>(32)</sup>, considerando-se efeito significativo quando p-  
 285 valor<0.05.

286

## 287 **Resultados**

288

289 As características dos adultos e de seus pais da coorte estão descritas nas Tabelas 1 e 2. A  
 290 prevalência de hiper-responsividade brônquica nos adultos foi de 20.7% (n=427), do diagnóstico  
 291 médico de asma foi de 15.2% (n=313) e de chiado nos últimos 12 meses foi de 19.4% (n=401) (Tabela  
 292 2).

293 A variável latente inicial “Asma” em AFE apresentou cargas convergentes maiores que 0.50  
 294 para os indicadores: diagnóstico médico de asma (CF=0.745), chiado (CF=0.553) e medida de hiper-  
 295 responsividade brônquica (CF=0.702), sendo esses três indicadores usados na formação da variável  
 296 latente “Asma” na análise da SEM (dados não apresentados em tabelas).

297 O modelo da SEM teve bom ajuste, exceto para o p-valor do qui-quadrado que ficou inferior  
 298 a 0.05. Sugestões de modificações para esse modelo estiveram relacionadas a mudanças em variáveis  
 299 latentes, as quais não foram consideradas plausíveis do ponto de vista teórico (dados não apresentados  
 300 em tabelas).

301 No modelo da SEM, cada indicador das variáveis latentes “SES do pré-natal”, “SES atual do  
 302 adulto” e “Asma” tiveram cargas fatoriais acima de 0.60 e, todos os indicadores destas variáveis  
 303 latentes tiveram p-valores significantes ( $p < 0.0001$ ) (Tabela 3; Fig. 2).

304 Maiores valores de “SES do pré-natal” foram associados à obesidade parental ( $\beta_{direto}=0.101$ ,  
 305  $P=0.009$ ) e ao excesso de peso ao nascer ( $\beta_{total}=0.131$ ,  $P < 0.0001$  e  $\beta_{direto}=0.126$ ,  $P < 0.0001$ ) (Tabela  
 306 4).

307 Maiores valores de “SES do pré-natal” ( $\beta_{total}=0.183$ ,  $P < 0.0001$  e  $\beta_{direto}=0.155$ ,  $P < 0.0001$ ) e a  
 308 obesidade parental ( $\beta_{total} = 0.170$ ,  $P=0.001$  e  $\beta_{direto}= 0.166$ ,  $P=0.001$ ) foram associados ao excesso de  
 309 peso na idade escolar. O “SES do pré-natal” também teve um efeito indireto positivo no excesso de  
 310 peso na idade escolar, sendo este efeito mediado pela obesidade parental ( $\beta_{indireto}=0.017$ ,  $P=0.039$ )  
 311 (Tabela 4).

312 A obesidade parental ( $\beta_{total} = 0.211, P < 0.0001$  e  $\beta_{direto} = 0.115, P = 0.007$ ) e o excesso de peso  
 313 na idade escolar ( $\beta_{total} = 0.565, P < 0.0001$  e  $\beta_{direto} = 0.565, P < 0.0001$ ) foram associados ao excesso de  
 314 peso da vida adulta; enquanto menores valores da “SES atual do adulto” foram protetores ao excesso  
 315 de peso do adulto ( $\beta_{direto} = -0.171, P = 0.016$ ). A obesidade parental teve ainda um efeito indireto  
 316 positivo no excesso de peso do adulto, sendo este efeito mediado pelo excesso de peso na idade  
 317 escolar ( $\beta_{indireto} = 0.094, P = 0.001$ ) (Tabela 4).

318 Observou-se ainda uma associação entre a “SES do pré-natal” e a “SES atual do adulto” ( $\beta_{direto}$   
 319  $= 0.779, P < 0.0001$ ) (dados não apresentados em tabelas).

320 Dentre os indicadores de excesso de peso aqui estudados ao longo do ciclo vital, a obesidade  
 321 parental teve associação com a variável contínua asma da vida adulta ( $\beta_{total} = 0.105, P = 0.047$ ). E, no  
 322 outro extremo, a magreza ao nascer teve associação positiva com a variável contínua asma do adulto  
 323 ( $\beta_{total} = -0.124, P = 0.009$  e  $\beta_{direto} = -0.131, P = 0.007$ ) (Tabela 5).

324 Maiores valores da “SES do pré-natal” ( $\beta_{total} = -0.105, P = 0.009$ ) e maiores valores da “SES  
 325 atual do adulto” ( $\beta_{total} = -0.179, P = 0.041$  e  $\beta_{direto} = -0.182, P = 0.039$ ) tiveram efeito protetor para a  
 326 variável contínua asma no adulto (Tabela 5).

327

## 328 **Discussão**

329

330 No presente estudo, obesidade parental e excesso de peso na fase escolar tiveram associados  
 331 ao excesso de peso da vida adulta; enquanto, a maior “SES atual do adulto” foi protetora para esse  
 332 desfecho. A obesidade parental e a magreza ao nascer foram variáveis relacionadas à variável  
 333 contínua asma no adulto; enquanto a maior “SES do pré-natal” e maior “SES atual do adulto” foram  
 334 protetoras da variável contínua asma na vida adulta.

335 A obesidade parental associou-se com a obesidade na vida adulta, tendo efeito direto e também  
 336 indireto via excesso de peso na idade escolar. Esses achados são consistentes com a literatura, já  
 337 sendo conhecido que maior IMC materno<sup>(33, 34)</sup> ou paterno<sup>(35, 36)</sup> são associados ao maior IMC na  
 338 infância. A obesidade materna também já foi associada à obesidade do filho na vida adulta<sup>(37, 38)</sup>.  
 339 Achados de meta-análise também já verificaram associação entre o elevado IMC na infância com a  
 340 obesidade em adultos<sup>(39)</sup>. A obesidade parental parece ser um marcador da complexa interação entre  
 341 os fatores genéticos e os fatores ambientais dos progenitores, ilustrando assim a contribuição conjunta  
 342 de trajetórias ambientais, genéticas, epigenéticas e/ou compartilhadas<sup>(36)</sup>.

343 Maiores valores da “SES do pré-natal” foram fator de risco para obesidade parental, para o  
 344 excesso de peso ao nascer e para o excesso de peso do escolar, enquanto os maiores valores da “SES  
 345 atual do adulto” foram fator de proteção para o excesso de peso do adulto. Esses efeitos distintos no  
 346 desfecho do excesso de peso das variáveis latentes da SES em dois momentos da coorte retratam a



347 transição nutricional que vem ocorrendo nas últimas décadas<sup>(40)</sup>. Estudos nos países emergentes na  
348 década de 90 mostravam a obesidade como doença da elite socioeconômica; enquanto estudos  
349 posteriores sinalizam a obesidade deslocando-se para os grupos com maior vulnerabilidade social<sup>(41)</sup>.

350 Em relação à asma do adulto, foi observado um efeito total da obesidade parental nesse  
351 desfecho; podendo ser explicado pelo desenvolvimento de interações sinérgicas entre gene e  
352 ambiente, como filhos de indivíduos obesos terem uma predisposição genética para o ganho de peso  
353 em excesso dentro de ambientes domésticos obesogênicos; em conjunto, esses fatores resultariam em  
354 outras doenças inflamatórias e/ou crônicas, dentre as quais está inserida a asma<sup>(40)</sup>.

355 Ainda que a obesidade parental tenha sido a única variável relacionada ao excesso de peso no  
356 ciclo vital com efeito na variável contínua asma do adulto, a associação da obesidade parental com  
357 os desfechos intermediários do estado nutricional do escolar e o estado nutricional do adulto podem  
358 auxiliar na explicação do porquê de estudos anteriores terem encontrado associações dessas últimas  
359 variáveis com a asma<sup>(6, 9, 13, 42)</sup>.

360 No outro extremo em relação ao peso, ser magro ao nascer foi associado à variável contínua  
361 asma do adulto. Estudos de meta-análise mostraram associação tanto do baixo peso ao nascer<sup>(42)</sup>  
362 quanto do maior peso ao nascer<sup>(8)</sup> no risco futuro de asma, utilizando o peso para idade gestacional.  
363 Este estudo diferencia-se dos anteriores por classificar o estado nutricional das crianças segundo um  
364 indicador antropométrico, permitindo a verificação da magreza e do excesso de peso e suas possíveis  
365 relações ao longo do tempo.

366 Como possíveis explicações para esse efeito da magreza ao nascer na asma sugere-se  
367 mecanismos intrauterinos que afetam a imunidade ou o desenvolvimento pulmonar<sup>(43)</sup>. Entretanto, o  
368 mecanismo epigenético do fenótipo poupador, pelo qual o ambiente de restrição nutricional  
369 intrauterino aumenta a chance de obesidade na vida adulta<sup>(44, 45)</sup>, não seria uma explicação para os  
370 nossos achados com asma, pois o efeito da magreza ao nascer na variável contínua asma foi direto;  
371 não tendo um caminho que passasse pelo excesso de peso.

372 O efeito do “SES do pré-natal” e “SES atual do adulto” no risco de asma, vem corroborar  
373 achados de outros estudos, os quais mostraram que os indicadores relacionados a um menor nível  
374 socioeconômico são associados ao maior risco de asma, usando variáveis observadas como educação,  
375 ocupação, renda e bens materiais<sup>(46-48)</sup>. Nosso estudo contribui a esse conhecimento ao mostrar que  
376 situações de iniquidades, representadas por menores valores para a variável latente SES, com menor  
377 erro de aferição e observada em dois momentos distintos do ciclo vital, associaram-se à variável  
378 contínua asma do adulto.

379 Nossos resultados mostraram que é a “SES atual do adulto” que exerceu efeito proximal e  
380 direto de proteção na variável contínua asma no adulto; podendo ser explicado por acesso ou escolhas

381 alimentares mais saudáveis advindas de maior renda e escolaridade<sup>(49, 50)</sup>, ou por exercer atividade  
382 laboral ou ainda por viver em ambientes urbanos com menores riscos para asma<sup>(46)</sup>.

383 Como limitação desse estudo, aponta-se para a variável obesidade parental ter sido relatada  
384 pelos participantes da pesquisa durante a realização do quarto seguimento da coorte, sem precisão do  
385 início dessa condição. Entretanto, a obesidade parental foi usada como uma “proxy” da interação dos  
386 componentes genotípico-fenotípico na história do ambiente familiar<sup>(51)</sup>. Nesse sentido, a obesidade  
387 parental nesse estudo se mostrou como ponto de partida para outros indicadores do excesso de peso  
388 no ciclo vital da prole.

389 Não foi possível se confirmar a associação da obesidade parental e excesso de peso do escolar  
390 com asma na infância<sup>(6)</sup>, pois esses dados não estavam disponíveis na coorte. Entretanto, variáveis  
391 mais distais ligadas ao peso, como a obesidade parental e a magreza ao nascer, foram aqui associadas  
392 com a asma do adulto.

393 Como pontos fortes do estudo apontam-se o pioneirismo na exploração desse conjunto de  
394 variáveis indicadoras do excesso de peso de forma inter-relacionada na asma da vida adulta, o uso de  
395 dados de uma coorte de nascimento de crianças brasileiras envolvendo uma grande amostra, analisada  
396 em três momentos distintos: nascimento, idade escolar e vida adulta e o uso da ponderação pelo  
397 inverso da probabilidade de participação nos seguimentos, minimizando a possibilidade de vieses de  
398 seleção advindas das perdas da amostra, aumentando a validade externa do estudo.

399 Destaca-se ainda a análise por SEM, com formação de variáveis latentes para “SES do pré-  
400 natal” e “SES atual do adulto”, possibilitando a formação dessas variáveis de definição complexa,  
401 reduzindo os erros de mensuração nessas variáveis latentes. Além disso, a SEM permitiu a estimação  
402 de efeitos totais, diretos e indiretos para melhor interpretação dos resultados encontrados, sinalizando  
403 estes efeitos nas relações de temporalidade entre o excesso de peso ao longo do ciclo vital e a asma  
404 na vida adulta.

405 Outro ponto forte do presente estudo foi a variável latente “Asma”, a qual incluiu a variável  
406 observada do teste de hiper-responsividade brônquica por broncoprovocação por metacolina  
407 associado a outros sintomas da doença<sup>(52)</sup>. Outros sintomas da asma foram incluídos na variável  
408 latente após AFE (chiado e diagnóstico médico de asma), reduzindo erro de aferição no diagnóstico  
409 da doença.

410

## 411 **Conclusão**

412

413 A obesidade parental foi ponto de partida dos caminhos do excesso de peso na infância e na  
414 vida adulta, com evidente efeito transgeracional. O maior peso na infância se perpetuou como risco  
415 para excesso de peso na vida adulta. O efeito da “SES do pré-natal” foi marcadamente risco para

416 obesidade parental, e para o excesso de peso ao nascer e na infância. Por outro lado, a SES do quarto  
417 seguimento da coorte foi proteção para excesso de peso do adulto, caracterizando a transição  
418 nutricional que ocorreu no Brasil nas últimas décadas.

419         Em relação aos caminhos do peso na asma, a obesidade parental e a magreza ao nascer foram  
420 riscos para variável contínua asma na vida adulta. A SES nos dois momentos da coorte foi protetora  
421 para a asma do adulto. Em conjunto, esses dados são sugestivos que políticas públicas devem ser  
422 focadas na adequação do peso no ambiente familiar e ao nascimento como forma de prevenção da  
423 obesidade e da asma no ciclo vital.

424

## Referências

1. WHO. Asthma 2017 [Available from: <http://http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/asthma>].
2. Gershon AS, Guan J, Wang C, Victor JC, To T. Describing and quantifying asthma comorbidity [corrected]: a population study. *PLoS One*. 2012;7(5):e34967.
3. Cazzola M, Segreti A, Calzetta L, Rogliani P. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(1):36-41.
4. Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311:31-41.
5. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(1):62-72.
6. Liu PC, Kieckhefer GM, Gau BS. A systematic review of the association between obesity and asthma in children. *J Adv Nurs*. 2013;69(7):1446-65.
7. Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, Prifti S, Konstantaki E, Chondronikola M, et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(1):77-105.
8. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child*. 2006;91(4):334-9.
9. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):661-6.
10. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):441-8.
11. Matos SM, Jesus SR, Saldiva SR, Prado MS, D'Innocenzo S, Assis AM, et al. Overweight, asthma symptoms, atopy and pulmonary function in children of 4-12 years of age: findings from the SCAALA cohort in Salvador, Bahia, Brazil. *Public Health Nutr*. 2011;14(7):1270-8.
12. Ma J, Xiao L, Knowles SB. Obesity, insulin resistance and the prevalence of atopy and asthma in US adults. *Allergy*. 2010;65(11):1455-63.
13. Cetlin AA, Gutierrez MR, Bettiol H, Barbieri MA, Vianna EO. Influence of asthma definition on the asthma-obesity relationship. *BMC Public Health*. 2012;12:844.
14. Jeong Y, Jung-Choi K, Lee JH, Lee HY, Park EA, Kim YJ, et al. Body weight at birth and at age three and respiratory illness in preschool children. *J Prev Med Public Health*. 2010;43(5):369-76.
15. Zhang Z, Lai HJ, Roberg KA, Gangnon RE, Evans MD, Anderson EL, et al. Early childhood weight status in relation to asthma development in high-risk children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1157-62.
16. Byrne B. Structural equation modeling with Mplus: basic concepts, applications and programming. New York: Routledge; 2012 20 jul 2011. 430 p.
17. Brazil. IDH-M Municipal Human Development Index 2000. In: Statistics BIoGa, editor. Rio de Janeiro 2013.
18. Information Municipalities Paulistas [Internet]. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE. 2005. Available from: <http://www.seade.gov.br>.
19. Cardoso VC, Simoes VM, Barbieri MA, Silva AA, Bettiol H, Alves MT, et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirao Preto, SP and Sao Luis, MA. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(9):1165-76.
20. Almeida LEAd, Barbieri MA, Gomes UA, Reis PMd, Chiaratti TM, Vasconcelos V, et al. Birthweight, social class and infant mortality in Ribeirão Preto, São Paulo. *Cad Saúde Pública* 1992;8(2):190-8.
21. Oliveira ZA, Bettiol H, Gutierrez MR, Silva AA, Barbieri MA. Factors associated with infant and adolescent mortality. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(9):1245-55.

22. Barbieri MA, Bettiol H, Silva AA, Cardoso VC, Simoes VM, Gutierrez MR, et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirao Preto birth cohort. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(8):1041-55.
23. Barbieri MA GU, Barros-Filho AA, Bettiol H, Almeida LEA, Silva AAM. Perinatal health in Ribeirao Preto, Brazil: a question of method. *Cad Saude Publ* 1989;5:376-87.
24. Cameron N. The measurement of human growth. New York: Sheridan House; 1984.
25. Rezende F, Rosado L, Franceschini S, Rosado G, Ribeiro R, Marins JC. [Critical revision of the available methods for evaluate the body composition in population-based and clinical studies]. *Arch Latinoam Nutr.* 2007;57(4):327-34.
26. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):309-29.
27. Kline RB. Principles and Practice of Structural Equation Modeling. New York: Guilford Press; 2011.
28. Olsen J, Frische G. Social differences in reproductive health. A study on birth weight, stillbirths and congenital malformations in Denmark. *Scand J Soc Med.* 1993;21(2):90-7.
29. Group WHOMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85.
30. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452.
31. Nascimento J, Ribeiro CCC, Batista RFL, de Britto Alves M, Simoes VMF, Padilha LL, et al. The First 1000 Days of Life Factors Associated with "Childhood Asthma Symptoms": Brisa Cohort, Brazil. *Sci Rep.* 2017;7(1):16028.
32. Muthén LK, Muthén BO. Mplus: statistical analysis with latent variables. User's guide. Los Angeles: Muthén & Muthén; 2010.
33. Botton J, Heude B, Maccario J, Borys JM, Lommez A, Ducimetiere P, et al. Parental body size and early weight and height growth velocities in their offspring. *Early Hum Dev.* 2010;86(7):445-50.
34. Knight B, Shields BM, Hill A, Powell RJ, Wright D, Hattersley AT. The impact of maternal glycemia and obesity on early postnatal growth in a nondiabetic Caucasian population. *Diabetes Care.* 2007;30(4):777-83.
35. Regnault N, Botton J, Forhan A, Hankard R, Thiebaugeorges O, Hillier TA, et al. Determinants of early ponderal and statural growth in full-term infants in the EDEN mother-child cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):594-602.
36. Linabery AM, Nahhas RW, Johnson W, Choh AC, Towne B, Odegaard AO, et al. Stronger influence of maternal than paternal obesity on infant and early childhood body mass index: the Fels Longitudinal Study. *Pediatr Obes.* 2013;8(3):159-69.
37. Rooney K, Ozanne SE. Maternal over-nutrition and offspring obesity predisposition: targets for preventative interventions. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(7):883-90.
38. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction.* 2010;140(3):387-98.
39. Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, Griffiths C, Yang H, Owen C, et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2015;19(43):1-336.
40. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev.* 2012;70(1):3-21.
41. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ.* 2004;82(12):940-6.
42. Xu XF, Li YJ, Sheng YJ, Liu JL, Tang LF, Chen ZM. Effect of low birth weight on childhood asthma: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2014;14:275.

43. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedon JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014;134(2):e535-46.
44. Lillycrop KA. Effect of maternal diet on the epigenome: implications for human metabolic disease. *Proc Nutr Soc*. 2011;70(1):64-72.
45. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr*. 2001;4(2B):611-24.
46. Caldeira RD, Bettioli H, Barbieri MA, Terra-Filho J, Garcia CA, Vianna EO. Prevalence and risk factors for work related asthma in young adults. *Occup Environ Med*. 2006;63(10):694-9.
47. Almqvist C, Pershagen G, Wickman M. Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):612-8.
48. Corvalan C, Amigo H, Bustos P, Rona RJ. Socioeconomic risk factors for asthma in Chilean young adults. *Am J Public Health*. 2005;95(8):1375-81.
49. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, Valdes M, Anto JM, Wright J. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur Respir J*. 2015;46(2):364-74.
50. Hedlund U, Eriksson K, Ronmark E. Socio-economic status is related to incidence of asthma and respiratory symptoms in adults. *Eur Respir J*. 2006;28(2):303-10.
51. Huang T, Hu FB. Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. *BMC Med Genomics*. 2015;8 Suppl 1:S2.
52. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London2017.

**Fig. 1** Fluxograma da Coorte de Nascimento 1978/79 de Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.

**Fig. 2** Modelo com equações estruturais explorando os efeitos da situação socioeconômica e do excesso de peso ao longo do ciclo vital sobre a asma do adulto. Coorte de Nascimento 1978/79 de Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.

**Legenda Fig. 2:**

sespn: variável latente da situação socioeconômica do pré-natal. sesadult: variável latente da situação socioeconômica do adulto. asma: variável latente da asma. rendaf4: renda familiar ao nascimento. ocupmae: ocupação da mãe. escolam4: anos de estudo da mãe. zimcnasc: IMC por idade ao nascer. obpais2: história da obesidade parental. zimccat: z score do escolar. trabatu5: ocupação atual do adulto. escol: anos de estudo do adulto. renda: renda familiar atual. imccat: IMC do adulto. pc20cat: medida de hiper-responsividade brônquica em mg/dL. asmadiag: diagnóstico de asma. chiado: presença de chiado nos últimos 12 meses.

**Tabela 1** Características sociodemográficas, econômicas e nutricionais do pré-natal e da idade escolar. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.

| <b>Variável</b>  | <b>N</b>    | <b>%</b>      |
|--|-------------|---------------|
| <b><i>1º seguimento da coorte –Baseline</i></b>          |             |               |
| <b>Escolaridade da mãe (anos de estudo)</b>              |             |               |
| 0 a 4  | 920         | 44.6          |
| 5 a 8  | 557         | 27.0          |
| 9 a 11   | 331         | 16.0          |
| 12 ou mais   | 215         | 10.4          |
| Sem informação*  | 40          | 1.9           |
| <b>Ocupação da mãe</b>                                   |             |               |
| Trabalhadoras manuais não qualificadas                   | 1748        | 84.7          |
| Trabalhadoras manuais semi-qualificadas e qualificadas   | 231         | 11.2          |
| Trabalhadoras não manuais                                | 46          | 2.2           |
| Sem informação*  | 38          | 1.8           |
| <b>Renda familiar ao nascimento (salários mínimos) †</b> |             |               |
| 0 a 1.9  | 309         | 15.0          |
| 2 a 2.9  | 329         | 15.9          |
| 3 a 4.9  | 443         | 21.5          |
| 5 ou mais  | 611         | 29.6          |
| Sem informação*  | 371         | 18.0          |
| <b>Estado nutricional ao nascer</b>                      |             |               |
| Magreza  | 72          | 3.5           |
| Eutrofia   | 1473        | 71.4          |
| Excesso de peso  | 367         | 17.8          |
| Sem informação*  | 151         | 7.3           |
| <b><i>2º seguimento da coorte – Idade escolar</i></b>    |             |               |
| <b>Estado nutricional do escolar</b>                     |             |               |
| Desnutrição  | 51          | 2.5           |
| Eutrofia   | 892         | 43.2          |
| Excesso de peso  | 204         | 9.9           |
| Sem informação*  | 916         | 44.4          |
| <b>TOTAL</b>   | <b>2063</b> | <b>100.00</b> |

\*Valores ignorados ou não informados

†Valor do salário mínimo nacional vigente em 1978/79



**Tabela 2** Características sociodemográficas, econômicas, nutricionais e respiratórias da idade adulta. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.

| Variável   | N           | %             |
|--|-------------|---------------|
| <b>Sexo do adulto</b>                                |             |               |
| Masculino  | 995         | 48.2          |
| Feminino   | 1068        | 51.8          |
| <b>Escolaridade do adulto (anos de estudo)</b>       |             |               |
| 0 a 4  | 58          | 2.8           |
| 5 a 8  | 262         | 12.7          |
| 9 a 11   | 1039        | 50.4          |
| 12 ou mais   | 704         | 34.1          |
| <b>Ocupação atual do adulto</b>                      |             |               |
| Trabalhadores manuais não qualificados               | 487         | 23.6          |
| Trabalhadores manuais semiquualificados              | 366         | 17.8          |
| Trabalhadores manuais qualificados                   | 342         | 16.6          |
| Trabalhadores não manuais                            | 434         | 21.0          |
| Sem informação*                                      | 434         | 21.0          |
| <b>Renda familiar do adulto (salários mínimos) †</b> |             |               |
| < 1  | 220         | 10.7          |
| 1 a 2.9  | 461         | 22.3          |
| 3 a 4.9  | 631         | 30.6          |
| 5 a 9.9  | 404         | 19.6          |
| ≥ 10   | 196         | 9.5           |
| Sem informação*                                      | 151         | 7.3           |
| <b>História da obesidade parental</b>                |             |               |
| Não  | 1349        | 65.4          |
| Sim mãe ou pai                                       | 288         | 14.0          |
| Sim mãe e pai  | 58          | 2.8           |
| Sem informação*                                      | 368         | 17.8          |
| <b>Estado nutricional do adulto</b>                  |             |               |
| Desnutrição  | 118         | 5.7           |
| Eutrofia   | 1201        | 58.2          |
| Excesso de peso                                      | 741         | 35.9          |
| Sem informação*                                      | 03          | 0.2           |
| <b>Medida de hiper-responsividade brônquica</b>      |             |               |
| > 4 mg/ml (sem hiper-responsividade brônquica)       | 1495        | 72.5          |
| ≤ 4 mg/ml (com hiper-responsividade brônquica)       | 427         | 20.7          |
| Sem informação*                                      | 141         | 6.8           |
| <b>Diagnóstico médico de asma</b>                    |             |               |
| Sim  | 313         | 15.2          |
| Não  | 1739        | 84.3          |
| Sem informação*                                      | 11          | 0.5           |
| <b>Chiado</b>  |             |               |
| Sim  | 401         | 19.4          |
| Não  | 1660        | 80.5          |
| Sem informação*                                      | 02          | 0.1           |
| <b>TOTAL</b>   | <b>2063</b> | <b>100.00</b> |

\*Valores ignorados ou não informados.

†Valor do salário mínimo nacional vigente em 2002/04.

**Tabela 3** Cargas fatoriais, erro padrão e p-valor das variáveis latentes finais da situação socioeconômica do pré-natal, socioeconômica atual do adulto e asma no adulto, da Modelagem com Equações Estruturais. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.

| Variável latente                         | Cargas fatoriais | Erro padrão | p-valor |
|--|------------------|-------------|---------|
| <b>SES do pré-natal*:</b>                |                  |             |         |
| Renda familiar                           | 0.783            | 0.017       | <0.0001 |
| Escolaridade da mãe                      | 0.857            | 0.015       | <0.0001 |
| Ocupação da mãe                          | 0.786            | 0.023       | <0.0001 |
| <b>SES atual do adulto†:</b>             |                  |             |         |
| Renda familiar                           | 0.752            | 0.017       | <0.0001 |
| Escolaridade do adulto                   | 0.842            | 0.016       | <0.0001 |
| Ocupação atual do adulto                 | 0.601            | 0.022       | <0.0001 |
| <b>Asma:</b>                             |                  |             |         |
| Medida de hiper-responsividade brônquica | 0.732            | 0.046       | <0.0001 |
| Diagnóstico médico de asma               | 0.671            | 0.047       | <0.0001 |
| Chiado                                   | 0.649            | 0.045       | <0.0001 |

\* SES do pré-natal: variável latente da situação socioeconômica familiar.

† SES atual do adulto: variável latente da situação socioeconômica atual do adulto.

**Tabela 4** Efeitos da situação socioeconômica e dos desfechos do excesso de peso ao longo do ciclo vital. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.

| Variável Explicativa                 | Desfechos intermediários          |  | $\beta^*$ | Erro padrão | p-valor |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--|-----------|-------------|---------|
|                                      | do excesso de peso no ciclo vital | Efeito                                     |           |             |         |
| <i>SES do pré-natal</i> †            | Obesidade parental                | Direto                                     | 0.101     | 0.039       | 0.009   |
| <i>SES do pré-natal</i> †            | Estado nutricional ao nascer      | Total                                      | 0.131     | 0.033       | <0.0001 |
|                                      |                                   | Direto                                     | 0.126     | 0.034       | <0.0001 |
| <i>SES do pré-natal</i> †            | Estado nutricional do escolar     | Total                                      | 0.183     | 0.042       | <0.0001 |
|                                      |                                   | Direto                                     | 0.155     | 0.044       | <0.0001 |
|                                      |                                   | Indireto via obesidade parental            | 0.017     | 0.008       | 0.039   |
| <i>Obesidade parental</i>            | Estado nutricional do escolar     | Total                                      | 0.170     | 0.049       | 0.001   |
|                                      |                                   | Direto                                     | 0.166     | 0.057       | 0.001   |
| <i>Obesidade parental</i>            | Estado nutricional do adulto      | Total                                      | 0.211     | 0.039       | <0.0001 |
|                                      |                                   | Direto                                     | 0.115     | 0.042       | 0.007   |
|                                      |                                   | Indireto via estado nutricional do escolar | 0.094     | 0.029       | 0.001   |
| <i>Estado nutricional do escolar</i> | Estado nutricional do adulto      | Total                                      | 0.565     | 0.038       | <0.0001 |
|                                      |                                   | Direto                                     | 0.565     | 0.038       | <0.0001 |
| <i>SES atual do adulto</i> ‡         | Estado nutricional do adulto      | Direto                                     | -0.171    | 0.071       | 0.016   |

\*Carga fatorial do efeito avaliado.

† Variável latente da situação socioeconômica do pré-natal.

‡ Variável latente da situação socioeconômica do adulto.

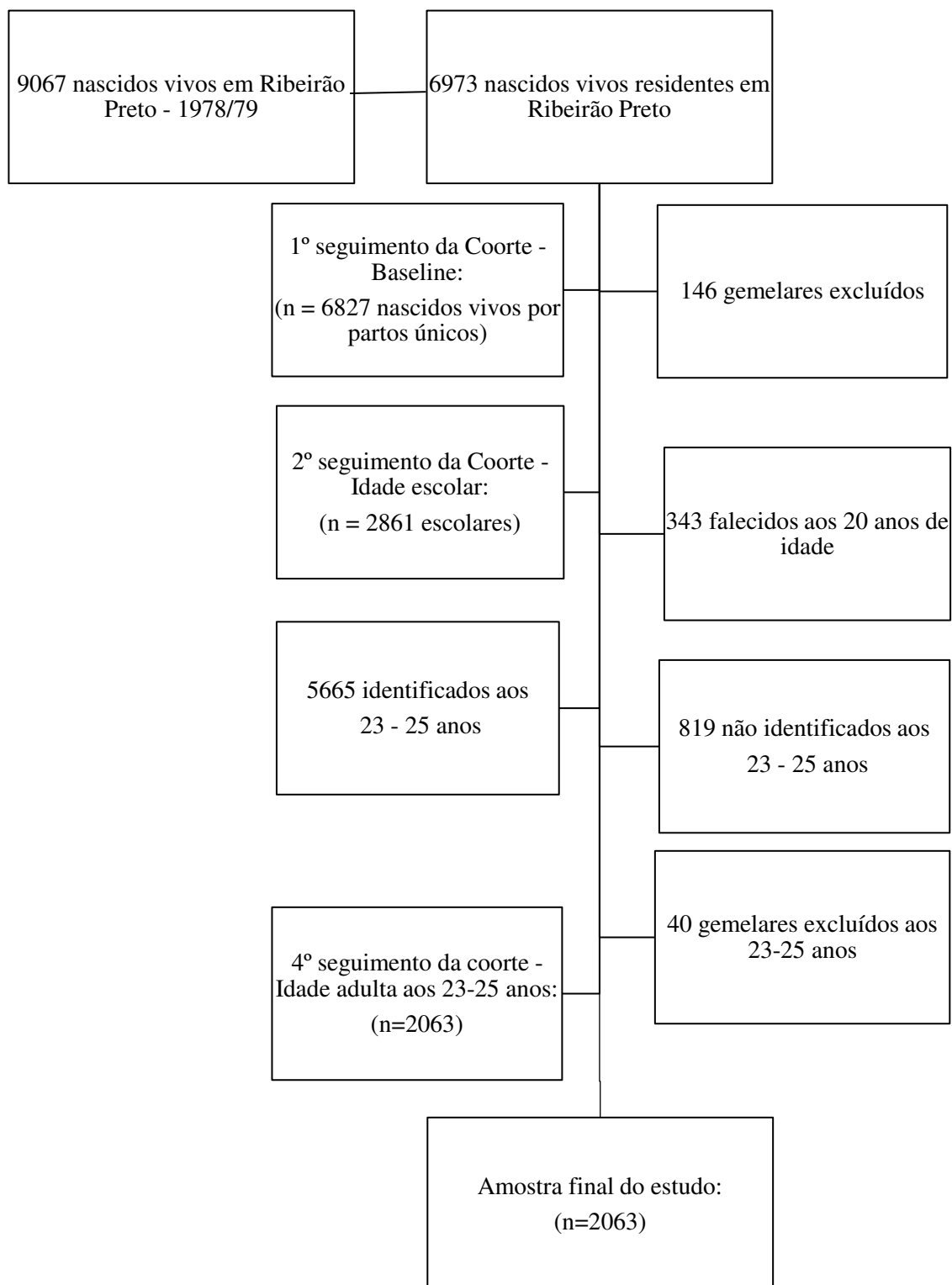
**Tabela 5** Efeitos da situação socioeconômica e dos desfechos do excesso de peso ao longo do ciclo vital sobre a variável contínua asma do adulto. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978-2002/04.

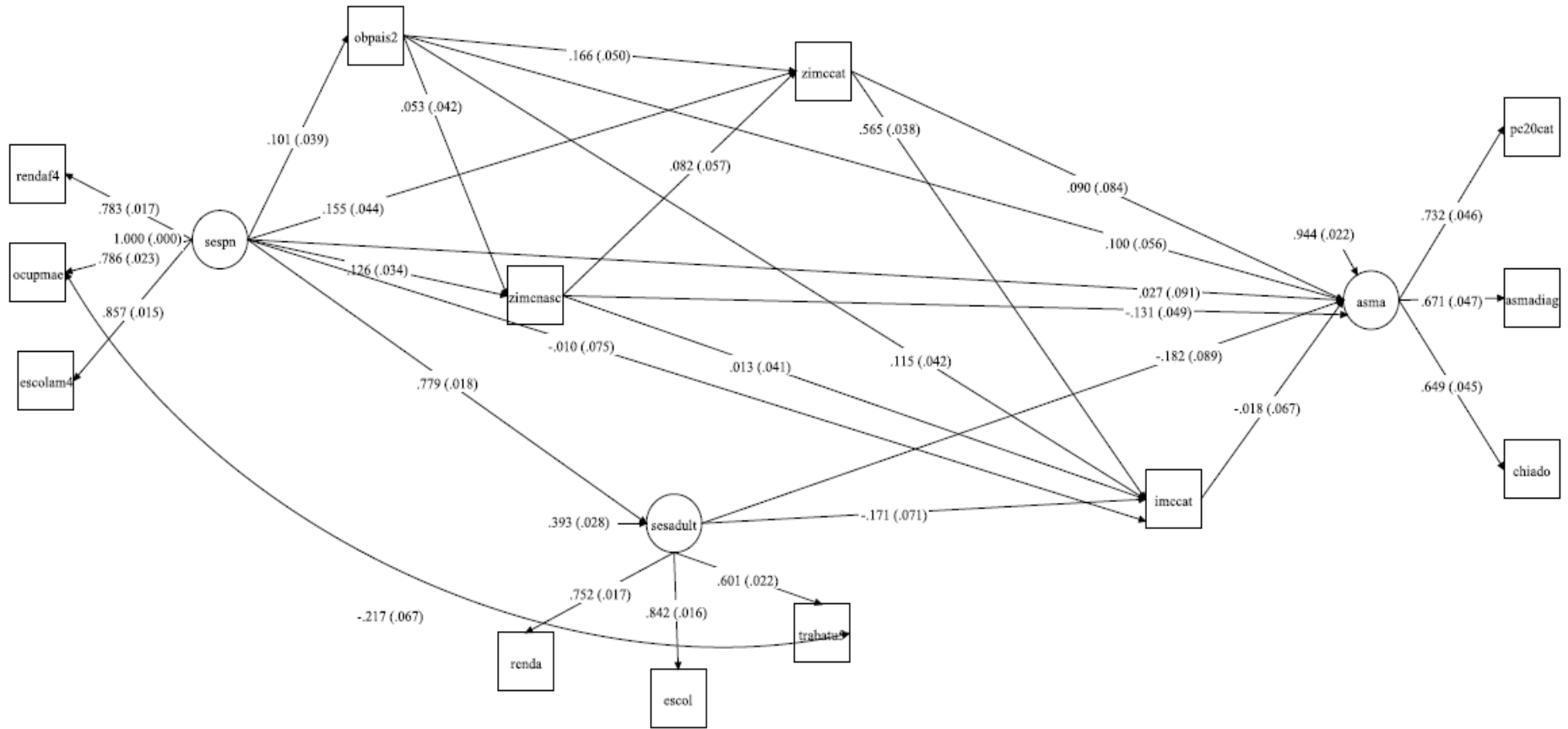
| <b>Variáveis explicativas da asma do adulto</b> | <b>Efeito</b>                            | <b><math>\beta^*</math></b> | <b>Erro padrão</b> | <b>p-valor</b> |
|---|--|-----------------------------|--------------------|----------------|
| <b>SES do pré-natal†</b>                        | <b>Total</b>                             | <b>-0.105</b>               | <b>0.040</b>       | <b>0.009</b>   |
|   | Direto                                   | 0.027                       | 0.091              | 0.764          |
|   | <b>Indireto via SES atual do adulto‡</b> | <b>-0.142</b>               | <b>0.069</b>       | <b>0.040</b>   |
| <b>SES atual do adulto‡</b>                     | <b>Total</b>                             | <b>-0.179</b>               | <b>0.088</b>       | <b>0.041</b>   |
|   | <b>Direto</b>                            | <b>-0.182</b>               | <b>0.089</b>       | <b>0.039</b>   |
| <b>Obesidade parental</b>                       | <b>Total</b>                             | <b>0.105</b>                | <b>0.053</b>       | <b>0.047</b>   |
|   | Direto                                   | 0.100                       | 0.056              | 0.072          |
| <b>Estado nutricional ao nascer</b>             | <b>Total</b>                             | <b>-0.124</b>               | <b>0.047</b>       | <b>0.009</b>   |
|   | <b>Direto</b>                            | <b>-0.131</b>               | <b>0.049</b>       | <b>0.007</b>   |
| <b>Estado nutricional do escolar</b>            | Total                                    | 0.080                       | 0.058              | 0.170          |
|   | Direto                                   | 0.090                       | 0.084              | 0.281          |
| <b>Estado nutricional do adulto</b>             | Direto                                   | -0.018                      | 0.067              | 0.785          |

\*Carga fatorial do efeito avaliado.

† Variável latente da situação socioeconômica do pré-natal.

‡ Variável latente da situação socioeconômica do adulto.





## 5.2 Artigo 2

**Associação entre as bebidas ricas em açúcares de adição com os fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em adultos jovens: análise por modelos estruturais marginais**

(a ser submetido à Revista *The American Journal of Clinical Nutrition*. Fator de impacto 6.926. Qualis A1)

**Associação entre as bebidas ricas em açúcares de adição com os fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em adultos jovens: análise por modelos estruturais marginais**

Luana L Padilha,<sup>1</sup> Cecília CC Ribeiro,<sup>1</sup> Antônio AM Silva,<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Maranhão, Brasil.

**Conflito de interesse:** Nenhum.

**Autor correspondente:** Cecília Cláudia Costa Ribeiro, Endereço: Rua Barão de Itapary, nº 155, Centro, São Luís, Maranhão, Brasil, Contato: +55 98988335757, E-mail: cecilia\_ribeiro@hotmail.com.

**Financiamento**

Este trabalho foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). A FAPESP e o CNPq não tiveram nenhum papel no desenho, análise ou redação deste artigo.

**Título abreviado:** Bebidas ricas em açúcares de adição e doenças.

**Abreviaturas usadas:** SSBs, bebidas ricas em açúcares de adição; WHO, Organização Mundial da Saúde; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; QFA, questionário de frequência alimentar; VEF1, volume expiratório forçado no primeiro segundo; LDL-c, lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, lipoproteína de alta densidade; DAG, gráficos acíclicos direcionados.



## 1 **RESUMO**

2 **Introdução:** O maior consumo de bebidas ricas em açúcares de adição (SSBs) vem sendo  
3 associado ao risco metabólico, a doenças não transmissíveis e à asma, em modelos de regressões  
4 convencionais; entretanto, estas relações ainda precisam ser melhores exploradas,  
5 principalmente com a diferenciação entre sexos e em adultos jovens, com ferramentas  
6 epidemiológicas distintas dos modelos tradicionais.

7 **Objetivo:** Analisar a associação do consumo de SSBs com os múltiplos fatores de risco  
8 metabólicos, obesidade, hipertensão e asma em adultos jovens, usando modelos estruturais  
9 marginais.

10 **Desenho do estudo:** Estudo transversal, com 2063 adultos jovens de 23-25 anos de idade,  
11 pertencentes ao quarto seguimento da Coorte de Nascimento de 1978/79, Ribeirão Preto, São  
12 Paulo, Brasil, em 2002-2004. As exposições foram: frequências de consumo habitual de  
13 refrigerantes e de bebidas ricas em açúcares de adição (SSBs); categorizadas em tercís e quartís.  
14 Os desfechos foram: resistência insulínica; relação cintura-estatura; colesterol total; HDL-c;  
15 LDL-c; triglicerídeos; hipertensão arterial e asma. Usou-se ponderação pelo inverso da  
16 probabilidade de exposição em modelos estruturais marginais, com ajuste para indicadores de  
17 situação socioeconômica, tabagismo e prática de atividade física, segundo sexo.

18 **Resultados:** Nos homens, a maior frequência de consumo das bebidas ricas em açúcares  
19 associou-se à maior resistência insulínica (Tercil de refrigerantes: RP=1.40, IC 95%: 1.00 -  
20 1.95; p=0.046; Quartil de refrigerantes: RP=1.62, IC 95%: 1.16 - 2.26; p=0.005), à relação  
21 cintura-estatura elevada (Tercil de SSBs: RP=1.23, IC 95%: 1.05 - 1.43; p=0.009) e aos níveis  
22 baixos de HDL-c (Tercil de SSBs: RP=1.20, IC 95%: 1.01 - 1.40; p=0.034; Quartil de SSBs:  
23 RP=1.20, IC 95%: 1.00 - 1.43; p=0.049); e os maiores tercís de consumo das bebidas foram  
24 marginalmente associados à asma (Tercil de refrigerantes: RP=1.48, IC 95%: 0.99 - 2.20;  
25 p=0.050; Tercil de SSBs: RP=1.44, IC 95%: 0.97 - 1.12; p=0.067). Nas mulheres, a maior

26 frequência de consumo das bebidas foi associada somente aos níveis baixos de HDL-c (Tercil  
27 de refrigerantes: RP=1.22, IC 95%: 1.04 - 1.43; p=0.017; Tercil de SSBs: RP=1.20, IC 95%:  
28 1.02 - 1.39; p=0.019; Quartil de SSBs: RP=1.31, IC 95%: 1.11 - 1.54, p=0.001).

29 **Conclusões:** A exposição frequente às bebidas ricas em açúcares mostrou efeito na maior  
30 resistência insulínica, obesidade abdominal, redução de HDL-c e asma em homens; e nas  
31 mulheres, com redução de HDL-c. Esforços coordenados para incentivar a redução do consumo  
32 destas bebidas devem ser desenvolvidos para prevenção das doenças não transmissíveis.

33 **Palavras-chave:** Bebidas ricas em açúcares de adição, Fatores de risco, Obesidade, Asma,  
34 Doenças Não Transmissíveis.

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

## 51 INTRODUÇÃO

52

53 As bebidas ricas em açúcares de adição (SSBs) são as principais fontes de calorias  
54 discricionárias e contribuem largamente com a densidade energética total das dietas no mundo  
55 ocidentalizado(1).

56 As SSBs são consistentemente associadas a todos os fatores de risco metabólicos para  
57 as doenças não transmissíveis (2): obesidade(1, 3); resistência insulínica(4, 5); aumento de  
58 triglicerídeos(6-8); aumento de LDL colesterol (7, 8); redução de HDL colesterol (6);  
59 hipertensão arterial(9, 10); incluindo ainda a síndrome metabólica(8, 11, 12).

60 Revisões sistemáticas e metanálises apontam também para associação dessas SSBs com  
61 doenças não transmissíveis, como diabetes *mellitus* tipo 2(11, 13-15) e doenças  
62 cardiovasculares(9). Enquanto evidências emergentes vêm mostrando ainda associação destas  
63 SSBs com a asma (16-21).

64 Sabe-se que existem causas comuns envolvidas nas relações entre a exposição a essas  
65 SSBs e aos desfechos metabólicos, como a vulnerabilidade social e fatores comportamentais  
66 nocivos à saúde como estilo de vida sedentário e tabagismo(22, 23); e os estudos que avaliaram  
67 a associação entre consumo das SSBs, fatores de risco metabólicos para doenças não  
68 transmissíveis e asma usam modelos convencionais de regressão multivariada (1, 3-21, 24-27),  
69 os quais podem não ser os mais adequados para ajuste dos confundidores na estimação de efeito  
70 causal, principalmente com exposições e desfechos não dicotômicos.

71 Os modelos estruturais marginais são uma ferramenta epidemiológica que apresenta  
72 algumas vantagens em relação aos modelos de regressão convencionais: permitem separar  
73 modelos preditivos de modelos explicativos; a estratificação e a ponderação permitem modelos  
74 com menos parâmetros estimados, pois as covariáveis incluídas são somente aquelas de  
75 interesse teórico e; avaliam melhor o balanceamento das variáveis(28).

76            Desta forma, o presente estudo testou a hipótese que as SSBs estariam ligadas às  
77            doenças não transmissíveis no início da vida adulta, tendo como objetivo analisar a associação  
78            entre o consumo de bebidas ricas em açúcares de adição com os múltiplos fatores de risco  
79            metabólicos às doenças não transmissíveis, obesidade, hipertensão e asma em adultos jovens  
80            de uma Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1978/79; explorando este  
81            fenômeno por meio da ponderação pelo inverso da probabilidade da exposição em modelos  
82            estruturais marginais, com ajuste para variáveis socioeconômicas, tabagismo e atividade física.

83

## 84    **SUJEITOS E MÉTODOS**

85

### 86    **Delineamento do estudo**

87

88            Trata-se de um estudo transversal pertencente a uma pesquisa matriz intitulada “Da  
89            Saúde Perinatal à Saúde do Adulto Jovem: Estudo da Coorte Nascida em 1978/79, nos Hospitais  
90            de Ribeirão Preto, São Paulo”, que apresentou quatro seguimentos entre os anos de 1978/79 e  
91            2002/04. A presente pesquisa utilizou somente informações do quarto seguimento da coorte  
92            (2002/04), aos 23-25 anos de idade dos participantes.

93            Ribeirão Preto é uma cidade localizada a 320 km a nordeste da capital do estado de São  
94            Paulo, na região Sudeste do Brasil, uma região rica e industrializada, que tinha um Índice de  
95            Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0.626, em 1991 e de 0.733, em 2000;  
96            ocupando em 2000, o sexto lugar no ranking do estado de São Paulo, considerando os 645  
97            municípios do estado, e o 22º lugar no ranking nacional, levando em conta os 5.561 municípios  
98            do país(29).

99

100

## 101 **Participantes e amostra**

102

103 A coorte de Ribeirão Preto de 1978/79, em seu primeiro seguimento - *baseline*, usou  
104 informações obtidas a partir de 9.067 entrevistas realizadas com as mães imediatamente após o  
105 parto, o que correspondeu a 98% dos recém-nascidos vivos nascidos nas oito maternidades de  
106 Ribeirão Preto, durante o período de 1 ano, 1º de junho de 1978 a 31 de maio de 1979. A  
107 proporção de mães que recebeu alta do hospital antes que pudessem ser entrevistadas foi de  
108 2,5% e menos de 1,0% se recusou a ser entrevistada. Os recém-nascidos cujas mães não  
109 residiam em Ribeirão Preto (N=2.094), na data do parto, foram excluídos(30).

110 Então, 6.973 recém-nascidos permaneceram no estudo, sendo 6.827 nascidos de  
111 gestações únicas e 146 de gestações gemelares, os quais foram excluídos(30). Destas 6.827  
112 crianças nascidas de parto único, 257 faleceram no primeiro ano de vida(31) e outras 86 até os  
113 20 anos de idade, totalizando 343 óbitos, ficando assim 6.484 indivíduos aos 20 anos(32).

114 No quarto seguimento da coorte, entre 2002/04, um terço da Coorte do Nascimento  
115 (1978/79) foi buscado para nova etapa de seguimento. Foram identificados 5.665 participantes  
116 dos 6.484 vivos aos 20 anos de idade. Dos 5.665 identificados aos 23/25 anos de idade, 2.063  
117 participantes forneceram dados de questionário e outros testes laboratoriais para definição dos  
118 desfechos metabólicos, o que correspondeu a 31.8% da coorte original; destes, 995 eram  
119 homens e 1068 eram mulheres(30) (**Figura 1**).

120 Maiores detalhes metodológicos da seleção da amostra e do seguimento da coorte  
121 podem ser verificados em trabalhos anteriores(30-33).

122

123

124

125

## 126 **Coleta de dados**

127

128 A coleta de dados aconteceu no quarto seguimento da coorte entre os anos de 2002-  
129 2004, com a aplicação de questionários estruturados, respondidos pelos participantes sem  
130 interferência dos pesquisadores. Foram utilizadas as seguintes informações socioeconômicas,  
131 demográficas e de estilo de vida: idade do adulto (em anos); escolaridade do adulto (em anos  
132 de estudo); renda familiar atual (em salários mínimos) e tabagismo atual.

133 Para a avaliação da prática de atividade física foi utilizado um questionário sobre a  
134 atividade física na última semana, medindo a participação em esportes e uso do tempo livre -  
135 *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ)(34).

136 Informações referentes ao diagnóstico médico da asma, chiado nos últimos 12 meses,  
137 sensação de aperto no peito e falta de ar nos últimos 12 meses foram obtidas do questionário  
138 contendo perguntas da Pesquisa Sobre Saúde Respiratória(33).

139 Do Questionário de Frequência Alimentar (QFA) quantitativo validado para a  
140 população brasileira(35) foram obtidas as frequências habituais do consumo de refrigerantes,  
141 sucos industrializados e calorias totais. Este QFA foi aplicado por nutricionistas, com o auxílio  
142 de um álbum fotográfico para estimar as porções consumidas, com suas respectivas frequências  
143 de consumo, a qual variou de nunca até nove vezes por dia, semana ou mês(33).

144 Na avaliação antropométrica foram aferidos peso atual (em quilos), estatura (em metros)  
145 e circunferência da cintura (em centímetros). Estas medidas foram aferidas por pessoal  
146 capacitado, seguindo técnicas padronizadas com a pessoa descalça e usando roupas leves(36).  
147 Para as medidas antropométricas, foi utilizada balança de precisão da marca Filizola®,  
148 calibrada periodicamente, antropômetro apoiado na parede para medidas na posição ortostática  
149 e uma fita métrica inextensível(37).

150 A pressão arterial foi medida três vezes durante o período da manhã, com  
151 esfigmomanômetro digital da marca OMRON 712C® com um manguito do mesmo tamanho,  
152 ajustado para a circunferência do braço. As medições foram feitas pela mesma pessoa, com  
153 intervalos de 15 minutos, com o participante sentado, com o braço esquerdo descansado na  
154 altura do coração. As médias das duas últimas medições foram calculadas para a pressão  
155 sistólica e diastólica(33, 38).

156 Também foi obtida a medida de hiper-responsividade brônquica por meio do teste de  
157 broncoprovocação com metacolina. Este teste foi aplicado com cloreto de metacolina (Sigma,  
158 St. Louis, MO, EUA) diluído em solução salina tamponada com fosfato, de acordo com os  
159 critérios internacionais(39). Detalhes desta metodologia do teste de hiper-responsividade  
160 brônquica estão em Caldeira et al.(40).

161 Amostra de sangue foi coletado após um jejum de pelo menos 12 horas (33); sendo o  
162 colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol e triglicerídeos determinados usando um  
163 método enzimático colorimétrico com o aparelho *Dade Behring XP (Dade Behring)* e reagentes  
164 da *Dade Behring Dimension Clinical Chemistry (Dade Behring)*(41). Para análise dos níveis  
165 glicêmicos foi usado um método colorimétrico enzimático (GOD / PAP, diagnóstico Humano,  
166 Alemanha). A insulina foi determinada por radioimunoensaio (kit Insulin, DPC, Los Angeles,  
167 EUA) (42). A resistência insulínica foi medida pelo *Homeostasis model assessment-insulin*  
168 *resistance* (HOMA-IR), sendo considerada resistência insulínica quando HOMA-IR>2.720(43,  
169 44).

170

## 171 **Modelos teóricos**

172

173 Baseando-se na relação hipotetizada entre o consumo de SSBs, fatores de risco  
174 metabólicos para doenças não transmissíveis, hipertensão e asma foi construído um modelo

175 teórico baseado no Gráfico Acíclico Direcionado (DAG), utilizando o *software DAGitty*®  
176 (*version 3.0 alpha, Johannes Textor*)(45) (**Figura 2**).

177 No modelo, a escolaridade e a renda familiar seriam os determinantes ancestrais, os  
178 quais exerceriam suas influências sobre as variáveis tabagismo e prática de atividade física(46),  
179 no consumo alimentar (calorias totais)(47) e nos desfechos de risco metabólicos para doenças  
180 não transmissíveis (24, 48). A renda, a escolaridade e as variáveis relacionadas ao estilo de vida  
181 (tabagismo e prática de atividade física) (22) também influenciariam o consumo das SSBs; as  
182 quais exerceriam influência nos fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis,  
183 hipertensão e asma (23) (**Figura 2**).

184

## 185 **Variáveis estudadas**

186

### 187 *Exposições*

188 As variáveis de exposição utilizadas foram as frequências diárias de consumo de  
189 refrigerantes e as frequências diárias de consumo das SSBs (refrigerantes e sucos  
190 industrializados) (**Tabela 3, Tabela 4**), as quais foram obtidas segundo metodologia anterior  
191 (49).

192

### 193 *Variáveis preditoras da exposição*

- 194 - Escolaridade do adulto: em anos de estudo (0 a 8, 9 a 11 e 12 ou mais anos);
- 195 - Renda familiar atual: categorizada com base no salário mínimo nacional vigente no  
196 período de 2002/04, em menos de 1 salário mínimo, de 1 a 2.9 salários mínimos, de 3 a 4.9 e  
197 de  $\geq 5$  salários mínimos;
- 198 - Tabagismo atual: sim e não;



199 - Prática de atividade física: classificada em três categorias - sedentário, irregularmente  
200 ativo e ativo/muito ativo, mediante classificação proposta pelo IPAQ(34).

201

202 *Desfechos: Fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma*

203 - Resistência insulínica: sim  $> 2.720$  e não  $\leq 2.720$ (43, 44);

204 - Relação cintura-estatura: obtida pela divisão da circunferência da cintura (cm) pela  
205 medida da estatura (cm), categorizada em normal  $<0.5$  e elevada  $\geq 0.5$  (50, 51);

206 - Colesterol total: normal  $<190\text{mg/dL}$  e elevado  $\geq 190\text{mg/dL}$ (52);

207 - HDL colesterol: normal ( $\geq 40$  mg/dL, nos homens e  $\geq 50$  mg/dL, nas mulheres) e  
208 reduzido ( $< 40$  mg/dL, em homens e  $< 50$  mg/dL, em mulheres)(53).

209 - LDL colesterol: normal  $<130\text{mg/dL}$  e elevado  $\geq 130\text{mg/dL}$ (52);

210 - Triglicerídeos: normal  $<150$  mg/dL e elevado  $\geq 150\text{mg/dL}$ (52).

211 - Hipertensão arterial: sim (pressão arterial sistólica  $<130$  mmHg e pressão arterial  
212 diastólica  $<80$  mmHg ou em tratamento medicamentoso para hipertensão) e não (pressão  
213 arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg e pressão arterial diastólica  $\geq 80$  mmHg)(54);

214 - Asma: sim e não; os sintomas respiratórios utilizados para definir asma foram chiado  
215 (sim ou não), aperto no peito (sim ou não), falta de ar de noite ou durante o dia em repouso nos  
216 últimos 12 meses (sim ou não) e diagnóstico médico de asma (sim ou não). A presença de  
217 quaisquer destes sintomas com a hiper-responsividade brônquica a metacolina ( $\leq 4$  mg/ml para  
218 indicar hiper-responsividade brônquica ou quando o participante apresentava padrão obstrutivo  
219 com espirometria compatível e  $> 4$  mg/ml sem hiper-responsividade brônquica), definiu o  
220 diagnóstico de asma(55).

221

222

223

## 224 **Análise estatística**

225

226 Para a comparação entre sexos das características socioeconômicas, de estilo de vida,  
227 dos fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma foram realizados testes  
228 de qui quadrado. O nível de significância adotado foi de 5%.

229 Para os modelos estruturais marginais, após análise do modelo teórico baseando-se no  
230 DAG, um conjunto mínimo suficiente de variáveis foi identificado para o ajuste do modelo, por  
231 meio do critério da porta de trás, composto por escolaridade, renda familiar, tabagismo e  
232 atividade física.

233 Em seguida, foram estimados modelos logísticos preditivos das exposições  
234 (refrigerantes e SSBs), ajustados para esse conjunto mínimo de variáveis; sendo então calculada  
235 a probabilidade das exposições para cada participante.

236 Posteriormente, foram estimados modelos explicativos, modelos estruturais marginais  
237 ponderados pelo inverso da probabilidade da exposição, para análise da associação entre  
238 exposição e os múltiplos desfechos metabólicos e a asma, por meio da análise de Poisson com  
239 ajuste robusto da variância.

240 As análises foram realizadas separadamente para homens e mulheres, a fim de verificar  
241 possíveis efeitos distintos entre os sexos. Foram comparados os primeiros e o último tercil (1°  
242 + 2° tercil *versus* 3° tercil) e os primeiros e o último quartil das exposições (1° + 2° + 3° quartil  
243 *versus* 4° quartil). As comparações de tercis e quartis de consumo foram usados pois permitiram  
244 explorar diferentes frequências de exposições, as quais podem ter efeitos distintos em múltiplos  
245 desfechos metabólicos e em doenças não transmissíveis em adultos jovens.

246 Usou-se o *software STATA®* versão 14.0 (*StataCorp, College Station, TX;*  
247 *www.stata.com*). A significância estatística considerada foi menor que 5% ( $p < 0.05$ ).

248

## 249 **Aspectos éticos**

250

251 O quarto seguimento da coorte foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do  
252 Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de  
253 São Paulo (FMRP-USP), em 07/02/2000, processo HCRP nº 7606/99.

254 O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi estruturado para os diferentes  
255 momentos da pesquisa, a saber: autorização para todas as avaliações, incluindo a coleta de  
256 sangue e o teste de hiper-responsividade brônquica; consentimento apenas para uma avaliação  
257 que não incluiria testes; ou consentimento para submeter-se pelo menos a um teste(33).

258

## 259 **RESULTADOS**

260

261 As características socioeconômicas, o estilo de vida e os desfechos considerados dos  
262 homens e das mulheres adultos jovens avaliados estão descritos nas **Tabelas 1 e 2**. Nos homens,  
263 destacaram-se as maiores prevalências da relação cintura-estatura elevada (41.8%), da  
264 hipertensão arterial (44.3%) e dos níveis baixos de HDL colesterol (39.2%); nas mulheres, os  
265 níveis baixos de HDL colesterol (43.9%). Na comparação entre sexos, somente o colesterol  
266 total não mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p>0.05$ ) (**Tabela 2**).

267 Nos homens, na análise por modelos estruturais marginais, a maior frequência de  
268 consumo das bebidas ricas em açúcares foi associada significativamente aos seguintes  
269 desfechos: a) maior resistência insulínica (Tercil de refrigerantes: RP=1.40, IC 95%: 1.00 –  
270 1.95;  $p=0.046$ ; Quartil de refrigerantes: RP=1.62, IC 95%: 1.16 - 2.26;  $p=0.005$ ); b) relação  
271 cintura-estatura elevada (Tercil de SSBs: RP=1.23, IC 95%: 1.05 – 1.43;  $p=0.009$ ) e níveis  
272 baixos de HDL colesterol (Tercil de refrigerantes: RP=1.20, IC 95%: 1.01 – 1.40;  $p=0.034$ ;  
273 Quartil de refrigerantes: RP=1.20, IC 95%: 1.00 - 1.43;  $p=0.049$ ) (**Tabela 3**).

274 Observou-se ainda nos homens que os maiores tercis de consumo de bebidas foram  
275 marginalmente associados à asma (Tercil de refrigerantes: RP=1.48, IC 95%: 0.99 – 2.20;  
276 p=0.050; Tercil de SSBs: RP=1.44, IC 95%: 0.97 – 1.12; p=0.067) (**Tabela 3**). Ao se comparar  
277 o primeiro com o último tercil de consumo das bebidas foi observada diferença significativa na  
278 asma (Tercil de refrigerantes: RP=1.86, IC 95%: 1.09 – 3.14; p=0.021; Tercil de SSBs:  
279 RP=2.01, IC 95%: 1.15 - 3.51; p=0.014) (dados não apresentados em tabelas).

280 Nas mulheres, a maior frequência de consumo das bebidas ricas em açúcares foi  
281 associada aos níveis baixos de HDL colesterol, sendo mostrada nos maiores tercis da frequência  
282 de consumo (Tercil de refrigerantes: RP=1.22, IC 95%: 1.04 - 1.43; p=0.017; Tercil de SSBs:  
283 RP=1.20, IC 95%: 1.02 - 1.39; p=0.019) e no maior quartil da frequência de consumo das SSBs  
284 (Quartil de SSBs: RP=1.31, IC 95%: 1.11 - 1.54; p=0.001) (**Tabela 4**).

285

## 286 **DISCUSSÃO**

287

288 No presente estudo, foram evidenciados nos homens efeitos das maiores frequências de  
289 consumo das bebidas ricas em açúcares na maior resistência insulínica, na relação cintura-  
290 estatura elevada, nos níveis baixos de HDL colesterol e na asma. Nas mulheres, observou-se  
291 efeito das bebidas somente nos níveis baixos de HDL colesterol.

292 Ainda que evidências das associações entre as bebidas ricas em açúcares e resistência  
293 insulínica, obesidade e asma venham sendo consistentemente mostradas (1, 3-5, 16-21, 24-26),  
294 o presente estudo é pioneiro ao analisar estas relações usando ajustes baseados em DAG e  
295 análises com modelos estruturais marginais, ponderados pelo inverso da probabilidade das  
296 exposições às SSBs.

297 Nos homens, a associação observada entre as SSBs e a maior resistência insulínica já  
298 foi verificada em estudo com espanhóis de 18 a 59 anos de idade (nenhuma *versus*  $\geq 2$

299 porções/dia) (5); e também com participantes americanos de 26 a 82 anos de idade, com o  
300 aumento do consumo de 200 mL/dia das SSBs (4). No presente estudo, o efeito das SSBs na  
301 resistência insulínica nos homens adultos jovens foi identificado em frequências de exposição  
302 superiores a 1.10x/dia (tercil de consumo de refrigerantes) e superiores a 1.43x/dia (quartil de  
303 consumo de refrigerantes).

304 Como possível explicação para o efeito, as SSBs contêm grandes quantidades de frutose  
305 de adição (55%), a qual vem sendo apontada como a principal responsável pelo  
306 desencadeamento do processo inflamatório e metabólico da resistência insulínica (4, 5, 56);  
307 com envolvimento da lipogênese de novo, da inibição da síntese do óxido nítrico endotelial  
308 pelo ácido úrico e efeito direto do ácido úrico no adipócito, levando ao aumento do estresse  
309 oxidativo, à resposta pró-inflamatória e à diminuição de adiponectina (57). Além disso, o alto  
310 consumo de frutose resulta no alto índice glicêmico e na alta carga glicêmica da dieta,  
311 aumentando a glicose pós-prandial e a maior produção de insulina, com possível  
312 desenvolvimento da resistência insulínica (5).

313 É possível ainda que as exposições frequentes às SSBs resulte em insulinemia pós-  
314 prandial(4, 5), cujos efeitos podem durar por até 16 horas. Desta forma, se o indivíduo consumir  
315 bebidas ricas em açúcares mais de uma vez ao dia, seu organismo ficará exposto por  
316 praticamente 24 horas à ação da insulina. Todos estes efeitos aumentam a probabilidade de  
317 ganho de peso e suas sequelas metabólicas associadas(4, 5).

318 No presente estudo, o maior consumo das SSBs foi associado positivamente a maior  
319 relação cintura-estatura em homens adultos jovens. Revisões sistemáticas e/ou metanálises já  
320 apontaram a associação das SSBs com outro marcador do excesso de peso (IMC) (1, 3, 24-26),  
321 mas sem evidências de relação causal(3). Este estudo contribui a este conhecimento, ao verificar  
322 esta associação com o marcador relação cintura-estatura, uma importante ferramenta de triagem

323 para detecção de riscos cardiometabólicos em adultos, mostrando-se superior tanto ao IMC  
324 quanto à circunferência da cintura(58).

325 Como possível explicação para o consumo das SSBs e aumento da gordura abdominal,  
326 a energia obtida por líquidos provoca menor saciedade que a obtida por alimentos sólidos,  
327 favorecendo um maior consumo destas SSBs (59). Além disso, as SSBs podem apresentar uma  
328 redução compensatória incompleta na ingestão de energia em refeições subsequentes após o  
329 consumo de calorias líquidas, levando ao balanço energético positivo(60).

330 Ainda, a frutose possui características metabólicas que poderiam contribuir para o  
331 aumento da adiposidade corporal(61), estimulando a lipogênese de novo(59). A ingestão de  
332 frutose induz um perfil endócrino favorecendo o aumento da ingestão de energia e ganho de  
333 peso por atenuar os níveis de insulina e leptina, por meio de ações no sistema nervoso central.  
334 Ademais, o comprometimento da frutose-induzida na supressão pós-prandial da grelina,  
335 também pode contribuir para maior ingestão de alimentos e conseqüentemente, o excesso de  
336 peso corporal(61).

337 Nos homens, observou-se ainda associação das bebidas ricas em açúcares,  
338 especialmente do maior tercil de consumo destas bebidas com a asma (>1.10x/dia). A  
339 associação entre SSBs e asma já foi mostrada em estudos anteriores que utilizaram regressões  
340 convencionais(16-21). Assim, o presente estudo contribui ao evidenciar efeito das SSBs na  
341 asma e por utilizar um método que adiciona medidas subjetivas e objetivas para o diagnóstico  
342 de asma (sinais e/ou sintomas da asma somado ao teste de hiper-responsividade brônquica por  
343 broncoprovocação por metacolina)(55); sendo um efeito observado por modelos estruturais  
344 marginais mediante ajuste de indicadores socioeconômicos, tabagismo e prática de atividade  
345 física.

346 O mecanismo relacionado à associação entre SSBs e asma também poderia estar na  
347 frutose, por estar ligada à formação intestinal *in situ* de pró-inflamatórios(62), que pode

348 desencadear a hipersecreção do muco das vias aéreas e promover condições respiratórias  
349 crônicas, como a asma (16, 62). Ainda, o aumento da gordura abdominal e a inflamação dela  
350 decorrente tem sido associados à asma(63).

351 Nas mulheres, verificou-se um efeito metabólico das SSBs nos níveis baixos de HDL  
352 colesterol. Por outro lado, nos homens, esta associação foi observada somente nas maiores  
353 frequências de consumo das SSBs (>1.57x/dia). Esta associação já fora relatada em pesquisas  
354 anteriores em análises dos sexos em conjunto, com a utilização de porções de consumo de  
355 refrigerantes por Dhingra et al. no estudo de *Framingham Heart Study* (8), por Te Morenga et  
356 al. com açúcares de adição(64) e também em estudo que envolveu somente mulheres norte-  
357 americanas, utilizando frequências de consumo das SSBs (65).

358 Essa desregulação lipídica observada no presente estudo, pode ser explicada pelo  
359 processo da lipogênese de novo, que pode aumentar o suprimento de lipídios intra-hepáticos  
360 diretamente, por meio da síntese de ácidos graxos e, indiretamente, pela inibição da oxidação  
361 de ácidos graxos(61), o que pode promover o desenvolvimento de um perfil lipídico adverso,  
362 com a redução do HDL colesterol(65). Além disso, o aumento do conteúdo lipídico intra-  
363 hepático promove a produção e secreção de VLDL, levando a concentrações aumentadas de  
364 triglicerídeos pós-prandial, contribuindo para a variação da concentração de HDL-c(6).

365 Não encontramos justificativas metabólicas e/ou fisiológicas para explicar as diferenças  
366 dos efeitos das bebidas ricas em açúcares entre homens e mulheres (maior resistência insulínica  
367 e relação cintura-estatura elevada somente nos homens); assim seria plausível que a maior  
368 frequência de exposição ao consumo dessas bebidas pelos homens do presente estudo,  
369 facilitasse a detecção do efeito no sexo masculino.

370 Os homens apresentaram maiores frequências de exposição das bebidas para marcar as  
371 associações verificadas na maior resistência insulínica (3º tercil: >1.10x/dia e 4º quartil:  
372 >1.43x/dia); ao passo que nas mulheres essas maiores frequências possivelmente não foram

373 alcançadas (3º tercil:  $>0.86x/dia$  e 4º quartil:  $>1.0x/dia$ ). Nessa mesma linha de raciocínio, para  
374 o desfecho relação cintura-estatura, as diferenças para os homens foram mostradas já nos tercís  
375 (3º tercil:  $>1.57x/dia$ ); enquanto nas mulheres maiores frequências provavelmente seriam  
376 necessárias para se observar associação (3º tercil:  $>1.43x/dia$ ).

377 Para o desfecho HDL colesterol baixo, a associação foi mostrada nos tercís de consumo  
378 das bebidas ricas em açúcares para as mulheres, a partir do 3º tercil ( $>0.86x/dia$ ); enquanto nos  
379 homens esta associação também foi observada, porém somente nas maiores frequências de  
380 consumo das bebidas (3º tercil:  $>1.57x/dia$  e 4º quartil:  $>2.07x/dia$ ). Além das frequências de  
381 consumo, outras variáveis comportamentais e dietéticas podem estar envolvidas nessas  
382 diferenças entre os sexos.

383 Os resultados aqui apresentados devem ser considerados à luz das limitações do estudo.  
384 O delineamento transversal do estudo, que não possibilita uma inferência de causalidade.  
385 Ainda, não se pôde diferenciar os consumidores habituais dos novos bebedores das bebidas  
386 ricas em açúcares; porém para contornar essa limitação foi usada a frequência habitual de  
387 consumo do último ano. Nesse sentido, ensaios de curta duração já podem evidenciar efeitos  
388 metabólicos advindos do consumo dessas bebidas ricas em açúcares(66).

389 Como atributo positivo do estudo, ressalta-se que este foi o primeiro estudo a utilizar  
390 modelos estruturais marginais para avaliação das SSBs em múltiplos desfechos metabólicos das  
391 doenças não transmissíveis, com a construção de modelos preditivos da exposição, ajustados  
392 para situação socioeconômica, tabagismo e prática de atividade física, que permitiu inferir  
393 efeitos marginais, diferenciando-os por sexo.

394 Além disso, destacam-se ainda a aplicação do QFA com a utilização de um álbum  
395 fotográfico para minimizar o viés de aferição, permitindo assim uma melhor avaliação do  
396 consumo habitual das bebidas e; o diagnóstico de asma por meio de um método que adiciona



397 medidas subjetivas e objetivas para o diagnóstico desta doença (sinais e/ou sintomas da asma  
398 somado ao teste de hiper-responsividade brônquica por broncoprovocação por metacolina)(55).

399       Em conclusão, a exposição frequente às bebidas ricas em açúcares pode levar a fatores  
400 de risco metabólicos e doenças não transmissíveis, como maior resistência insulínica, obesidade  
401 abdominal, níveis baixos de HDL colesterol e asma em homens; e a níveis baixos de HDL  
402 colesterol em mulheres. Novas pesquisas explorando o impacto destas SSBs na saúde de adultos  
403 jovens são justificadas, tendo em vista que algumas associações observadas precisam ser  
404 melhores compreendidas. Esforços coordenados de profissionais de saúde pública,  
405 formuladores de políticas e indústrias de bebidas tornam-se importantes para incentivar a  
406 redução do consumo destas bebidas e assim amenizar riscos de eventos metabólicos e não  
407 transmissíveis em adultos jovens.

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422 **AGRADECIMENTOS**

423

424 **Declaração de conflito de interesse:** Nenhum dos autores teve conflitos de interesse para  
425 declarar.

426

427 **As responsabilidades dos autores foram as seguintes:** LLP e CCCR conceberam o estudo,  
428 planejaram as análises e prepararam o manuscrito; LLP preparou o conjunto de dados para  
429 análise e conduziu a análise de dados com supervisão da CCCR; AAMS revisou criticamente o  
430 manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final. Os financiadores não  
431 tiveram nenhum papel no planejamento, conduta ou interpretação do estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Ruanpeng D, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harindhanavudhi T. Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2017;110(8):513-20.
2. Organization WH. Noncommunicable diseases. 2017.
3. Luger M, Lafontan M, Bes-Rastrollo M, Winzer E, Yumuk V, Farpour-Lambert N. Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain in Children and Adults: A Systematic Review from 2013 to 2015 and a Comparison with Previous Studies. *Obes Facts*. 2017;10(6):674-93.
4. Yoshida M, McKeown NM, Rogers G, Meigs JB, Saltzman E, D'Agostino R, et al. Surrogate markers of insulin resistance are associated with consumption of sugar-sweetened drinks and fruit juice in middle and older-aged adults. *J Nutr*. 2007;137(9):2121-7.
5. Lana A, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Consumption of sugar-sweetened beverages is positively related to insulin resistance and higher plasma leptin concentrations in men and nonoverweight women. *J Nutr*. 2014;144(7):1099-105.
6. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(6):1144-54.
7. Van Rompay MI, McKeown NM, Goodman E, Eliasziw M, Chomitz VR, Gordon CM, et al. Sugar-Sweetened Beverage Intake Is Positively Associated with Baseline Triglyceride Concentrations, and Changes in Intake Are Inversely Associated with Changes in HDL Cholesterol over 12 Months in a Multi-Ethnic Sample of Children. *J Nutr*. 2015;145(10):2389-95.
8. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*. 2007;116(5):480-8.
9. Xi B, Huang Y, Reilly KH, Li S, Zheng R, Barrio-Lopez MT, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015;113(5):709-17.
10. Jayalath VH, de Souza RJ, Ha V, Mirrahimi A, Blanco-Mejia S, Di Buono M, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):914-21.
11. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2477-83.
12. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drink intake and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2017;71(2).
13. Wang M, Yu M, Fang L, Hu RY. Association between sugar-sweetened beverages and type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2015;6(3):360-6.
14. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Br J Sports Med*. 2016;50(8):496-504.
15. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr*. 2014;112(5):725-34.

16. DeChristopher LR, Uribarri J, Tucker KL. Intakes of apple juice, fruit drinks and soda are associated with prevalent asthma in US children aged 2-9 years. *Public Health Nutr.* 2016;19(1):123-30.
17. Berentzen NE, van Stokkom VL, Gehring U, Koppelman GH, Schaap LA, Smit HA, et al. Associations of sugar-containing beverages with asthma prevalence in 11-year-old children: the PIAMA birth cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(3):303-8.
18. Park S, Blanck HM, Sherry B, Jones SE, Pan L. Regular-soda intake independent of weight status is associated with asthma among US high school students. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(1):106-11.
19. Park S, Akinbami LJ, McGuire LC, Blanck HM. Association of sugar-sweetened beverage intake frequency and asthma among U.S. adults, 2013. *Prev Med.* 2016;91:58-61.
20. Shi Z, Dal Grande E, Taylor AW, Gill TK, Adams R, Wittert GA. Association between soft drink consumption and asthma and chronic obstructive pulmonary disease among adults in Australia. *Respirology.* 2012;17(2):363-9.
21. DeChristopher LR, Tucker KL. Excess free fructose, high-fructose corn syrup and adult asthma: the Framingham Offspring Cohort. *Br J Nutr.* 2018:1-11.
22. Qobadi M, Payton M. Consumption of Sugar-Sweetened Beverages in Mississippi: Is There A Disparity? Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2012. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(3).
23. Allen L, Williams J, Townsend N, Mikkelsen B, Roberts N, Foster C, et al. Socioeconomic status and non-communicable disease behavioural risk factors in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Health.* 2017;5(3):e277-e89.
24. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(4):1084-102.
25. Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev.* 2013;14(8):606-19.
26. Keller A, Bucher Della Torre S. Sugar-Sweetened Beverages and Obesity among Children and Adolescents: A Review of Systematic Literature Reviews. *Child Obes.* 2015;11(4):338-46.
27. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, Loria C, Lin PH, Champagne CM, et al. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among United States adults. *Circulation.* 2010;121(22):2398-406.
28. Leite W. Practical Propensity Score Methods Using R. Thousand Oaks, United States: SAGE Publications Inc; 2017. 224 p.
29. IDHM Municipal Human Development Index 2000 [Internet]. Statistics BioGa. 2013.
30. Cardoso VC, Simoes VM, Barbieri MA, Silva AA, Bettiol H, Alves MT, et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirao Preto, SP and Sao Luis, MA. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(9):1165-76.
31. Almeida LEAd, Barbieri MA, Gomes UA, Reis PMd, Chiaratti TM, Vasconcelos V, et al. Birthweight, social class and infant mortality in Ribeirão Preto, São Paulo. *Cad Saúde Pública* 1992;8(2):190-8.
32. Oliveira ZA, Bettiol H, Gutierrez MR, Silva AA, Barbieri MA. Factors associated with infant and adolescent mortality. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(9):1245-55.
33. Barbieri MA, Bettiol H, Silva AA, Cardoso VC, Simoes VM, Gutierrez MR, et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirao Preto birth cohort. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(8):1041-55.

34. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms [Internet]. 2005. Available from: <http://www.ipaq.ki.se/>.
35. RIBEIRO AB, CARDOSO MA. Development of a food frequency questionnaire as a tool for programs of chronic diseases prevention. *Rev Nutr*. 2002;15(2):239-45.
36. The measurement of Human Growth [Internet]. Croom Helm Ltda. 1984.
37. Rezende F, Rosado L, Franceschini S, Rosado G, Ribeiro R, Marins JC. [Critical revision of the available methods for evaluate the body composition in population-based and clinical studies]. *Arch Latinoam Nutr*. 2007;57(4):327-34.
38. Ferraro AA, Barbieri MA, da Silva AAM, Grandi C, Cardoso VC, Stein AD, et al. Contributions of relative linear growth and adiposity accretion from birth to adulthood to adult hypertension. *Sci Rep*. 2017;7(1):8928.
39. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):309-29.
40. Caldeira RD, Bettiol H, Barbieri MA, Terra-Filho J, Garcia CA, Vianna EO. Prevalence and risk factors for work related asthma in young adults. *Occup Environ Med*. 2006;63(10):694-9.
41. Bernardi JR, Pinheiro TV, Mueller NT, Goldani HA, Gutierrez MR, Bettiol H, et al. Cesarean delivery and metabolic risk factors in young adults: a Brazilian birth cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):295-301.
42. Silva AA, Santos CJ, Amigo H, Barbieri MA, Bustos P, Bettiol H, et al. Birth weight, current body mass index, and insulin sensitivity and secretion in young adults in two Latin American populations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(6):533-9.
43. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe FC, Pareja JC, Rosado LEFPdL, Queiroz ECd, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(2):281-87.
44. Vilela BS, Vasques AC, Cassani RS, Forti AC, Pareja JC, Tambascia MA, et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *PLoS One*. 2016;11(8):e0158751.
45. Textor J, Hardt J, Knuppel S. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology*. 2011;22(5):745.
46. Hiscock R, Bauld L, Amos A, Fidler JA, Munafo M. Socioeconomic status and smoking: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1248:107-23.
47. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 2012;346:e7492.
48. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Edmonds PJ, Srivali N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(7):587-93.
49. Coelho NdLPC, Diana Barbosa; EstevesI, Ana Paula Pereira; Lacerda, Elisa Maria de Aquino; Filha, Mariza Miranda Theme Pattern of energy consumption and birth weight. *Rev Saúde Pública*. 2015:49-62.
50. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010;23(2):247-69.
51. Savva SC, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:403-19.

52. FALUDI AA, IZAR MCO, SARAIVA JFK, CHACRA APM, BIANCO HT, AFIUNE NETO Aea. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(2Supl.1):1-91.
53. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
54. Flack JM, Calhoun D, Schiffrin EL. The New ACC/AHA Hypertension Guidelines for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Am J Hypertens*. 2018;31(2):133-5.
55. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London 2017.
56. Ludwig DS. Examining the health effects of fructose. *JAMA*. 2013;310(1):33-4.
57. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009;30(1):96-116.
58. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13(3):275-86.
59. Gaino NM, Silva MVd. Fructose consumption and impact on human health. *Segurança Alimentar e Nutricional*. 2011;18(2):88-98.
60. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):274-88.
61. Teff KL, Grudziak J, Townsend RR, Dunn TN, Grant RW, Adams SH, et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1562-9.
62. DeChristopher LR, Uribarri J, Tucker KL. The link between soda intake and asthma: science points to the high-fructose corn syrup, not the preservatives: a commentary. *Nutr Diabetes*. 2016;6(11):e234.
63. Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai XM. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J*. 2013;41(2):323-9.
64. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):65-79.
65. Yu Z, Ley SH, Sun Q, Hu FB, Malik VS. Cross-sectional association between sugar-sweetened beverage intake and cardiometabolic biomarkers in US women. *Br J Nutr*. 2018;119(5):570-80.
66. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):479-85.

**TABELA 1** Características socioeconômicas e de estilo de vida de adultos jovens de Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil), segundo sexo.

| Variável   | Sexo                 |      |                      |      |                   |      | p-valor <sup>3</sup> |
|--|----------------------|------|----------------------|------|-------------------|------|----------------------|
|  | Masculino<br>(n=995) |      | Feminino<br>(n=1068) |      | Total<br>(n=2063) |      |                      |
|  | n                    | %    | n                    | %    | n                 | %    |                      |
| <b>Escolaridade do adulto</b><br>(anos de estudo)                  |                      |      |                      |      |                   |      | 0.151                |
| 0 a 8  | 162                  | 16.3 | 158                  | 14.8 | 320               | 15.5 |                      |
| 9 a 11   | 514                  | 51.7 | 525                  | 49.2 | 1039              | 50.4 |                      |
| 12 ou mais   | 319                  | 32.0 | 385                  | 36.0 | 704               | 34.1 |                      |
| <b>Renda familiar do adulto</b><br>(salários mínimos) <sup>1</sup> |                      |      |                      |      |                   |      | <0.0001              |
| < 1  | 92                   | 9.3  | 128                  | 12.0 | 220               | 10.7 |                      |
| 1 a 2.9  | 210                  | 21.1 | 251                  | 23.5 | 461               | 22.3 |                      |
| 3 a 4.9  | 288                  | 28.9 | 343                  | 32.1 | 631               | 30.6 |                      |
| 5 a 9.9  | 227                  | 22.8 | 177                  | 16.6 | 404               | 19.6 |                      |
| ≥ 10   | 117                  | 11.8 | 79                   | 7.4  | 196               | 9.5  |                      |
| Sem informação <sup>2</sup>  | 61                   | 6.1  | 90                   | 8.4  | 151               | 7.3  |                      |
| <b>Tabagismo atual</b>   |                      |      |                      |      |                   |      | <0.0001              |
| Sim  | 207                  | 20.8 | 148                  | 13.9 | 355               | 17.2 |                      |
| Não  | 788                  | 79.2 | 920                  | 86.1 | 1708              | 82.8 |                      |
| <b>Atividade física</b>  |                      |      |                      |      |                   |      | <0.0001              |
| Sedentário   | 269                  | 27.0 | 319                  | 29.9 | 588               | 28.5 |                      |
| Irregularmente ativo   | 170                  | 17.1 | 327                  | 30.6 | 497               | 24.1 |                      |
| Ativo/Muito ativo  | 555                  | 55.8 | 416                  | 38.9 | 971               | 47.1 |                      |
| Sem informação <sup>2</sup>  | 01                   | 0.1  | 06                   | 0.6  | 07                | 0.3  |                      |

<sup>1</sup> Salário mínimo brasileiro vigente em 2002-2004.

<sup>2</sup> Valores ignorados ou não informados.

<sup>3</sup> Teste de qui quadrado.

**TABELA 2** Fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma de adultos jovens de Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil), segundo sexo.

| Variável                         | Sexo                 |      |                      |      |                   |      | p-valor <sup>2</sup> |
|----------------------------------|----------------------|------|----------------------|------|-------------------|------|----------------------|
|                                  | Masculino<br>(n=995) |      | Feminino<br>(n=1068) |      | Total<br>(n=2063) |      |                      |
|                                  | n                    | %    | n                    | %    | n                 | %    |                      |
| <b>Resistência insulínica</b>    |                      |      |                      |      |                   |      | 0.016                |
| Não                              | 842                  | 84.6 | 932                  | 87.3 | 1774              | 86.0 |                      |
| Sim                              | 138                  | 13.9 | 110                  | 10.3 | 248               | 12.0 |                      |
| Sem informação <sup>1</sup>      | 15                   | 1.5  | 26                   | 2.4  | 41                | 2.0  |                      |
| <b>Relação cintura-estatura</b>  |                      |      |                      |      |                   |      | <0.0001              |
| Normal (< 0.5)                   | 577                  | 58.0 | 787                  | 73.7 | 1364              | 66.1 |                      |
| Elevada (≥ 0.5)                  | 416                  | 41.8 | 278                  | 26.0 | 694               | 33.6 |                      |
| Sem informação <sup>1</sup>      | 02                   | 0.2  | 03                   | 0.3  | 05                | 0.3  |                      |
| <b>Colesterol total (mg/dL)</b>  |                      |      |                      |      |                   |      | 0.326                |
| <190                             | 749                  | 75.3 | 777                  | 72.7 | 1526              | 73.9 |                      |
| ≥ 190                            | 238                  | 23.9 | 273                  | 25.6 | 511               | 24.8 |                      |
| Sem informação <sup>1</sup>      | 08                   | 0.8  | 18                   | 1.7  | 26                | 1.3  |                      |
| <b>HDL colesterol (mg/dL)</b>    |                      |      |                      |      |                   |      | 0.030                |
| Homens: ≥ 40 e<br>Mulheres: ≥ 50 | 605                  | 60.8 | 599                  | 56.1 | 1204              | 58.4 |                      |
| Homens: < 40 e<br>Mulheres: < 50 | 390                  | 39.2 | 469                  | 43.9 | 859               | 41.6 |                      |
| <b>LDL colesterol (mg/dL)</b>    |                      |      |                      |      |                   |      | 0.020                |
| <130                             | 812                  | 81.6 | 904                  | 84.6 | 1716              | 83.2 |                      |
| ≥ 130                            | 174                  | 17.5 | 146                  | 13.7 | 320               | 15.5 |                      |
| Sem informação <sup>1</sup>      | 09                   | 0.9  | 18                   | 1.7  | 27                | 1.3  |                      |
| <b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>    |                      |      |                      |      |                   |      | <0.0001              |
| <150                             | 828                  | 83.2 | 947                  | 88.7 | 1775              | 86.0 |                      |
| ≥150                             | 159                  | 16.0 | 103                  | 9.6  | 262               | 12.7 |                      |
| Sem informação <sup>1</sup>      | 08                   | 0.8  | 18                   | 1.7  | 26                | 1.3  |                      |



|                             |     |      |     |      |      |      |         |
|-----------------------------|-----|------|-----|------|------|------|---------|
| <b>Hipertensão arterial</b> |     |      |     |      |      |      | <0.0001 |
| Não                         | 553 | 55.6 | 944 | 88.4 | 1497 | 72.6 |         |
| Sim                         | 441 | 44.3 | 122 | 11.4 | 563  | 27.3 |         |
| Sem informação <sup>1</sup> | 1   | 0.1  | 2   | 0.2  | 3    | 0.1  |         |
| <b>Asma</b>                 |     |      |     |      |      |      | <0.0001 |
| Não                         | 843 | 84.7 | 816 | 76.4 | 1659 | 80.4 |         |
| Sim                         | 99  | 10.0 | 164 | 15.4 | 263  | 12.8 |         |
| Sem informação <sup>1</sup> | 53  | 5.3  | 88  | 8.2  | 141  | 6.8  |         |

---

<sup>1</sup>Valores ignorados ou não informados.

<sup>2</sup> Teste de qui quadrado.

**TABELA 3** Tercis e quartis de consumo das bebidas ricas em açúcares de adição associados a fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em homens de Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil).

| Variáveis                       | TERCIS DE CONSUMO (1° + 2° TERCIL X 3° TERCIL) |                      |                              |                      | QUARTIS DE CONSUMO (1° + 2° + 3° QUARTIL X 4° QUARTIL) |                      |                              |                      |
|---------------------------------|--|----------------------|------------------------------|----------------------|--|----------------------|------------------------------|----------------------|
|                                 | Efeito dos Refrigerantes <sup>1</sup>          |                      | Efeito das SSBs <sup>2</sup> |                      | Efeito dos Refrigerantes <sup>3</sup>                  |                      | Efeito das SSBs <sup>4</sup> |                      |
|                                 | RP (95% CI) <sup>5</sup>                       | p-valor <sup>6</sup> | RP (95% CI) <sup>5</sup>     | p-valor <sup>6</sup> | RP (95% CI) <sup>5</sup>                               | p-valor <sup>6</sup> | RP (95% CI) <sup>5</sup>     | p-valor <sup>6</sup> |
| <b>Resistência insulínica</b>   | <b>1.40 (1.00 – 1.95)</b>                      | <b>0.046</b>         | 1.32 (0.94 – 1.83)           | 0.102                | <b>1.62 (1.16 – 2.26)</b>                              | <b>0.005</b>         | 1.16 (0.79 – 1.67)           | 0.443                |
| <b>Relação cintura-estatura</b> | 1.17 (0.99 – 1.36)                             | 0.059                | <b>1.23 (1.05 – 1.43)</b>    | <b>0.009</b>         | 1.16 (0.98 – 1.37)                                     | 0.073                | 1.17 (0.98 – 1.39)           | 0.073                |
| <b>Colesterol total</b>         | 0.98 (0.77 – 1.25)                             | 0.899                | 0.98 (0.77 – 1.25)           | 0.893                | 0.96 (0.73 – 1.24)                                     | 0.732                | 1.07 (0.82 – 1.40)           | 0.598                |
| <b>HDL colesterol</b>           | 1.09 (0.91 – 1.28)                             | 0.336                | <b>1.20 (1.01 – 1.40)</b>    | <b>0.034</b>         | 1.08 (0.90 – 1.28)                                     | 0.413                | <b>1.20 (1.00 – 1.43)</b>    | <b>0.049</b>         |
| <b>LDL colesterol</b>           | 1.03 (0.76 – 1.38)                             | 0.838                | 0.98 (0.72 – 1.31)           | 0.884                | 1.05 (0.76 – 1.43)                                     | 0.777                | 1.02 (0.73 – 1.42)           | 0.894                |
| <b>Triglicédeos</b>             | 1.07 (0.78 – 1.45)                             | 0.686                | 1.09 (0.80 – 1.48)           | 0.588                | 1.07 (0.77 – 1.48)                                     | 0.668                | 1.12 (0.79 – 1.57)           | 0.525                |
| <b>Hipertensão arterial</b>     | 0.97 (0.83 – 1.13)                             | 0.720                | 1.12 (0.96 – 1.30)           | 0.127                | 0.99 (0.84 – 1.17)                                     | 0.950                | 1.11 (0.94 – 1.31)           | 0.194                |
| <b>Asma</b>                     | 1.48 (0.99 – 2.20)                             | 0.050                | 1.44 (0.97 – 1.12)           | 0.067                | 1.12 (0.73 – 1.70)                                     | 0.613                | 1.06 (0.67 – 1.64)           | 0.811                |

<sup>1</sup>1° tercil: 0 - 0.56x/dia, 2° tercil: 0.57 – 1.10x/dia e 3° tercil: > 1.10x/dia.

<sup>2</sup> 1° tercil: 0 - 0.86x/dia, 2° tercil: 0.87 – 1.57x/dia e 3° tercil: >1.57x/dia.

<sup>3</sup> 1° quartil: 0 - 0.43x/dia, 2° quartil: 0.44 – 0.86x/dia, 3° quartil: 0.87 – 1.43x/dia e 4° quartil: >1.43x/dia.

<sup>4</sup> 1° quartil: 0 - 0.71x/dia, 2° quartil: 0.72 – 1.21x/dia, 3° quartil: 1.22 – 2.07x/dia e 4° quartil: >2.07x/dia.

<sup>5</sup> Modelo ajustado para renda familiar, escolaridade, atividade física e tabagismo.

<sup>6</sup> P-valor obtido por regressão do modelo estrutural marginal (Poisson com ajuste robusto da variância).

**TABELA 4** Tercis e quartis de consumo das bebidas ricas em açúcares de adição associados a fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em mulheres de Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil).

| Variáveis                       | TERCIS DE CONSUMO (1° + 2° TERCIL X 3° TERCIL) |                      |                              |                      | QUARTIS DE CONSUMO (1° + 2° + 3° QUARTIL X 4° QUARTIL) |                      |                              |                      |
|---------------------------------|--|----------------------|------------------------------|----------------------|--|----------------------|------------------------------|----------------------|
|                                 | Efeito dos Refrigerantes <sup>1</sup>          |                      | Efeito das SSBs <sup>2</sup> |                      | Efeito dos Refrigerantes <sup>3</sup>                  |                      | Efeito das SSBs <sup>4</sup> |                      |
|                                 | RP (95% CI) <sup>5</sup>                       | p-valor <sup>6</sup> | RP (95% CI) <sup>5</sup>     | p-valor <sup>6</sup> | RP (95% CI) <sup>5</sup>                               | p-valor <sup>6</sup> | RP (95% CI) <sup>5</sup>     | p-valor <sup>6</sup> |
| <b>Resistência insulínica</b>   | 0.81 (0.49 – 1.32)                             | 0.399                | 0.97 (0.63 – 1.47)           | 0.880                | 1.00 (0.60 – 1.64)                                     | 0.999                | 1.41 (0.90 – 2.20)           | 0.132                |
| <b>Relação cintura-estatura</b> | 0.97 (0.74 – 1.24)                             | 0.789                | 1.13 (0.89 – 1.41)           | 0.294                | 0.89 (0.66 – 1.19)                                     | 0.444                | 1.28 (0.99 – 1.64)           | 0.052                |
| <b>Colesterol total</b>         | 0.90 (0.68 – 1.18)                             | 0.445                | 1.03 (0.81 – 1.30)           | 0.787                | 1.05 (0.78 – 1.38)                                     | 0.758                | 1.13 (0.86 – 1.47)           | 0.383                |
| <b>HDL colesterol</b>           | <b>1.22 (1.04 – 1.43)</b>                      | <b>0.017</b>         | <b>1.20 (1.02 – 1.39)</b>    | <b>0.019</b>         | 1.15 (0.96 – 1.37)                                     | 0.119                | <b>1.31 (1.11 – 1.54)</b>    | <b>0.001</b>         |
| <b>LDL colesterol</b>           | 0.89 (0.59 – 1.32)                             | 0.564                | 1.22 (0.86 – 1.69)           | 0.255                | 0.99 (0.64 – 1.50)                                     | 0.950                | 1.41 (0.97 – 2.03)           | 0.067                |
| <b>Triglicerídeos</b>           | 1.00 (0.63 – 1.57)                             | 0.998                | 0.97 (0.63 – 1.47)           | 0.879                | 1.10 (0.67 – 1.77)                                     | 0.699                | 1.09 (0.67 – 1.76)           | 0.719                |
| <b>Hipertensão arterial</b>     | 1.30 (0.87 – 1.94)                             | 0.198                | 1.15 (0.78 – 1.67)           | 0.473                | 1.14 (0.72 – 1.79)                                     | 0.558                | 1.07 (0.67 – 1.68)           | 0.787                |
| <b>Asma</b>                     | 1.12 (0.79 – 1.58)                             | 0.503                | 1.10 (0.79 – 1.50)           | 0.568                | 1.05 (0.71 – 1.53)                                     | 0.799                | 1.03 (0.70 – 1.50)           | 0.873                |

<sup>1</sup>1° tercil: 0 - 0.27x/dia, 2° tercil: 0.28 – 0.86x/dia e 3° tercil: > 0.86x/dia.

<sup>2</sup> 1° tercil: 0 - 0.64x/dia, 2° tercil: 0.65 – 1.43x/dia e 3° tercil: >1.43x/dia.

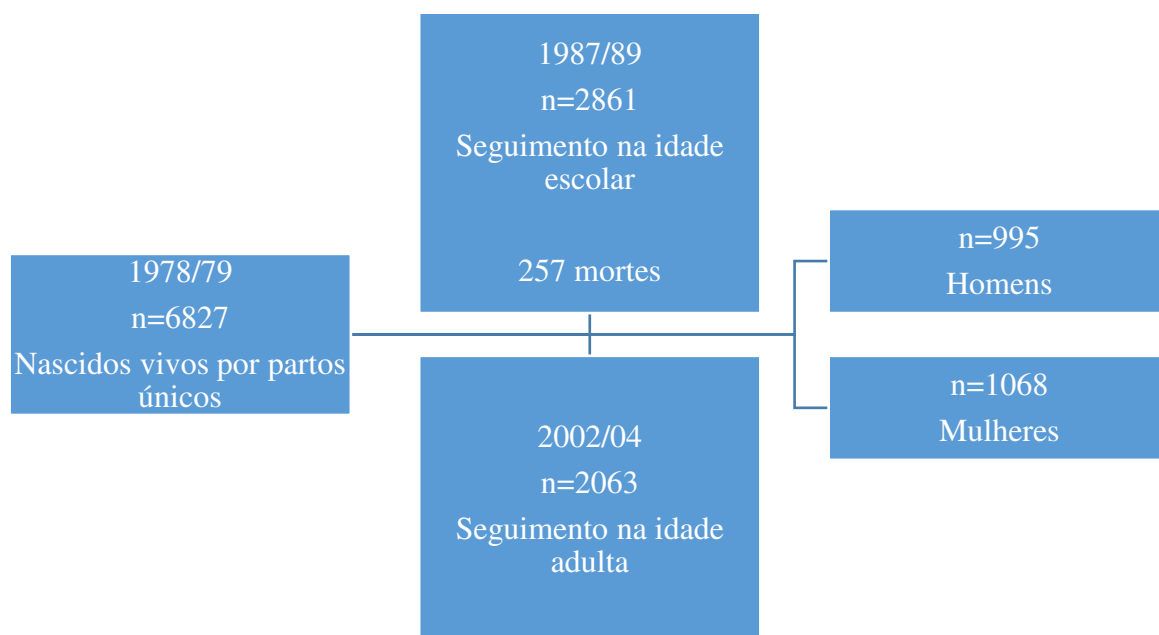
<sup>3</sup> 1° quartil: 0 - 0.18x/dia, 2° quartil: 0.19 – 0.51x/dia, 3° quartil: 0.52 – 1.0x/dia e 4° quartil: >1.0x/dia.

<sup>4</sup> 1° quartil: 0 - 0.53x/dia, 2° quartil: 0.54 – 1.0x/dia, 3° quartil: 1.01 – 1.86x/dia e 4° quartil: >1.86x/dia.

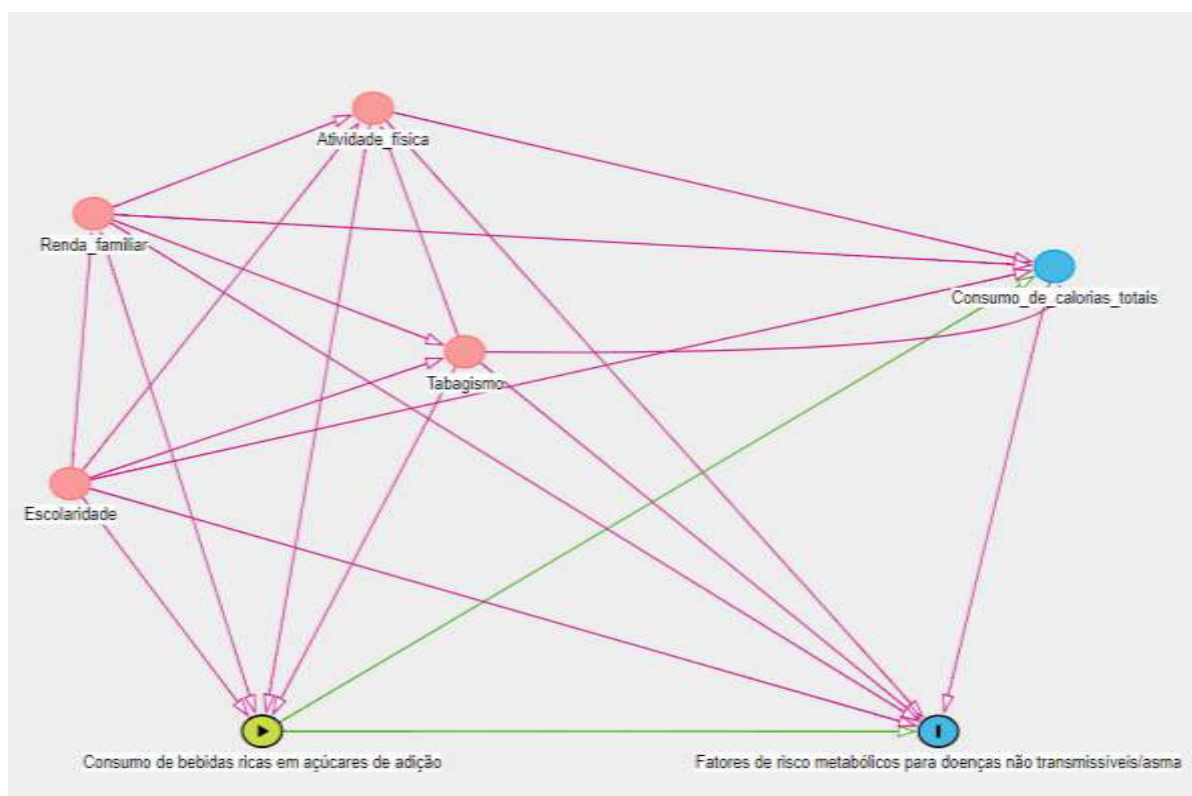
<sup>5</sup> Modelo ajustado para renda familiar, escolaridade, atividade física e tabagismo.

<sup>6</sup> P-valor obtido por regressão do modelo estrutural marginal (Poisson com ajuste robusto da variância).

**FIGURA 1** Fluxograma da Coorte de Nascimento 1978/79 de Ribeirão Preto (São Paulo, Brasil)



**FIGURA 2** Modelo teórico da associação entre o consumo de bebidas ricas em açúcares de adição, fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma



**Legenda:** exposição desfecho antecedentes da exposição antecedentes do desfecho antecedente da exposição e do desfecho variável não observada caminho causal caminho de confundimento

Conjunto mínimo de variáveis para ajuste do modelo de efeito total: renda familiar, escolaridade, atividade física e tabagismo

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo analisou o excesso de peso ao longo do ciclo vital, bebidas ricas em açúcares de adição, fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma em adultos jovens, em uma Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo (1978-1979). Os dois métodos empregados (modelagem com equações estruturais e modelos estruturais marginais) são pioneiros em estudos epidemiológicos que envolvem as temáticas abordadas.

A modelagem com equações estruturais permitiu a construção de variáveis latentes da situação socioeconômica e da asma, permitindo uma melhor mensuração destas medidas, de modo a analisar por meio de um modelo exploratório, os efeitos diretos, indiretos, totais e os mediadores presentes nas associações entre exposições e desfechos. Ao passo que a ponderação pelo inverso da probabilidade em modelos estruturais marginais, a partir de modelos preditivos da exposição, permitiu a estimação de efeitos entre as bebidas ricas em açúcares de adição, fatores de risco metabólicos para doenças não transmissíveis e asma.

Os resultados sinalizaram que a obesidade parental foi ponto de partida dos caminhos do excesso de peso na infância e na vida adulta, com evidente efeito transgeracional. De modo semelhante, o excesso de peso do escolar estaria ligado ao excesso de peso no adulto. O efeito da “SES do pré-natal” foi marcadamente risco para obesidade parental, e para o excesso de peso ao nascer e na infância. Por outro lado, a “SES do adulto” foi protetora para o excesso de peso do adulto, caracterizando a transição nutricional que ocorreu no Brasil nas últimas décadas.

No que diz respeito à variável latente asma, a obesidade parental e a magreza ao nascer mostraram-se como fatores de risco a este desfecho na vida adulta. A SES nos dois momentos da coorte foi protetora para a asma do adulto.

Além disso, este estudo observou associação do consumo das bebidas ricas em açúcares com a maior resistência insulínica, obesidade abdominal, níveis baixos de HDL colesterol e asma em homens; e com níveis baixos de HDL colesterol em mulheres, por meio de modelos estruturais marginais.

Desta forma, esses resultados sugerem que esforços coordenados de profissionais de saúde pública e formuladores de políticas devem ser focados na adequação do peso no ambiente familiar e ao nascimento como forma de prevenção do excesso de peso e da asma no ciclo vital. Destacando-se neste contexto, políticas voltadas à promoção da alimentação adequada e saudável, como as direcionadas à redução do consumo de bebidas ricas em

açúcares de adição, de modo a amenizar riscos de eventos metabólicos e não transmissíveis em adultos jovens.

## REFERÊNCIAS

AEBERLI, I. et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. **Am J Clin Nutr**, v. 94, n. 2, p. 479-85, Aug 2011. ISSN 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677052> >.

AHMADIZAR, F. et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. **Eur Respir J**, v. 48, n. 4, p. 1063-1073, Oct 2016. ISSN 1399-3003 (Electronic) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27587561> >.

ALI, Z.; ULRİK, C. S. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. **Respir Med**, v. 107, n. 9, p. 1287-300, Sep 2013. ISSN 1532-3064 (Electronic) 0954-6111 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642708> >.

ALLEN, L. et al. Socioeconomic status and non-communicable disease behavioural risk factors in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review. **Lancet Glob Health**, v. 5, n. 3, p. e277-e289, Mar 2017. ISSN 2214-109X (Electronic) 2214-109X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28193397> >.

ALMEIDA, L. E. A. D. et al. Birthweight, social class and infant mortality in Ribeirão Preto, São Paulo. **Cad. Saúde Pública** v. 8, n. 2, p. 190-198, 1992.

ALMIRON-ROIG, E. et al. Factors that determine energy compensation: a systematic review of preload studies. **Nutr Rev**, v. 71, n. 7, p. 458-73, Jul 2013. ISSN 1753-4887 (Electronic) 0029-6643 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815144> >.

ALMQVIST, C.; PERSHAGEN, G.; WICKMAN, M. Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. **Clin Exp Allergy**, v. 35, n. 5, p. 612-8, May 2005. ISSN 0954-7894 (Print) 0954-7894 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15898983> >.

ARSENAULT, B. J.; LAMARCHE, B.; DESPRES, J. P. Targeting Overconsumption of Sugar-Sweetened Beverages vs. Overall Poor Diet Quality for Cardiometabolic Diseases Risk Prevention: Place Your Bets! **Nutrients**, v. 9, n. 6, Jun 13 2017. ISSN 2072-6643 (Electronic) 2072-6643 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28608806> >.

ASHER, M. I. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. **Lancet**, v. 368, n. 9537, p. 733-43, Aug 26 2006. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935684> >.



BAGER, P.; WOHLFAHRT, J.; WESTERGAARD, T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. **Clin Exp Allergy**, v. 38, n. 4, p. 634-42, Apr 2008. ISSN 1365-2222 (Electronic) 0954-7894 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266879>>.

BARBIERI, M. A. et al. Saúde Perinatal em Ribeirão Preto, SP, Brasil: A Questão do Método. *Cadernos de Saúde Pública*, v.5, n.4, p. 376-87, Oct./Dec. 1989. ISSN 0102-311X (Print) 1678-4464 (Electronic). Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v5n4/03.pdf>>.

BARBIERI, M. A. et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirao Preto birth cohort. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 8, p. 1041-55, Aug 2006. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879X (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906279>>.

BARKER, D. J. The fetal and infant origins of adult disease. **BMJ**, v. 301, n. 6761, p. 1111, Nov 17 1990. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-535X (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2252919>>.

BARKER, D. J.; OSMOND, C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. **Lancet**, v. 1, n. 8489, p. 1077-81, May 10 1986. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2871345>>.

BARKER, D. J. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. **Lancet**, v. 341, n. 8850, p. 938-41, Apr 10 1993. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8096277>>.

BARRETT, J. R. Programming the Future: Epigenetics in the Context of DOHaD. **Environ Health Perspect**, v. 125, n. 4, p. A72, Mar 31 2017. ISSN 1552-9924 (Electronic) 0091-6765 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28362622>>.

BATEMAN, E. D. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. **Eur Respir J**, v. 31, n. 1, p. 143-78, Jan 2008. ISSN 1399-3003 (Electronic) 0903-1936 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166595>>.

BERENTZEN, N. E. et al. Associations of sugar-containing beverages with asthma prevalence in 11-year-old children: the PIAMA birth cohort. **Eur J Clin Nutr**, v. 69, n. 3, p. 303-8, Mar 2015. ISSN 1476-5640 (Electronic) 0954-3007 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25117998>>.

BES-RASTROLLO, M. et al. Financial conflicts of interest and reporting bias regarding the association between sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review of systematic reviews. **PLoS Med**, v. 10, n. 12, p. e1001578; discussion e1001578, Dec 2013. ISSN 1549-1676 (Electronic) 1549-1277 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24391479>>.

BETTIOL, H. et al. Do intrauterine growth restriction and overweight at primary school age increase the risk of elevated body mass index in young adults? **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n.

9, p. 1237-1243, Sept. 2007. ISSN 0100-879X (Electronic) 1414-431X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876485>>.

BEUTHER, D. A.; SUTHERLAND, E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 7, p. 661-6, Apr 1 2007. ISSN 1073-449X (Print) 1073-449X (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17234901>>.

BIANCO-MIOTTO, T. et al. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. **J Dev Orig Health Dis**, v. 8, n. 5, p. 513-519, Oct 2017. ISSN 2040-1752 (Electronic) 2040-1744 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28889823>>.

BORNEHAG, C. G.; NANBERG, E. Phthalate exposure and asthma in children. **Int J Androl**, v. 33, n. 2, p. 333-45, Apr 2010. ISSN 1365-2605 (Electronic) 0105-6263 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20059582>>.

BOTTON, J. et al. Parental body size and early weight and height growth velocities in their offspring. **Early Hum Dev**, v. 86, n. 7, p. 445-50, Jul 2010. ISSN 1872-6232 (Electronic) 0378-3782 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580499>>.

BRASIL. **I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica**. Epidemiologia, v. 84: 28 p. 2005.

BRASIL. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008/2009- POF**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Rio de Janeiro: 130 p. 2010.

BRASIL. **Pesquisa Nacional de Saúde - PNS**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Rio de Janeiro: 181 p. 2014.

BRASIL. **Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017**, Brasília: Ministério da Saúde: 132 p. 2018.

BRAZIL. **Information Municipalities Paulistas**. São Paulo: Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE 2005.

BRASIL. **Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS** [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS [cited 2017 Jun 07]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>. Acesso em: 12 de Fevereiro de 2018.

\_\_\_\_\_. **IDH-M Municipal Human Development Index 2000**. Rio de Janeiro: Statistics BIoGa 2013.

BROWN, I. J. et al. Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals, and their blood pressure: international study of macro/micronutrients and blood pressure. **Hypertension**, v.

57, n. 4, p. 695-701, Apr 2011. ISSN 1524-4563 (Electronic) 0194-911X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357284> >.

BRUMPTON, B. et al. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. **Eur Respir J**, v. 41, n. 2, p. 323-9, Feb 2013. ISSN 1399-3003 (Electronic) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22653771> >.

BUCHER DELLA TORRE, S. et al. Sugar-Sweetened Beverages and Obesity Risk in Children and Adolescents: A Systematic Analysis on How Methodological Quality May Influence Conclusions. **J Acad Nutr Diet**, v. 116, n. 4, p. 638-59, Apr 2016. ISSN 2212-2672 (Print) 2212-2672 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194333> >.

BYRNE, B. **Structural equation modeling with Mplus: basic concepts, applications and programming**. New York: Routledge, 2012. 430

CABRERA ESCOBAR, M. A. et al. Evidence that a tax on sugar sweetened beverages reduces the obesity rate: a meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 13, p. 1072, Nov 13 2013. ISSN 1471-2458 (Electronic) 1471-2458 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225016> >.

CALDEIRA, R. D. et al. Prevalence and risk factors for work related asthma in young adults. **Occup Environ Med**, v. 63, n. 10, p. 694-9, Oct 2006. ISSN 1470-7926 (Electronic) 1351-0711 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728501> >.

CAMERON, N. **The measurement of human growth**. New York: Sheridan House, 1984.

CAMILO, D. F. et al. Obesity and asthma: association or coincidence? **J Pediatr (Rio J)**, v. 86, n. 1, p. 6-14, Jan-Feb 2010. ISSN 1678-4782 (Electronic) 0021-7557 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151086> >.

CAMPOS, H. S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteroide. **Rev Bras Pneumol Sanit**, v. 15, n. 1, p. 47-60, 2007.

CARDOSO, M. A. et al. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among women of Japanese ancestry living in Brazil. **Nutrition Research**, v. 21, n. 5, p. 725-733, 2001.

CARDOSO, M. A.; STOCCO, P. R. [Development of a quantitative questionnaire of food intake in japanese immigrants and their descendants residents in Sao Paulo, Brazil]. **Cad Saude Publica**, v. 16, n. 1, p. 107-14, Jan-Mar 2000. ISSN 0102-311X (Print) 0102-311X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738155> >.

CARDOSO, V. C. et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirao Preto, SP and Sao Luis, MA. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 9, p. 1165-76, Sep 2007. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713669> >.

CAYROL, C.; GIRARD, J. P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. **Curr Opin Immunol**, v. 31, p. 31-7, Dec 2014. ISSN 1879-0372 (Electronic) 0952-7915 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278425> >.

CAZZOLA, M. et al. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. **Curr Opin Pulm Med**, v. 19, n. 1, p. 36-41, Jan 2013. ISSN 1531-6971 (Electronic) 1070-5287 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23114561> >.

CETLIN, A. A. et al. Influence of asthma definition on the asthma-obesity relationship. **BMC Public Health**, v. 12, p. 844, Oct 5 2012. ISSN 1471-2458 (Electronic) 1471-2458 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23035704> >.

CHEN, L. et al. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among United States adults. **Circulation**, v. 121, n. 22, p. 2398-406, Jun 8 2010. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20497980> >.

CHEN, Y. C. et al. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev**, v. 14, n. 3, p. 222-31, Mar 2013. ISSN 1467-789X (Electronic) 1467-7881 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23145849> >.

CHENG, R. Y. et al. Alterations of the lung methylome in allergic airway hyper-responsiveness. **Environ Mol Mutagen**, v. 55, n. 3, p. 244-55, Apr 2014. ISSN 1098-2280 (Electronic) 0893-6692 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24446183> >.

CHEUNGPAITPORN, W. et al. Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Clin Exp Hypertens**, v. 37, n. 7, p. 587-93, 2015. ISSN 1525-6006 (Electronic) 1064-1963 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26114357> >.

COCKCROFT, D. W. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. **Chest**, v. 138, n. 2 Suppl, p. 18S-24S, Aug 2010. ISSN 1931-3543 (Electronic) 0012-3692 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20668014> >.

COELHO, N. D. L. P. C. et al. Pattern of energy consumption and birth weight. **Rev Saúde Pública**, p. 49-62, 2015.

COLE, S. R.; HERNAN, M. A. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. **Am J Epidemiol**, v. 168, n. 6, p. 656-64, Sep 15 2008. ISSN 1476-6256 (Electronic) 0002-9262 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682488> >.

COLLABORATION, N. C. D. R. F. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. **Lancet**, v. 390, n.

10113, p. 2627-2642, Dec 16 2017. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029897> >.

COMMITTEE, I. R. **Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms 2005.**

CORTES, T. R.; FAERSTEIN, E.; STRUCHINER, C. J. [Use of causal diagrams in Epidemiology: application to a situation with confounding]. **Cad Saude Publica**, v. 32, n. 8, p. e00103115, Aug 8 2016. ISSN 1678-4464 (Electronic) 0102-311X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27509550> >.

CORVALAN, C. et al. Socioeconomic risk factors for asthma in Chilean young adults. **Am J Public Health**, v. 95, n. 8, p. 1375-81, Aug 2005. ISSN 0090-0036 (Print) 0090-0036 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15985644> >.

COTTRELL, L. et al. Metabolic abnormalities in children with asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 183, n. 4, p. 441-8, Feb 15 2011. ISSN 1535-4970 (Electronic) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20851922> >.

CRAPO, R. O. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 161, n. 1, p. 309-29, Jan 2000. ISSN 1073-449X (Print) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619836> >.

DECHRISTOPHER, L. R.; URIBARRI, J.; TUCKER, K. L. Intakes of apple juice, fruit drinks and soda are associated with prevalent asthma in US children aged 2-9 years. **Public Health Nutr**, v. 19, n. 1, p. 123-30, Jan 2016. ISSN 1475-2727 (Electronic) 1368-9800 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857343> >.

DECHRISTOPHER, L. R.; TUCKER, K. L. Excess free fructose, high-fructose corn syrup and adult asthma: the Framingham Offspring Cohort. **Br J Nutr**, p. 1-11, Mar 28 2018. ISSN 1475-2662 (Electronic) 0007-1145 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29587887> >.

\_\_\_\_\_. The link between soda intake and asthma: science points to the high-fructose corn syrup, not the preservatives: a commentary. **Nutr Diabetes**, v. 6, n. 11, p. e234, Nov 28 2016. ISSN 2044-4052 (Electronic) 2044-4052 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27892935> >.

DHINGRA, R. et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. **Circulation**, v. 116, n. 5, p. 480-8, Jul 31 2007. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646581> >.

DIMEGLIO, D. P.; MATTES, R. D. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 24, n. 6, p. 794-800, Jun 2000. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10878689> >.

DINICOLANTONIO, J. J. et al. Fructose-induced Inflammation and Increased Cortisol: A New Mechanism for How Sugar Induces Visceral Adiposity. **Prog Cardiovasc Dis**, Dec 7 2017. ISSN 1873-1740 (Electronic) 0033-0620 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29225114> >.

DRAKE, A. J.; REYNOLDS, R. M. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. **Reproduction**, v. 140, n. 3, p. 387-98, Sep 2010. ISSN 1741-7899 (Electronic) 1470-1626 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562299> >.

DREWS, A. C. et al. Neutrophilic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children. **Allergy**, v. 64, n. 11, p. 1597-601, Nov 2009. ISSN 1398-9995 (Electronic) 0105-4538 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19392986> >.

EL-WAKKAD, A. et al. Proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and adiponkines in students with central obesity. **Cytokine**, v. 61, n. 2, p. 682-7, Feb 2013. ISSN 1096-0023 (Electronic) 1043-4666 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306429> >.

FAHY, J. V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. **Proc Am Thorac Soc**, v. 6, n. 3, p. 256-9, May 1 2009. ISSN 1546-3222 (Print) 1546-3222 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387026> >.

FARAH, C. S.; SALOME, C. M. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. **Respirology**, v. 17, n. 3, p. 412-21, Apr 2012. ISSN 1440-1843 (Electronic) 1323-7799 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992497> >.

FAUCHER, M. A.; BARGER, M. K. Gestational weight gain in obese women by class of obesity and select maternal/newborn outcomes: A systematic review. **Women Birth**, v. 28, n. 3, p. e70-9, Sep 2015. ISSN 1878-1799 (Electronic) 1871-5192 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25866207> >.

FLAHERMAN, V.; RUTHERFORD, G. W. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. **Arch Dis Child**, v. 91, n. 4, p. 334-9, Apr 2006. ISSN 1468-2044 (Electronic) 0003-9888 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16428358> >.

FLEISCHER, D. M. et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 1, n. 1, p. 29-36, Jan 2013. ISSN 2213-2198 (Print). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24229819> >.

FLEISCHER, N. L.; DIEZ ROUX, A. V. Using directed acyclic graphs to guide analyses of neighbourhood health effects: an introduction. **J Epidemiol Community Health**, v. 62, n. 9, p. 842-6, Sep 2008. ISSN 1470-2738 (Electronic) 0143-005X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18701738> >.

FORD, E. S. The epidemiology of obesity and asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 5, p. 897-909; quiz 910, May 2005. ISSN 0091-6749 (Print) 0091-6749 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867841> >.

GAINO, N. M.; SILVA, M. V. D. Fructose consumption and impact on human health. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 18, n. 2, p. 88-98, 2011. Disponível em: < <http://sweetlift.com.br/wp-content/uploads/2013/04/Sweet-Lift-5.pdf> >.

GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 2, p. 281-87, Mar 2009.

GERSHON, A. S. et al. Describing and quantifying asthma comorbidity [corrected]: a population study. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e34967, 2012. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22586445> >.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma [cited 2016 Jun 07]. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016**. [Adobe Acrobat document, 151p.]. Available from: <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>.

GOLDANI, H. A. et al. Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study. **Am J Clin Nutr**, v. 93, n. 6, p. 1344-7, Jun 2011. ISSN 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21508088> >.

GOMES, U. A. et al. [Perinatal health in Ribeirao Preto, Brazil: distribution of the head circumference measurement of newborn infants]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 47, n. 4, p. 392-6, Dec 1989. ISSN 0004-282X (Print) 0004-282X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2634381> >.

GRAINGE, C. et al. Year in review 2015: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Respirology**, v. 21, n. 4, p. 765-75, May 2016. ISSN 1440-1843 (Electronic) 1323-7799 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27028730> >.

GREENLAND, S.; PEARL, J.; ROBINS, J. M. Causal diagrams for epidemiologic research. **Epidemiology**, v. 10, n. 1, p. 37-48, Jan 1999. ISSN 1044-3983 (Print) 1044-3983 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9888278> >.

GREENWOOD, D. C. et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Br J Nutr**, v. 112, n. 5, p. 725-34, Sep 14 2014. ISSN 1475-2662 (Electronic) 0007-1145 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24932880> >.

GROUP, W. H. O. M. G. R. S. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta Paediatr Suppl**, v. 450, p. 76-85, Apr 2006. ISSN 0803-5326 (Print) 0803-5326 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16817681> >.

HA, V. et al. Effect of fructose on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. **Hypertension**, v. 59, n. 4, p. 787-95, Apr 2012. ISSN 1524-4563 (Electronic) 0194-911X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331380> >.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. **Pediatr Res**, v. 56, n. 3, p. 311-7, Sep 2004. ISSN 0031-3998 (Print) 0031-3998 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240866> >.

HAIR, J. F. J. et al. **Multivariate data analysis. Upper Saddle**. New Jersey: Prentice-Hall, 2006.

HALLSTRAND, T. S. et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. **J Allergy Clin Immunol**, v. 116, n. 6, p. 1235-41, Dec 2005. ISSN 0091-6749 (Print) 0091-6749 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337451> >.

HANSEN, N. W.; HANSEN, A. J.; SAMS, A. The endothelial border to health: Mechanistic evidence of the hyperglycemic culprit of inflammatory disease acceleration. **IUBMB Life**, v. 69, n. 3, p. 148-161, Mar 2017. ISSN 1521-6551 (Electronic) 1521-6543 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28230336> >.

HANSON, M. The birth and future health of DOHaD. **J Dev Orig Health Dis**, v. 6, n. 5, p. 434-7, Oct 2015. ISSN 2040-1752 (Electronic) 2040-1744 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26004094> >.

HAUNER, H. et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. **Ann Nutr Metab**, v. 60 Suppl 1, p. 1-58, 2012. ISSN 1421-9697 (Electronic) 0250-6807 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286913> >.

HEDLUND, U.; ERIKSSON, K.; RONMARK, E. Socio-economic status is related to incidence of asthma and respiratory symptoms in adults. **Eur Respir J**, v. 28, n. 2, p. 303-10, Aug 2006. ISSN 0903-1936 (Print) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16540503> >.

HERNAN, M. A.; COLE, S. R. Invited Commentary: Causal diagrams and measurement bias. **Am J Epidemiol**, v. 170, n. 8, p. 959-62; discussion 963-4, Oct 15 2009. ISSN 1476-6256 (Electronic) 0002-9262 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755635> >.

HERNAN, M. A.; ROBINS, J. M. Estimating causal effects from epidemiological data. **J Epidemiol Community Health**, v. 60, n. 7, p. 578-86, Jul 2006. ISSN 0143-005X (Print) 0143-005X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790829> >.

HISCOCK, R. et al. Socioeconomic status and smoking: a review. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1248, p. 107-23, Feb 2012. ISSN 1749-6632 (Electronic) 0077-8923 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22092035> >.

HOUCHINS, J. A. et al. Beverage vs. solid fruits and vegetables: effects on energy intake and body weight. **Obesity (Silver Spring)**, v. 20, n. 9, p. 1844-50, Sep 2012. ISSN 1930-739X (Electronic) 1930-7381 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720441> >.



HU, F. B. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. **Obes Rev**, v. 14, n. 8, p. 606-19, Aug 2013. ISSN 1467-789X (Electronic) 1467-7881 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763695> >.

IMAMURA, F. et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. **BMJ**, v. 351, p. h3576, Jul 21 2015. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-535X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26199070> >.

\_\_\_\_\_. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. **Br J Sports Med**, v. 50, n. 8, p. 496-504, Apr 2016. ISSN 1473-0480 (Electronic) 0306-3674 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044603> >.

. In: (Ed.). **Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people**. London, 2017. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines).

IRIONDO, J. M.; ALBERT, M. J.; ESCUDERO, A. Structural equation modelling: na alternative for assessing causal relationships in threatened plant populations. **Biological Conservation**, v. 113, p. 367 – 377, 2003.

JAYALATH, V. H. et al. Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. **Am J Clin Nutr**, v. 102, n. 4, p. 914-21, Oct 2015. ISSN 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26269365> >.

JAYALATH, V. H. et al. Total fructose intake and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. **J Am Coll Nutr**, v. 33, n. 4, p. 328-39, 2014. ISSN 1541-1087 (Electronic) 0731-5724 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144126> >.

JEONG, Y. et al. Body weight at birth and at age three and respiratory illness in preschool children. **J Prev Med Public Health**, v. 43, n. 5, p. 369-76, Sep 2010. ISSN 1975-8375 (Print) 1975-8375 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959707> >.

JOHNS, G. Attendance dynamics at work: the antecedents and correlates of presenteeism, absenteeism, and productivity loss. **J Occup Health Psychol**, v. 16, n. 4, p. 483-500, Oct 2011. ISSN 1939-1307 (Electronic) 1076-8998 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21875212> >.

JOHNSON, R. A.; WICHERN, D. W. **Applied multivariate statistical analysis**. New Jersey: Prentice Hall, 1992.

JOHNSON, R. J. et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? **Endocr Rev**, v. 30, n. 1, p. 96-116, Feb 2009. ISSN 1945-7189 (Electronic) 0163-769X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19151107> >.

JONES, R. L.; NZEKWU, M. M. The effects of body mass index on lung volumes. **Chest**, v. 130, n. 3, p. 827-33, Sep 2006. ISSN 0012-3692 (Print) 0012-3692 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963682> >.

JUEL, C. T. et al. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? a systematic review. **J Asthma Allergy**, v. 5, p. 21-6, 2012. ISSN 1178-6965 (Electronic) 1178-6965 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22791994> >.

KALLEN, B. et al. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. **Eur Respir J**, v. 41, n. 3, p. 671-6, Mar 2013. ISSN 1399-3003 (Electronic) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700840> >.

KASASBEH, A.; KASASBEH, E.; KRISHNASWAMY, G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex--a hypothetical review. **Sleep Med Rev**, v. 11, n. 1, p. 47-58, Feb 2007. ISSN 1087-0792 (Print) 1087-0792 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198758> >.

KELLER, A.; BUCHER DELLA TORRE, S. Sugar-Sweetened Beverages and Obesity among Children and Adolescents: A Review of Systematic Literature Reviews. **Child Obes**, v. 11, n. 4, p. 338-46, Aug 2015. ISSN 2153-2176 (Electronic) 2153-2168 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258560> >.

KIM, S. H.; SUTHERLAND, E. R.; GELFAND, E. W. Is there a link between obesity and asthma? **Allergy Asthma Immunol Res**, v. 6, n. 3, p. 189-95, May 2014. ISSN 2092-7355 (Print) 2092-7355 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24843792> >.

KIM, Y. H. et al. Consumption of sugar-sweetened beverages and blood pressure in the United States: the national health and nutrition examination survey 2003-2006. **Clin Nutr Res**, v. 1, n. 1, p. 85-93, Jul 2012. ISSN 2287-3732 (Print) 2287-3732 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23430313> >.

KLEM, L. Path analysis. In: GRIMM, L. G.; YARNOLD, P. R. . In: (Ed.). **Reading and understanding multivariate statistics**. Washington, DC American Psychological Association, 1995.

KLINE, R. B. **Principles and Practice of Structural Equation Modeling**. New York: Guilford Press, 2011.

KNIGHT, B. et al. The impact of maternal glycemia and obesity on early postnatal growth in a nondiabetic Caucasian population. **Diabetes Care**, v. 30, n. 4, p. 777-83, Apr 2007. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251277> >.

KUHLE, S.; TONG, O. S.; WOOLCOTT, C. G. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev**, v. 16, n. 4, p. 295-303, Apr 2015. ISSN 1467-789X (Electronic) 1467-7881 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752886> >.

LADD-ACOSTA, C.; FALLIN, M. D. The role of epigenetics in genetic and environmental epidemiology. **Epigenomics**, v. 8, n. 2, p. 271-83, Feb 2016. ISSN 1750-192X (Electronic) 1750-192X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505319> >.

LAI, C. K. et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 64, n. 6, p. 476-83, Jun 2009. ISSN 1468-3296 (Electronic) 0040-6376 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237391> >.

LANA, A.; RODRIGUEZ-ARTALEJO, F.; LOPEZ-GARCIA, E. Consumption of sugar-sweetened beverages is positively related to insulin resistance and higher plasma leptin concentrations in men and nonoverweight women. **J Nutr**, v. 144, n. 7, p. 1099-105, Jul 2014. ISSN 1541-6100 (Electronic) 0022-3166 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24828025> >.

LEITE, W. **Practical Propensity Score Methods Using R**. Thousand Oaks, United States: SAGE Publications Inc, 2017. 224 ISBN 9781452288888.

LESSER, L. I. et al. Relationship between funding source and conclusion among nutrition-related scientific articles. **PLoS Med**, v. 4, n. 1, p. e5, Jan 2007. ISSN 1549-1676 (Electronic) 1549-1277 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17214504> >.

LEUNG, J. Y. et al. Mode of delivery and childhood hospitalizations for asthma and other wheezing disorders. **Clin Exp Allergy**, v. 45, n. 6, p. 1109-17, Jun 2015. ISSN 1365-2222 (Electronic) 0954-7894 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25845852> >.

LI, H. T.; ZHOU, Y. B.; LIU, J. M. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. **Int J Obes (Lond)**, v. 37, n. 7, p. 893-9, Jul 2013. ISSN 1476-5497 (Electronic) 0307-0565 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23207407> >.

LIM, S. S. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2224-60, Dec 15 2012. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245609> >.

LINABERY, A. M. et al. Stronger influence of maternal than paternal obesity on infant and early childhood body mass index: the Fels Longitudinal Study. **Pediatr Obes**, v. 8, n. 3, p. 159-69, Jun 2013. ISSN 2047-6310 (Electronic) 2047-6302 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23042783> >.

LISBOA, J. V.; AUGUSTO, M. G.; FERREIRA, P. L. **Estatística Aplicada à Gestão**. Vida Econômica, 2012.

LIU, P. C.; KIECKHEFER, G. M.; GAU, B. S. A systematic review of the association between obesity and asthma in children. **J Adv Nurs**, v. 69, n. 7, p. 1446-65, Jul 2013. ISSN 1365-2648 (Electronic) 0309-2402 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23560878> >.

LIVESEY, G. et al. Is there a dose-response relation of dietary glycemic load to risk of type 2 diabetes? Meta-analysis of prospective cohort studies. **Am J Clin Nutr**, v. 97, n. 3, p. 584-96, Mar 2013. ISSN 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364021> >.

LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095-128, Dec 15 2012. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245604> >.

LU, F. L. et al. Body mass index may modify asthma prevalence among low-birth-weight children. **Am J Epidemiol**, v. 176, n. 1, p. 32-42, Jul 1 2012. ISSN 1476-6256 (Electronic) 0002-9262 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562661> >.

LUCAS, S. R.; PLATTS-MILLS, T. A. Paediatric asthma and obesity. **Paediatr Respir Rev**, v. 7, n. 4, p. 233-8, Dec 2006. ISSN 1526-0542 (Print) 1526-0542 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17098637> >.

LUDWIG, D. S. Examining the health effects of fructose. **JAMA**, v. 310, n. 1, p. 33-4, Jul 3 2013. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23732692> >.

LUGER, M. et al. Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain in Children and Adults: A Systematic Review from 2013 to 2015 and a Comparison with Previous Studies. **Obes Facts**, v. 10, n. 6, p. 674-693, Dec 14 2017. ISSN 1662-4033 (Electronic) 1662-4025 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29237159> >.

MA, J.; XIAO, L.; KNOWLES, S. B. Obesity, insulin resistance and the prevalence of atopy and asthma in US adults. **Allergy**, v. 65, n. 11, p. 1455-63, Nov 2010. ISSN 1398-9995 (Electronic) 0105-4538 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456316> >.

MA, Y. et al. Association between carbohydrate intake and serum lipids. **J Am Coll Nutr**, v. 25, n. 2, p. 155-63, Apr 2006. ISSN 0731-5724 (Print) 0731-5724 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16582033> >.

MCDONALD, S. D. et al. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. **BMJ**, v. 341, p. c3428, Jul 20 2010. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-8138 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647282> >.

MALIK, V. S. et al. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 98, n. 4, p. 1084-102, Oct 2013. ISSN 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966427> >.

MALIK, V. S. et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 33, n. 11, p. 2477-83, Nov 2010. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693348> >.

MALIK, V. S.; SCHULZE, M. B.; HU, F. B. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. **Am J Clin Nutr**, v. 84, n. 2, p. 274-88, Aug 2006. ISSN 0002-9165 (Print) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16895873> >.

MALIK, V. S.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Sugar-sweetened beverages and BMI in children and adolescents: reanalyses of a meta-analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 89, n. 1, p. 438-9; author reply 439-40, Jan 2009. ISSN 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056589> >.

MALLOL, J. et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. **J Asthma**, v. 47, n. 6, p. 644-50, Aug 2010. ISSN 1532-4303 (Electronic) 0277-0903 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20642377> >.

MARTINS, E. B.; CARVALHO, M. S. [Birth weight and overweight in childhood: a systematic review]. **Cad Saude Publica**, v. 22, n. 11, p. 2281-300, Nov 2006. ISSN 0102-311X (Print) 0102-311X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091166> >.

MARUYAMA, G. M. **Basics of structural equation modeling**. London: Sage Publications, 1998.

MATOS, S. M. et al. Overweight, asthma symptoms, atopy and pulmonary function in children of 4-12 years of age: findings from the SCAALA cohort in Salvador, Bahia, Brazil. **Public Health Nutr**, v. 14, n. 7, p. 1270-8, Jul 2011. ISSN 1475-2727 (Electronic) 1368-9800 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486522> >.

MATTES, R. D. et al. Nutritively sweetened beverage consumption and body weight: a systematic review and meta-analysis of randomized experiments. **Obes Rev**, v. 12, n. 5, p. 346-65, May 2011. ISSN 1467-789X (Electronic) 1467-7881 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524996> >.

MCDONALD, S. D. et al. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. **BMJ**, v. 341, p. c3428, Jul 2010. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-535X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647282> >.

MCKEOWN, N. M. et al. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. **Diabetes Care**, v. 27, n. 2, p.

538-46, Feb 2004. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747241> >.

MEBRAHTU, T. F. et al. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 26, n. 1, p. 62-72, Feb 2015. ISSN 1399-3038 (Electronic) 0905-6157 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25474092> >.

MILLER, M. R. et al. Standardisation of spirometry. **Eur Respir J**, v. 26, n. 2, p. 319-38, Aug 2005. ISSN 0903-1936 (Print) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055882> >.

MIN, H. S. et al. Blood Triglycerides Levels and Dietary Carbohydrate Indices in Healthy Koreans. **J Prev Med Public Health**, v. 49, n. 3, p. 153-64, May 2016. ISSN 2233-4521 (Electronic) 1975-8375 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255074> >.

MOHAMMED, N. H.; WOLEVER, T. M. Effect of carbohydrate source on post-prandial blood glucose in subjects with type 1 diabetes treated with insulin lispro. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 65, n. 1, p. 29-35, Jul 2004. ISSN 0168-8227 (Print) 0168-8227 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163475> >.

MONTEIRO, C. A. et al. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. **Bull World Health Organ**, v. 82, n. 12, p. 940-6, Dec 2004. ISSN 0042-9686 (Print) 0042-9686 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654409> >.

MU, M. et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. **Heart Lung Circ**, v. 23, n. 6, p. 511-9, Jun 2014. ISSN 1444-2892 (Electronic) 1443-9506 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582482> >.

MURDOCH, J. R.; LLOYD, C. M. Chronic inflammation and asthma. **Mutat Res**, v. 690, n. 1-2, p. 24-39, Aug 7 2010. ISSN 0027-5107 (Print) 0027-5107 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19769993> >.

MURPHY, S. P.; JOHNSON, R. K. The scientific basis of recent US guidance on sugars intake. **Am J Clin Nutr**, v. 78, n. 4, p. 827S-833S, Oct 2003. ISSN 0002-9165 (Print) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522746> >.

MUTHÉN, L. K.; MUTHÉN, B. O. **Mplus: statistical analysis with latent variables. User's guide**. Los Angeles: Muthén & Muthén, 1998-2010.

COLLABORATION, N. C. D. R. F. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. **Lancet**, v. 389, n. 10064, p. 37-55, Jan 7 2017. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863813> >.

NARAIN, A.; KWOK, C. S.; MAMAS, M. A. Soft drink intake and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Int J Clin Pract**, v. 71, n. 2, Feb 2017. ISSN 1742-1241 (Electronic) 1368-5031 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28074617> >.

NASCIMENTO, J. et al. The First 1000 Days of Life Factors Associated with "Childhood Asthma Symptoms": Brisa Cohort, Brazil. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 16028, Nov 22 2017. ISSN 2045-2322 (Electronic) 2045-2322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29167579> >.

NEVEU, W. A. et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. **Respir Res**, v. 11, p. 28, Mar 8 2010. ISSN 1465-993X (Electronic) 1465-9921 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20205953> >.

NIELSEN, S. J.; POPKIN, B. M. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. **Am J Prev Med**, v. 27, n. 3, p. 205-10, Oct 2004. ISSN 0749-3797 (Print) 0749-3797 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15450632> >.

NUYT, A. M. et al. Adult Consequences of Extremely Preterm Birth: Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues. **Clin Perinatol**, v. 44, n. 2, p. 315-332, Jun 2017. ISSN 1557-9840 (Electronic) 0095-5108 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477663> >.

OBESITY, I. A. F. T. S. O. **Adult overweight and obesity in the European Union (EU27)**. London: IASO 2012.

OGORODOVA, L. M.; KULIKOV, E. S.; TIMOSHINA, E. L. [Obesity and bronchial asthma: new insight (review)]. **Ter Arkh**, v. 79, n. 10, p. 32-5, 2007. ISSN 0040-3660 (Print) 0040-3660 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154142> >.

OLIVEIRA, Z. A. et al. Factors associated with infant and adolescent mortality. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 9, p. 1245-55, Sep 2007. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713664> >.

OLSEN, J.; FRISCHE, G. Social differences in reproductive health. A study on birth weight, stillbirths and congenital malformations in Denmark. **Scand J Soc Med**, v. 21, n. 2, p. 90-7, Jun 1993. ISSN 0300-8037 (Print) 0300-8037 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8367688> >.

OSTCHEGA, Y. et al. Abdominal obesity, body mass index, and hypertension in US adults: NHANES 2007-2010. **Am J Hypertens**, v. 25, n. 12, p. 1271-8, Dec 2012. ISSN 1941-7225 (Electronic) 0895-7061 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895451> >.

PALATIANOU, M. E. et al. Long-term metabolic effects of high birth weight: a critical review of the literature. **Horm Metab Res**, v. 46, n. 13, p. 911-20, Dec 2014. ISSN 1439-4286 (Electronic) 0018-5043 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473824> >.

PAPOUTSAKIS, C. et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. **J Acad Nutr Diet**, v. 113, n. 1, p. 77-105, Jan 2013. ISSN 2212-2672 (Print) 2212-2672 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23260726> >.

PARK, S. et al. Association of sugar-sweetened beverage intake frequency and asthma among U.S. adults, 2013. **Prev Med**, v. 91, p. 58-61, Oct 2016. ISSN 1096-0260 (Electronic) 0091-7435 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496394> >.

PARK, S. et al. Regular-soda intake independent of weight status is associated with asthma among US high school students. **J Acad Nutr Diet**, v. 113, n. 1, p. 106-111, Jan 2013. ISSN 2212-2672 (Print) 2212-2672 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23260727> >.

PAWANKAR, R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. **World Allergy Organ J**, v. 7, n. 1, p. 12, 2014. ISSN 1939-4551 (Print) 1939-4551 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940476> >.

PEARCE, N. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 62, n. 9, p. 758-66, Sep 2007. ISSN 0040-6376 (Print) 0040-6376 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504817> >.

PEARL, J. The causal mediation formula--a guide to the assessment of pathways and mechanisms. **Prev Sci**, v. 13, n. 4, p. 426-36, Aug 2012. ISSN 1573-6695 (Electronic) 1389-4986 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419385> >.

PELLEGRINO, R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. **Eur Respir J**, v. 26, n. 5, p. 948-68, Nov 2005. ISSN 0903-1936 (Print) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16264058> >.

PEREIRA, C. A. de C. Espirometria. **J Pneumol**, v. 28, Supl 3. Out 2002.

PEREIRA, L. P. **Valor da espirometria para detecção de asma em estudos epidemiológicos**. 2013. 100f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, São Paulo.

PONTE, E. V. et al. Urbanization is associated with increased asthma morbidity and mortality in Brazil. **Clin Respir J**, v. 12, n. 2, p. 410-417, Feb 2018. ISSN 1752-699X (Electronic) 1752-6981 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400674> >.

POPKIN, B. M.; ADAIR, L. S.; NG, S. W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. **Nutr Rev**, v. 70, n. 1, p. 3-21, Jan 2012. ISSN 1753-4887 (Electronic) 0029-6643 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221213> >.

REGNAULT, N. et al. Determinants of early ponderal and statural growth in full-term infants in the EDEN mother-child cohort study. **Am J Clin Nutr**, v. 92, n. 3, p. 594-602, Sep 2010.



ISSN 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592134> >.

REZENDE, F. et al. [Critical revision of the available methods for evaluate the body composition in population-based and clinical studies]. **Arch Latinoam Nutr**, v. 57, n. 4, p. 327-34, Dec 2007. ISSN 0004-0622 (Print) 0004-0622 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18524316> >.

RIBEIRO, A. B.; CARDOSO, M. A. Development of a food frequency questionnaire as a tool for programs of chronic diseases prevention. **Rev. Nutr.**, v. 15, n. 2, p. 239-245, maio/ago. 2002.

ROBINSON, D. S. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? **J Allergy Clin Immunol**, v. 114, n. 1, p. 58-65, Jul 2004. ISSN 0091-6749 (Print) 0091-6749 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241345> >.

ROONEY, K.; OZANNE, S. E. Maternal over-nutrition and offspring obesity predisposition: targets for preventative interventions. **Int J Obes (Lond)**, v. 35, n. 7, p. 883-90, Jul 2011. ISSN 1476-5497 (Electronic) 0307-0565 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587200> >.

ROSINGER, A. et al. Sugar-sweetened Beverage Consumption Among U.S. Youth, 2011-2014. **NCHS Data Brief**, n. 271, p. 1-8, Jan 2017. ISSN 1941-4927 (Electronic) 1941-4935 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28135184> >.

ROSS, K. R.; HART, M. A. Assessing the relationship between obesity and asthma in adolescent patients: a review. **Adolesc Health Med Ther**, v. 4, p. 39-49, 2013. ISSN 1179-318X (Print) 1179-318X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600294> >.

RUANPENG, D. et al. Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. **QJM**, v. 110, n. 8, p. 513-520, Aug 1 2017. ISSN 1460-2393 (Electronic) 1460-2393 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402535> >.

RZEHAK, P. et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts--a Global Allergy and Asthma European Network initiative. **J Allergy Clin Immunol**, v. 131, n. 6, p. 1528-36, Jun 2013. ISSN 1097-6825 (Electronic) 0091-6749 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23403049> >.

SAHYOUN, N. R. et al. Dietary glycemic index and load, measures of glucose metabolism, and body fat distribution in older adults. **Am J Clin Nutr**, v. 82, n. 3, p. 547-52, Sep 2005. ISSN 0002-9165 (Print) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155266> >.

SHI, Z. et al. Association between soft drink consumption and asthma and chronic obstructive pulmonary disease among adults in Australia. **Respirology**, v. 17, n. 2, p. 363-9,

Feb 2012. ISSN 1440-1843 (Electronic) 1323-7799 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142454> >.

SHORE, S. A. Obesity and asthma: possible mechanisms. **J Allergy Clin Immunol**, v. 121, n. 5, p. 1087-93; quiz 1094-5, May 2008. ISSN 1097-6825 (Electronic) 0091-6749 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405959> >.

SIDELEVA, O. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 186, n. 7, p. 598-605, Oct 1 2012. ISSN 1535-4970 (Electronic) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22837379> >.

SILVA, J. S. F. **Modelagem de equacoes estruturais**: apresentacao de uma metodologia. Porto Alegre, p.105. 2006

SIMMONDS, M. et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. **Health Technol Assess**, v. 19, n. 43, p. 1-336, Jun 2015. ISSN 2046-4924 (Electronic) 1366-5278 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26108433> >.

SINGH, G. M. et al. Estimated Global, Regional, and National Disease Burdens Related to Sugar-Sweetened Beverage Consumption in 2010. **Circulation**, v. 132, n. 8, p. 639-66, Aug 25 2015. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124185> >.

SOKOL, C. L. et al. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. **Nat Immunol**, v. 10, n. 7, p. 713-20, Jul 2009. ISSN 1529-2916 (Electronic) 1529-2908 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465907> >.

SOLE, D.; ARANDA, C. S.; WANDALSEN, G. F. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America - short review. **Asthma Res Pract**, v. 3, p. 4, 2017. ISSN 2054-7064 (Print) 2054-7064 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28507765> >.

SONNENSCHN-EIN-VAN DER VOORT, A. M. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. **J Allergy Clin Immunol**, v. 133, n. 5, p. 1317-29, May 2014. ISSN 1097-6825 (Electronic) 0091-6749 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529685> >.

SPECTOR, S. L.; SURETTE, M. E. Diet and asthma: has the role of dietary lipids been overlooked in the management of asthma? **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 90, n. 4, p. 371-7; quiz 377-8, 421, Apr 2003. ISSN 1081-1206 (Print) 1081-1206 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12722956> >.

STANHOPE, K. L. et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. **Am J Clin Nutr**, v. 101, n. 6, p. 1144-54, Jun 2015. ISSN 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25904601> >.

STANHOPE, K. L. et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. **J Clin Invest**, v. 119, n. 5, p. 1322-34, May 2009. ISSN 1558-8238 (Electronic) 0021-9738 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19381015> >.

SUTHERLAND, E. R. Linking obesity and asthma. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1311, p. 31-41, Apr 2014. ISSN 1749-6632 (Electronic) 0077-8923 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517401> >.

SUZUKI, K. The developing world of DOHaD. **J Dev Orig Health Dis**, v. 9, n. 3, p. 266-269, Jun 2018. ISSN 2040-1752 (Electronic) 2040-1744 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28870276> >.

TANG, W. W. et al. A Unique Gene Regulatory Network Resets the Human Germline Epigenome for Development. **Cell**, v. 161, n. 6, p. 1453-67, Jun 4 2015. ISSN 1097-4172 (Electronic) 0092-8674 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046444> >.

TE MORENGA, L.; MALLARD, S.; MANN, J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. **BMJ**, v. 346, p. e7492, Jan 15 2012. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-535X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321486> >.

TE MORENGA, L. A. et al. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. **Am J Clin Nutr**, v. 100, n. 1, p. 65-79, Jul 2014. ISSN 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24808490> >.

TEFF, K. L. et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 5, p. 1562-9, May 2009. ISSN 1945-7197 (Electronic) 0021-972X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208729> >.

TEXTOR, J.; HARDT, J.; KNUPPEL, S. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. **Epidemiology**, v. 22, n. 5, p. 745, Sep 2011. ISSN 1531-5487 (Electronic) 1044-3983 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811114> >.

THAVAGNANAM, S. et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. **Clin Exp Allergy**, v. 38, n. 4, p. 629-33, Apr 2008. ISSN 1365-2222 (Electronic) 0954-7894 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18352976> >.

THOMPSON, A. L. Developmental origins of obesity: early feeding environments, infant growth, and the intestinal microbiome. **Am J Hum Biol**, v. 24, n. 3, p. 350-60, May-Jun 2012. ISSN 1520-6300 (Electronic) 1042-0533 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378322> >.

TOME, F. S. et al. Are birth weight and maternal smoking during pregnancy associated with malnutrition and excess weight among school age children? **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 9, p. 1221-30, Sep 2007. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713645> >.

\_\_\_\_\_. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. Suplemento 1, p. S1-S46, 2012.

TU, K. et al. Prevalence and incidence of hypertension from 1995 to 2005: a population-based study. **CMAJ**, v. 178, n. 11, p. 1429-35, May 20 2008. ISSN 1488-2329 (Electronic) 0820-3946 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490638> >.

UPHOFF, E. et al. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. **Eur Respir J**, v. 46, n. 2, p. 364-74, Aug 2015. ISSN 1399-3003 (Electronic) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25537562> >.

URIBARRI, J. et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. **Diabetes Care**, v. 30, n. 10, p. 2579-82, Oct 2007. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496238> >.

VAN BAAK, M. A. Nutrition as a link between obesity and cardiovascular disease: how can we stop the obesity epidemic? **Thromb Haemost**, v. 110, n. 4, p. 689-96, Oct 2013. ISSN 2567-689X (Electronic) 0340-6245 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945609> >.

VAN ROMPAY, M. I. et al. Sugar-Sweetened Beverage Intake Is Positively Associated with Baseline Triglyceride Concentrations, and Changes in Intake Are Inversely Associated with Changes in HDL Cholesterol over 12 Months in a Multi-Ethnic Sample of Children. **J Nutr**, v. 145, n. 10, p. 2389-95, Oct 2015. ISSN 1541-6100 (Electronic) 0022-3166 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338888> >.

VARGAS-GARCIA, E. J.; EL EVANS, C.; CADE, J. E. Impact of interventions to reduce sugar-sweetened beverage intake in children and adults: a protocol for a systematic review and meta-analysis. **Syst Rev**, v. 4, p. 17, Feb 21 2015. ISSN 2046-4053 (Electronic) 2046-4053 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25875380> >.

VILELA, B. S. et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **PLoS One**, v. 11, n. 8, p. e0158751, 2016. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490249> >.

VILLAR, J. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**, v. 384, n. 9946, p. 857-68, Sep 6 2014. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25209487> >.

VOS, T. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2163-96, Dec 15 2012. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245607>>.

WANG, D. D. et al. The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. **J Nutr**, v. 142, n. 5, p. 916-23, May 2012. ISSN 1541-6100 (Electronic) 0022-3166 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22457397>>.

WANG, F.; HAN, L.; HU, D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. **Clin Chim Acta**, v. 464, p. 57-63, Jan 2017. ISSN 1873-3492 (Electronic) 0009-8981 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27836689>>.

WANG, M. et al. Association between sugar-sweetened beverages and type 2 diabetes: A meta-analysis. **J Diabetes Investig**, v. 6, n. 3, p. 360-6, May 2015. ISSN 2040-1116 (Print) 2040-1116 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25969723>>.

WENG, S. F. et al. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. **Arch Dis Child**, v. 97, n. 12, p. 1019-26, Dec 2012. ISSN 1468-2044 (Electronic) 0003-9888 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109090>>.

WILLIAMS, S. A. et al. The association between asthma control and health care utilization, work productivity loss and health-related quality of life. **J Occup Environ Med**, v. 51, n.7, p. 780-5, Jul 2009. ISSN 1076-2752 (Print). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19528828>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series. Geneva 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 854, p. 1-452, 1995. ISSN 0512-3054 (Print) 0512-3054 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594834>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva: WHO Technical Report Series: 894p. 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on noncommunicable diseases 2010: Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants**. Geneva: 176 p. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diretriz: Ingestão de açúcares por adultos e crianças**. Suíça: 13 p. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Asthma**. Disponível em: <http://http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Acesso em: 02 Jul 2018.

XI, B. et al. Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis. **Br J Nutr**, v. 113, n. 5, p. 709-17, Mar 14 2015. ISSN 1475-2662 (Electronic) 0007-1145 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735740> >.

XU, X. F. et al. Effect of low birth weight on childhood asthma: a meta-analysis. **BMC Pediatr**, v. 14, p. 275, Oct 23 2014. ISSN 1471-2431 (Electronic) 1471-2431 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339063> >.

YOSHIDA, M. et al. Surrogate markers of insulin resistance are associated with consumption of sugar-sweetened drinks and fruit juice in middle and older-aged adults. **J Nutr**, v. 137, n. 9, p. 2121-7, Sep 2007. ISSN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709452> >.

YU, Z. B. et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev**, v. 12, n. 7, p. 525-42, Jul 2011. ISSN 1467-789X (Electronic) 1467-7881 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21438992> >.

YU, Z. et al. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61627, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23613888> >.

YU, Z. et al. Cross-sectional association between sugar-sweetened beverage intake and cardiometabolic biomarkers in US women. **Br J Nutr**, v. 119, n. 5, p. 570-580, Mar 2018. ISSN 1475-2662 (Electronic) 0007-1145 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29508692> >.

ZANCHETTA, L. M. et al. [Physical inactivity and associated factors in adults, Sao Paulo, Brazil]. **Rev Bras Epidemiol**, v. 13, n. 3, p. 387-99, Sep 2010. ISSN 1980-5497 (Electronic) 1415-790X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20857026> >.

ZHAO, H. et al. The association between birth weight and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Endocr J**, Jun 28 2018. ISSN 1348-4540 (Electronic) 0918-8959 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29952344> >.

ZHANG, Z. et al. Early childhood weight status in relation to asthma development in high-risk children. **J Allergy Clin Immunol**, v. 126, n. 6, p. 1157-62, Dec 2010. ISSN 1097-6825 (Electronic) 0091-6749 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051081> >.

ZHANG, Y. et al. The associations of high birth weight with blood pressure and hypertension in later life: a systematic review and meta-analysis. **Hypertens Res**, v. 36, n. 8, p. 725-35, Aug 2013. ISSN 1348-4214 (Electronic) 0916-9636 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23595042> >.

## ANEXO A – QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO APLICADO NA COORTE DE RIBEIRÃO PRETO – SP (1978/79)

### FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO — USP ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO-SOCIAL DA SAÚDE PERINATAL EM RIBEIRÃO PRETO

#### I - DADOS RELATIVO AOS PAIS

##### 1. MÃE

|  |  |                           |         |  |         |  |                                    |                    |        |              |      |            |  |
|--|--|---------------------------|---------|--|---------|--|------------------------------------|--------------------|--------|--------------|------|------------|--|
| Nome:                                    |  | Data do parto             |         | Hospital   |         | Data do parto                                |                                    | Hosp.              |        |              |      |            |  |
| Nº de ordem                              |  | Nº de Registro            |         | Situação conjugal: solt. <input type="checkbox"/> cas. <input type="checkbox"/> amaz. <input type="checkbox"/><br>desq. <input type="checkbox"/> div. <input type="checkbox"/> sep. <input type="checkbox"/> viuva <input type="checkbox"/> prej. <input type="checkbox"/> |         |  |                                    | Nº de ordem        |        | Sit. Conj.   |      |            |  |
| Endereço:                                |  |                           | Bairro: |  | Cidade: |  | Área Urb. <input type="checkbox"/> |                    | Cidade |              | Área |            |  |
| Ref.                                     |  |                           | Tel.:   |  | Estado: |  | Rur. <input type="checkbox"/>      |                    |        |              |      |            |  |
| Data de nascimento                       |  | Idade no parto            |         | Escolaridade   |         |  |                                    | Data de nascimento |        | Ide          |      | Esc.       |  |
| Nº Nativos                               |  | Nº de abortos             |         | Nº de natimortos   |         | Nº de gestações                              |                                    | Nº vivos           |        | Abort.       |      | N M Gest.  |  |
| Ocupação                                 |  | Local de Trabalho         |         | Função   |         | Relação de Trabalho                          |                                    | Class. Soc.        |        |              |      |            |  |
| Fuma?                                    |  | Idade do início do hábito |         | O que fuma?  |         | Frequências:                                 |                                    | Fuma               |        | Idade Início |      | Duração    |  |
| Sim - traga <input type="checkbox"/>     |  | _____ anos                |         | Cigarro <input type="checkbox"/>   |         | - antes da gravidez <input type="checkbox"/> |                                    | O que fuma         |        | antes        |      | Frequência |  |
| Sim - não traga <input type="checkbox"/> |  | Duração do hábito         |         | Cachimbo <input type="checkbox"/>  |         | - até o 5º mês <input type="checkbox"/>      |                                    |                    |        | até 5º       |      | após 5º    |  |
| Não fuma <input type="checkbox"/>        |  | _____ anos                |         | Charuto <input type="checkbox"/>   |         | - após o 5º mês <input type="checkbox"/>     |                                    | Até que mês        |        |              |      |            |  |
| Prejudicado <input type="checkbox"/>     |  |                           |         | Palha <input type="checkbox"/>   |         | - Até que mês fumou                          |                                    |                    |        |              |      |            |  |
|  |  |                           |         | Outro <input type="checkbox"/>   |         |  |                                    |                    |        |              |      |            |  |
|  |  |                           |         | NA <input type="checkbox"/>  |         |  |                                    |                    |        |              |      |            |  |
|  |  |                           |         | Prejud. <input type="checkbox"/>   |         |  |                                    |                    |        |              |      |            |  |

##### 2. PAI

|  |  |                                      |  |                           |  |              |  |       |  |            |  |          |  |
|--|--|--------------------------------------|--|---------------------------|--|--------------|--|-------|--|------------|--|----------|--|
| Fuma?                                    |  | O que fuma?                          |  | Frequência nesta gestação |  | Idade        |  | Fuma  |  | O que fuma |  | Freq.    |  |
| Sim - traga <input type="checkbox"/>     |  | Cigarro <input type="checkbox"/>     |  | _____ / dia               |  | _____ anos   |  | Idade |  | Idade      |  | Escolar. |  |
| Sim - não traga <input type="checkbox"/> |  | Cachimbo <input type="checkbox"/>    |  |                           |  | Escolaridade |  |       |  |            |  |          |  |
| Não fuma <input type="checkbox"/>        |  | Charuto <input type="checkbox"/>     |  |                           |  |              |  |       |  |            |  |          |  |
| Ignorado <input type="checkbox"/>        |  | Palha <input type="checkbox"/>       |  |                           |  |              |  |       |  |            |  |          |  |
| Prejudicado <input type="checkbox"/>     |  | Outro <input type="checkbox"/>       |  |                           |  |              |  |       |  |            |  |          |  |
|  |  | Ignorado <input type="checkbox"/>    |  |                           |  |              |  |       |  |            |  |          |  |
|  |  | NA <input type="checkbox"/>          |  |                           |  |              |  |       |  |            |  |          |  |
|  |  | Prejudicado <input type="checkbox"/> |  |                           |  |              |  |       |  |            |  |          |  |

##### 3. CHEFE DE FAMÍLIA

|                  |  |                              |  |                                |  |                               |  |               |  |  |  |
|------------------|--|------------------------------|--|--------------------------------|--|-------------------------------|--|---------------|--|--|--|
| Chefe de Família |  | Pai <input type="checkbox"/> |  | Mãe <input type="checkbox"/>   |  | Avô <input type="checkbox"/>  |  | Chefe         |  |  |  |
|                  |  | Avó <input type="checkbox"/> |  | Outro <input type="checkbox"/> |  | Ign. <input type="checkbox"/> |  |               |  |  |  |
| Ocupação         |  | Local de Trabalho            |  | Função                         |  | Relação de Trabalho           |  | Classe Social |  |  |  |

#### II - DADOS RELATIVOS À RENDA

|                       |  |                |  |                           |  |                         |  |               |  |               |  |                        |  |
|-----------------------|--|----------------|--|---------------------------|--|-------------------------|--|---------------|--|---------------|--|------------------------|--|
| Nº de pessoas na casa |  | Renda familiar |  | Renda em Salários mínimos |  | Renda per-cápita em SM: |  | Nº de pessoas |  | Renda em - SM |  | Renda per-cápita em SM |  |
| _____                 |  | _____          |  | _____                     |  | _____                   |  |               |  |               |  |                        |  |

## III - DADOS RELATIVOS À GESTAÇÃO

|  |                                      |  |   |                                 |  |
|--|--------------------------------------|--|---|---------------------------------|--|
| Data da última menstruação<br>_____  | Duração da gestação<br>_____ semanas | Nº de consultas no Pré natal:<br>_____ | Idade gestacional na 1ª<br>consulta _____ semanas | Duração<br> <br> <br>           | Nº de<br>Consultas<br> <br> <br>       |
| Categoria de Assistência Pré-Natal: Particular <input type="checkbox"/> Seguro Saúde Privado <input type="checkbox"/> Previdência Pública <input type="checkbox"/><br>SUS-UBS <input type="checkbox"/> SUS-Conveniado <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/> Não se aplica <input type="checkbox"/> Prejudicado <input type="checkbox"/> |                                      |  |   | Idade<br>1ª Cons.<br> <br> <br> | Categoria<br>Assistência<br> <br> <br> |

## IV - DADOS RELATIVOS AO PARTO

|   |   |   |                              |                      |                      |
|---|---|---|------------------------------|----------------------|----------------------|
| Nº de fetos<br> <br> <br>   | Tipo de parto: Normal <input type="checkbox"/><br>Cesárea <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> | Categoria de Internação: Part. <input type="checkbox"/> SUS <input type="checkbox"/> Seguro Saúde<br>Privado <input type="checkbox"/> Previdência Pública <input type="checkbox"/> Complemento <input type="checkbox"/> | Nº de<br>Fetos<br> <br> <br> | Tipo<br> <br> <br>   | Categ.<br> <br> <br> |
| Médico no parto: Mesmo do pré-natal <input type="checkbox"/> não sabe <input type="checkbox"/><br>Outro <input type="checkbox"/> Não se aplica <input type="checkbox"/> |   | Hora do Nascimento<br>_____ h _____ min   |                              | Médico<br> <br> <br> | Hora<br> <br> <br>   |

## V - DADOS RELATIVOS AO RN

|  |                                      |                                     |                                 |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| Sexo: Masc. <input type="checkbox"/> Fem. <input type="checkbox"/> Indef. <input type="checkbox"/> | Peso ao nascer _____ g               | Sexo<br> <br> <br>                  | Peso ao Nascer<br> <br> <br>    |
| Comprimento ao nascer _____ cm   |                                      | Comprimento ao Nascer<br> <br> <br> |                                 |
| Comprimento 12 a 24 horas _____ cm   | Comprimento tronco cefálico _____ cm | Comp. 12-24 h<br> <br> <br>         | Tronco Cefálico<br> <br> <br>   |
| Perímetro craneano _____ cm  | Peso de 12 a 24 horas _____ g        | Perímetro Craneano<br> <br> <br>    | Peso de 12 - 24 h<br> <br> <br> |
| Diagnósticos:<br> <br> <br>  |                                      | <br> <br>                           |                                 |

## VI - ÓBITO

|   |                        |
|---|------------------------|
| Causa básica<br> <br> <br>                        | <br> <br>              |
| Causas Associadas<br> <br> <br>                   | <br> <br>              |
| Tempo de vida: _____ meses _____ dias _____ horas | Meses   Dia   Hora<br> |
| Data do óbito ____ / ____ / ____                  | Dia   Mês   Ano<br>    |



**ANEXO B – QUESTIONÁRIO GERAL SIMPLIFICADO APLICADO NA  
QUARTA FASE DA COORTE DE RIBEIRÃO PRETO – SP (1978/79)**

**Questionário/Entrevista**

Nome do entrevistador:.....

Nº de identificação:.....  
(Preenchimento obrigatório, números legíveis)

Data da entrevista:.....  
(Preencher dia, mês e ano)

|   |   |   |
|---|---|---|
| DIA                                       | MÊS                                       | ANO                                       |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |

Nome do entrevistado: .....

.....  
(Não abreviar. Nome escrito por extenso, inclusive sobrenome)

Endereço:.....

.....  
(Avenida, rua, número, apartamento, bairro - não abreviar).

Telefone:..... Contato (recado):.....  
(casa  
e/ou ..... (fone / celular).....  
celular)

**ETIQUETA**

Data de Nascimento.....

|   |   |   |
|---|---|---|
| DIA                                       | MÊS                                       | ANO                                       |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |

Hospital em que nasceu e número de ordem ao nascer.....

|                      |   |   |
|----------------------|---|---|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |
|----------------------|---|---|

Sexo:      masculino (   )      feminino (   )

(Copiar da ficha de nascimento)

|                      |   |       |
|----------------------|---|-------|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> | Idade |
|----------------------|---|-------|

Nome da mãe:.....

.....  
(Nome completo, sem abreviaturas)

Idade da mãe quando entrevistado nasceu:.....anos

(Número legível em anos - copiar da ficha de nascimento)

**Observar a seqüência das questões para não perder nenhuma resposta. Pular alguma questão somente quando indicado.**

### OCUPAÇÃO E ESCOLARIDADE

16. Frequentou creche, maternal ou jardim da infância com outras crianças quando tinha menos de 5 anos de idade? **Marque só uma resposta.**

Sim ( ) Não ( ) Não sabe ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, pule para a questão 18.

17. Com que idade começou? .....

(Anotar idade em anos. Se não lembra a idade, anotar “*não lembro*”)

18. Que idade você tinha quando foi à escola pela primeira vez?.....anos   
nunca estudou ( ) (assinalar esta opção se nunca frequentou escola)

(Obs: Considerar a partir da **Primeira Série** - não inclui creche ou pré-escola)

19. Você ainda vai a escola? **Considerar o ensino formal: primeiro grau, segundo grau, universidade, pós-graduação.**

Sim ( ) Não ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, pular para a questão 23.

20. Se respondeu “**Sim**” na questão anterior, em que nível de escolaridade você se encontra, no momento? **Marque só uma resposta.**

( ) Primário (1ª a 4ª série)

( ) 5ª a 8ª série

( ) Colegial

( ) Supletivo

( ) Técnico profissionalizante

( ) Superior

( ) Pós Graduação – especifique: **Por extenso**.....

( ) Não sabe

( ) Nunca estudou

21. Em que nível ou série você está estudando no momento?.....   
(Por exemplo: 3º ano do primeiro grau/ 2º ano do supletivo/ 4º ano da faculdade de.....)

22. Quantos anos de estudo você tem?.....anos

**Número total de anos, incluindo as repetências. Por ex. 6 anos.**

**Considerar a partir da 1ª série do 1º grau – não incluir creche ou pré-escola.**

23. Se você não frequenta mais a escola, qual foi a última série que estudou?.....

**Por exemplo: 2ª série do 1º grau/ 3ª série do 2º grau/ 2º ano de faculdade de .....**

### CONSUMO DE CIGARRO

76. Fuma atualmente (no mínimo desde há um mês)?

( ) Sim ( ) Não

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passar para a pergunta 80, se “**SIM**” continue a seqüência:

85. Esteve exposto com regularidade ao fumo nos últimos **12 meses?** (a maioria de dias ou noites)  
 ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passar para a pergunta 89, se “**SIM**” seguir a seqüência:

86. Sem contar você, quantas pessoas fumam com regularidade em sua casa?   
 .....pessoas. (Por ex: 5 pessoas; nenhuma)

87. Alguém fuma com regularidade em seu local de trabalho, perto de você?   
 ( ) Sim ( ) Não

88. Quantas horas por dia você fica exposto ao fumo de outras pessoas?   
 .....horas (Por ex: 6 horas)

### FATORES DE RISCO DE DOENÇAS CRÔNICAS DEGENERATIVAS

95. Gostaria que você assinalasse se, das doenças abaixo, alguma lhe foi **diagnosticada por um médico (marque com um X)**:

| Doença   | Sim | Não |
|--|-----|-----|
| Hipertensão Arterial (pressão alta)                                |     |     |
| Diabetes   |     |     |
| Obesidade  |     |     |
| Asma   |     |     |
| Aumento do colesterol ou de outra gordura do sangue                |     |     |
| Artrite, outro Reumatismo  |     |     |
| Osteoporose  |     |     |
| Deformidade óssea  |     |     |
| Arritmias cardíacas  |     |     |
| Angina (dor ou aperto no peito)                                    |     |     |
| Infarto do miocárdio   |     |     |
| Acidente vascular cerebral,<br>Trombose, flebite, embolia pulmonar |     |     |

Responder a próxima questão somente se houver um “**SIM**” assinalado acima.

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passar para a questão 98.

96. Você tomou algum medicamento para estas doenças durante o mês passado?  
  
 ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe

97. Quais medicamentos?

.....

.....

(Por ex: digoxina e diabinese)

**ANTECEDENTES FAMILIARES DAS ENFERMIDADES CRÔNICAS.**

**109.** Quais das doenças a seguir seus pais tiveram? (? = não sabe)

**Para alguma das 5 últimas, indicar a idade no diagnóstico**

| Doença   | Pai |     |   |                              | Mãe |     |   |                              |
|--|-----|-----|---|------------------------------|-----|-----|---|------------------------------|
|  | Sim | Não | ? |                              | Sim | Não | ? |                              |
| Hipertensão Arterial (Pressão Alta)                    |     |     |   | Com<br>que<br>idade<br>teve? |     |     |   | Com<br>Que<br>idade<br>teve? |
| Diabete Mérito   |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| Asma ou bronquite                                      |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| Obesidade  |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| Aumento do colesterol ou de outra<br>gordura no sangue |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| Artrite, outro Reumatismo                              |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| Osteoporose  |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| Deformidade óssea                                      |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| <b>Arritmias Cardíacas</b>                             |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| <b>Dor no peito, aperto, angina</b>                    |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| <b>Infarto do Miocárdio</b>                            |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| <b>Acidente vascular cerebral (Derrame)</b>            |     |     |   |                              |     |     |   |                              |
| <b>Trombose, flebite, embolia pulmonar</b>             |     |     |   |                              |     |     |   |                              |

## ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO

Inicialmente pense sobre o tipo de atividade que exerce com a finalidade de avaliar o seu gasto energético e não subestimar, por exemplo, o trabalho de uma dona de casa.

114. Você faz alguma atividade física regularmente? (ou no que você trabalha?) **Especifique.**

.....

.....

Este questionário avalia a última semana completa, portanto, incluem os fins de semana. Assim, as perguntas são sobre as atividades que são realizadas nos fins de semana, incluindo as atividades esportivas.

Estamos interessados em medir o gasto de energia com as atividades físicas que as pessoas realizam como parte de sua vida diária.

Responda tempo que gasta realizando algumas atividades durante a semana passada (os últimos 7 dias). Pense nas atividades que fez no trabalho, nas tarefas de sua casa ou jardim, quando se deslocou de um lugar para outro e no que fez no seu tempo livre, por lazer ou diversão.

115. Nos últimos 7 dias você fez, por mais de 10 minutos cada vez, alguma **atividade física pesada**, inclusive no fim de semana ?

Pense em todas as atividades que tenha feito e que lhe pareceram ser um esforço físico intenso, pesado nos últimos 7 dias. Por isto esta atividade deve ter causado uma respiração mais agitada, ter feito suar intensamente, como, por exemplo, mudar de lugar objetos pesados, cavar buracos na terra, fazer ginástica aeróbica, andar rápido de bicicleta, jogar futebol, fazer “cooper”, natação, dança aeróbica (aulas, treinos, apresentações) - incluir o trabalho pesado.

Sim ( ) Não ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passe para a questão 118.

116. Quantos dias nesta última semana você as realizou?..... dias

(Por ex: 2 dias)

117. Quanto tempo em geral você gastou nestas atividades num destes dias?

.....horas.....minutos (Por ex: 2 horas 30 minutos)

Agora, pense nas atividades que realizou nos últimos 7 dias, nas quais tenha feito um esforço moderado, no qual sua respiração tenha ficado mais rápida do que o normal, mas não tanto como na pergunta anterior, e o suor não tenha sido intenso. Incluem esforços com carregar objetos menos pesados, atividades de jardinagem, andar de bicicleta em ritmo normal, ginástica, voleibol, basquetebol, futebol, tênis, encerar, faxinar uma casa (sempre que faça os trabalhos da sua casa). Não inclui *caminhar* (porque vai ser perguntado posteriormente). Novamente, pense somente nas atividades que tenha durado mais de 10 minutos cada vez.

118. Você fez nos últimos 7 dias alguma **atividade física moderada**, por mais de 10 minutos cada vez, inclusive no fim de semana?

Sim ( ) Não ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passe para a questão 121.

119. Quantos dias nesta última semana você as realizou?..... dias   
(Por ex: 4 dias)

120. Quanto tempo em geral você gastou nestas atividades num destes dias?    
.....horas.....minutos  
(Por ex: 3 horas 45 minutos)

121. Na última semana, você fez **algum destes trabalhos relacionados abaixo**, por mais de 10 minutos, inclusive no fim de semana?

**Agora quero que pense nas vezes que fez os afazeres de sua casa que representem um esforço menos intenso que as atividades citadas anteriormente, por exemplo, lavar ou torcer roupa, passar roupas, lavar louças a mão, encerrar com enceradeira, fazer pequenas limpezas, cuidar de crianças pequenas (com menos de 6 anos).**

Sim ( ) Não ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passe para a questão 125.

122. Quais? .....

123. Quantos dias na semana, em média, você fez estes trabalhos na sua casa?  
.....dias   
(Por ex: 3 dias)

124. Quanto tempo, em geral, você gasta com esses trabalhos num destes dias?    
.....horas.....minutos  
(Por ex: 2 horas 30 minutos)

As perguntas sobre atividades intensa e moderada estão relativamente claras, entretanto as relacionadas com o “*caminhar*” podem apresentar alguma dificuldade. Por isto, se você não sabe estimar o tempo que caminha cada vez, pense em quantas quadras caminha (não esquecer de contar as quadras como ida e volta sempre que seja mais de 10 minutos de caminhada cada vez). Como referência estima-se que uma quadra tenha 100 metros e deve demorar cerca de 3 minutos para percorrê-la.

125. Você fez, nos últimos 7 dias, alguma **caminhada**, por mais de 10 minutos cada vez, inclusive no fim de semana?

Sim ( ) Não ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passe para a questão 129.

126. Quantos dias nesta última semana você as realizou?.....dias   
(Por ex: 3 dias)

127. Quanto tempo em geral você gastou nesta atividade em um destes dias?    
.....horas.....minutos  
(Por ex: 1 hora 20 minutos)

Se não puder estimar o tempo que gasta caminhando, anote o número de quadras (quarteirões) . Lembre que a caminhada deve ser por mais de 10 minutos cada vez para ser computada.

128. Quantas quadras?..... Por ex: 23; nenhuma

A alternativa **permanecer sentado** inclui: estar comendo, andando de ônibus, vendo TV ou no computador. Estes tempos serão somados e, para se lembrar, pense no que faz durante o dia. Para facilitar a lembrança, pense no que fez num dia específico.

Agora, pense no tempo que passa sentado em um dia comum da última semana (se não puder estimar o tempo, tente recordar quanto tempo tenha estado sentado ou deitado, por ex. na quarta-feira).

129. Quanto tempo você fica **sentado no seu trabalho** diariamente?

.....horas.....minutos

(Por ex: **5 horas 0 minutos**)

130. Quanto tempo você permanece **sentado comendo** diariamente?

(Considere todas as refeições do dia)

.....horas..... minutos

(Por ex: **1 hora 30 minutos**)

131. Quanto tempo você fica **sentado vendo TV ou lendo** diariamente?

.....horas..... minutos

(Por ex: **2 horas 30 minutos**)

132. Quanto tempo você fica **sentado no transporte (ou percursos de carro, ônibus)** diariamente?

.....horas..... minutos

(Por ex: **1 hora 45 minutos**)

133. Quanto tempo em média você **dorme nos dias de semana**?

.....horas..... minutos

(Por ex: **6 horas 20 minutos**)

134. Quanto tempo em média você **dorme nos fins de semana**?

.....horas..... minutos

(Por ex: **9 horas 40 minutos**)

135. Em resumo, você se considera uma pessoa:

**Marque só uma resposta**

( ) Muito ativa

( ) Medianamente ativa

( ) Pouco ativa

( ) Nada ativa

**136.** Agora algumas medidas → Marcar corretamente os valores obtidos, seguindo a técnica previamente padronizada.

|  |                              |                      |                                   |                      |                      |                      |                      |
|--|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1. Pressão arterial sistólica (mm Hg):       | Primeira medição.....        | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
|  | Frequência cardíaca.....     | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
| Ht.....                                      | <input type="text"/>         | <input type="text"/> | Segunda medição.....              | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|  |                              |                      | Frequência cardíaca.....          | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|  |                              |                      | Terceira medição.....             | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|  |                              |                      | Frequência cardíaca.....          | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|  |                              |                      | <b>Média 2 últimas (PA)</b> ..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|  |                              |                      | <b>Média 2 últimas (FC)</b> ..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 2. Pressão Diastólica (mm Hg):               | Primeira medição.....        | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
|  | Segunda medição.....         | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
|  | Terceira medição.....        | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
|  | <b>Média 2 últimas</b> ..... | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
| 3. Peso (Kg).....                            |                              | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
| 4. Altura (cm).....                          |                              | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
| 5. Altura sentado (cm).....                  |                              | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
| 6. IMC (calculado – KG/M <sup>2</sup> )..... |                              | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
| 7. Cintura (cm).....                         |                              | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
| 8. Quadril (cm).....                         |                              | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
| 9. Perímetro braquial (cm).....              |                              | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
| 10. prega tricipital (mm).....               |                              | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |
| 11. Prega subescapular.....                  |                              | <input type="text"/> | <input type="text"/>              | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                      |                      |

**Em observações, anotar tudo que possa parecer importante mesmo que não perguntado ou que entrevistado ache importante.**

OBSERVAÇÕES:.....  
 .....  
 .....



## LABORATÓRIO

Glicemia

Colesterol e frações

Triglicérides

Broncoprovocação com metacolina

Testes cutâneos de alergia

Insulina

Anticorpos anti-insulina

Fatores de coagulação

**ANEXO C – QUESTIONÁRIO DE PNEUMOLOGIA APLICADO NA  
QUARTA FASE DA COORTE DE RIBEIRÃO PRETO – SP (1978/79)**

| <b>QUESTIONÁRIO DE PNEUMOLOGIA</b>                |     |                       |  |     |     |     |     |     |     |
|---|-----|-----------------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>Nome do entrevistador:</b> .....               |     |                       |  |     |     |     |     |     |     |
| <b>Nº de identificação:</b> .....                 |     |                       | □ □ □ □  |     |     |     |     |     |     |
| <b>Data da entrevista:</b> .....                  |     |                       | <table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="padding: 0 5px;">DIA</td> <td style="padding: 0 5px;">MES</td> <td style="padding: 0 5px;">ANO</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">□ □</td> <td style="text-align: center;">□ □</td> <td style="text-align: center;">□ □</td> </tr> </table> | DIA | MES | ANO | □ □ | □ □ | □ □ |
| DIA   | MES | ANO                   |  |     |     |     |     |     |     |
| □ □   | □ □ | □ □                   |  |     |     |     |     |     |     |
| <b>Nome:</b> .....                                |     |                       |  |     |     |     |     |     |     |
| .....   |     |                       |  |     |     |     |     |     |     |
| <b>Endereço:</b> .....                            |     |                       |  |     |     |     |     |     |     |
| .....   |     |                       |  |     |     |     |     |     |     |
| <b>Telefone:</b> .....                            |     | <b>Contato:</b> ..... |  |     |     |     |     |     |     |
| <b>ETIQUETA</b>                                   |     |                       |  |     |     |     |     |     |     |
| Data de Nascimento.....                           |     |                       | <table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="padding: 0 5px;">DIA</td> <td style="padding: 0 5px;">MÊS</td> <td style="padding: 0 5px;">ANO</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">□ □</td> <td style="text-align: center;">□ □</td> <td style="text-align: center;">□ □</td> </tr> </table> | DIA | MÊS | ANO | □ □ | □ □ | □ □ |
| DIA   | MÊS | ANO                   |  |     |     |     |     |     |     |
| □ □   | □ □ | □ □                   |  |     |     |     |     |     |     |
| Hospital em que nasceu .....                      |     |                       | □  |     |     |     |     |     |     |
| Sexo:      masculino(   )      feminino (   )     |     |                       | □  |     |     |     |     |     |     |
| <b>Nome da mãe</b> .....                          |     |                       |  |     |     |     |     |     |     |
| .....   |     |                       |  |     |     |     |     |     |     |
| Idade da mãe quando entrevistado nasceu:.....anos |     |                       | □ □  |     |     |     |     |     |     |
| <b>(Copiar da ficha de nascimento)</b>            |     |                       |  |     |     |     |     |     |     |

**ANTECEDENTES**

**Asma**

184. Tem ou já teve asma?      (   ) Sim      (   ) Não      (   ) Não sabe
- Se respondeu “**NÃO**” passar para a pergunta 193.
185. A asma foi diagnosticada por um médico?
- (   ) Sim      (   ) Não
186. Que idade tinha quando teve o primeiro ataque de asma?
- .....anos

**ANEXO D – QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR  
APLICADO NA QUARTA FASE DA COORTE DE RIBEIRÃO PRETO –  
SP (1978/79)**

| <b>QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR</b> |   |         |   |   |                                   |            |   |   |        |
|--|---|---------|---|---|-----------------------------------|------------|---|---|--------|
| Grupo do leite e derivados                             | Quantas vezes você come                         | Unidade |   |   | Porção média (M)                  | Sua porção |   |   | CODIF. |
|  |   | 1       | 2 | 3 |                                   | 1          | 2 | 3 |        |
| Leite integral   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 copo 150 ml (americano)         | P          | M | G |        |
| Leite desnatado  | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 copo 150 ml (americano)         | P          | M | G |        |
| Leite semi-desnatado                                   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 copo 150 ml (americano)         | P          | M | G |        |
| Iogurte natural integral                               | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 copo-200ml (1 embalagem)        | P          | M | G |        |
| Iogurte natural desnatado                              | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 copo-200ml (1 embalagem)        | P          | M | G |        |
| Iogurte com frutas                                     | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 copo -120ml (1 embalagem média) | P          | M | G |        |
| Queijo branco ou ricota                                | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 fatia média 30 g                | P          | M | G |        |
| Queijos amarelos                                       | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 fatia média 15 g                | P          | M | G |        |
| Requeijão  | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 colher de Sobrem. cheia 20 g    | P          | M | G |        |
| Grupo dos pães e cereais matinais                      | Quantas vezes você come                         | Unidade |   |   | Porção média                      | Sua porção |   |   | CODIF. |
| Pão francês, forma                                     | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 unidade 50 g<br>2 fatias 50 g   | P          | M | G |        |
| Pão integral, centeio                                  | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 2 fatias 50 g                     | P          | M | G |        |
| Pão doce, queijo, outros                               | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 1 unidade média-40g               | P          | M | G |        |
| Biscoitos doces/salgados ou torradas                   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D       | S | M | 3 unidades - 20 g                 | P          | M | G |        |

|  |   |                                   |                                  |                                   |               |
|--|---|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Aveia, granola e outros                              | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 3 colheres de sopa cheias - 45 g | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| <b>Gorduras</b>                                      | <b>Quantas vezes você come</b>                  | <b>Unidade</b>                    | <b>Porção média</b>              | <b>Sua porção</b>                 | <b>CODIF.</b> |
| Margarina comum                                      | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 ponta de faca 2,5 g            | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Margarina light                                      | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 ponta de faca 2,5 g            | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Manteiga   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 2 pontas de faca 5 g             | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Maionese   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 colher de sopa rasa 20g        | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| <b>Cereais. Tubérculos e massas</b>                  | <b>Quantas vezes você come</b>                  | <b>Unidade</b>                    | <b>Porção média</b>              | <b>Sua porção</b>                 | <b>CODIF.</b> |
| Arroz branco   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 escumadeira média cheia -85 g  | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Batata, mandioca, polenta fritas                     | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 escumadeira média cheia - 70 g | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Batata, mandioca, polenta outros tipos de preparação | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 pedaço médio 120 gr            | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Milho verde  | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 3 colheres de sopa rasas - 42 g  | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Batata doce  | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 fatia média 70 g               | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Massas (macarrão, nhoque)                            | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 pegador cheio - 100 g          | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Salgados e tortas (pizza)                            | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade média - 110 g          | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Farofa, farinha de milho                             | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 2 colheres de sopa cheias - 30 g | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| <b>Grupo das frutas</b>                              | <b>Quantas vezes você come</b>                  | <b>Unidade</b>                    | <b>Porção média</b>              | <b>Sua porção</b>                 | <b>CODIF.</b> |
| Laranja, mixirica, pokan                             | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade média - 180 g          | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |

|  |   |                                   |   |                                   |               |
|--|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---------------|
| Banana                                     | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade média - 90 g                  | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Maçã, pêra                                 | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade média - 110 g                 | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Mamão, papaia                              | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 fatia média - 180 g                   | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Melancia, melão                            | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 fatia média 200 g                     | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Uva/abacaxi/goiaba <b>na época</b>         | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 cacho pequeno ou 1 unidade ou 1 fatia | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Abacate <b>na época</b>                    | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 3 colheres de sopa cheias - 135g        | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Manga, caqui, <b>na época</b>              | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade média - 140 gramas            | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Outras frutas                              | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade média - 90 gramas             | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Suco de laranja natural                    | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 copo 240 ml (de requeijão)            | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Suco de outras frutas                      | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 copo 240 ml (de requeijão)            | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| <b>Grupo das leguminosas</b>               | <b>Quantas vezes você come</b>                  | <b>Unidade</b>                    | <b>Porção média</b>                     | <b>Sua porção</b>                 | <b>CODIF.</b> |
| Feijão roxo, carioca                       | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 concha média cheia 140 g              | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Ervilha, lentilha, outros                  | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 colher de sopa cheia - 30 g           | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Feijoadada                                 | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 concha média cheia - 225 g            | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| <b>Grupo de verduras/legumes</b>           | <b>Quantas vezes você come</b>                  | <b>Unidade</b>                    | <b>Porção média</b>                     | <b>Sua porção</b>                 | <b>CODIF.</b> |
| Alface, escarola, agrião, rúcula, almeirão | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 pires de chá - 20 g                   | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Repolho/acetga/coque/espinafre             | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 pires - 50 gramas                     | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |

|   |   |                                   |                                    |                                   |               |
|---|---|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| brócolis/<br>couve-flor                                       | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 pires cheio                      | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Cenoura/abóbora   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 2 colheres de sopa<br>rasas - 30 g | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Tomate  | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade média<br>100g            | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Berinjela   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 2 colheres de sopa<br>cheias - 45g | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Beterraba, vagem,<br>chuchu, abobrinha                        | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 2 colheres de sopa<br>cheias -50g  | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Sopas   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 prato raso-325ml                 | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| <b>Grupo das<br/>carnes e ovos</b>                            | <b>Quantas vezes você<br/>come</b>              | <b>Unidade</b>                    | <b>Porção média</b>                | <b>Sua porção</b>                 | <b>CODIF.</b> |
| Carne bovina sem<br>gordura                                   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 bife médio (80g)                 | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Carne bovina com<br>gordura                                   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 bife médio (80g)                 | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Carne de porco<br>sem gordura                                 | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade – 165g                   | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Carne de porco<br>com gordura                                 | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade – 165g                   | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Bacon, toucinho,<br>torresmo,<br>pururuca                     | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 fatia média<br>(16g)             | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Carne de frango,<br>chester, peru,<br>outras aves sem<br>pele | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 pedaço ou filé<br>médio (120g)   | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Carne de frango,<br>chester, peru,<br>outras aves com<br>pele | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 pedaço ou filé<br>médio (120g)   | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Peixes  | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 filé médio – 130g                | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |

|  |   |                                   |                               |                                   |               |
|--|---|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Miúdos de boi ou aves ou porco, dobradinha | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 2 pedaços médios – 100g       | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Camarão, frutos do mar                     | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 escumadeira – 120g          | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Lingüiça, salsicha                         | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 gomo – 60g                  | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Presunto, mortadela, outros frios          | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 e ½ fatia – 22g             | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Ovo cozido                                 | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade- 50g                | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Ovo frito                                  | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade                     | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| <b>Grupo das bebidas</b>                   | <b>Quantas vezes você come</b>                  | <b>Unidade</b>                    | <b>Porção média</b>           | <b>Sua porção</b>                 | <b>CODIF.</b> |
| Café coado sem açúcar/sem adoçante         | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 xícara de café cheia – 50ml | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Café coado com açúcar                      | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 xícara de café cheia – 50ml | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Café coado com adoçante                    | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 xícara de café cheia – 50ml | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Chá preto ou mate                          | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 xícara de chá – 150ml       | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Chá de ervas                               | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 xícara de chá – 150ml       | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Água                                       | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 copo de requeijão- 240ml    | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Cerveja                                    | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 lata – 350 ml               | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Pinga, destilados                          | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 e ½ dose ou 68 ml           | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Vinho                                      | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 2 cálices- 100ml              | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
|  |   |                                   |                               |                                   |               |

|                                     |   |                                   |   |                                   |               |
|-------------------------------------|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---------------|
| Sucos artificiais                   | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 copo de requeijão-<br>240ml             | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Refrigerante diet/light             | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 copo de requeijão-<br>240ml             | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Refrigerante normal                 | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 copo de requeijão-<br>240ml             | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Refrigerantes fosfatados ()         | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 copo de requeijão-<br>240ml             | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| <b>Grupo de doces e miscelâneas</b> | <b>Quantas vezes você come</b>                  | <b>Unidade</b>                    | <b>Porção média</b>                       | <b>Sua porção</b>                 | <b>CODIF.</b> |
| Bolo, tortas, pavês                 | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 pedaço médio –<br>70g                   | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Chocolates, brigadeiro              | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 barra pequena ou 2<br>unidades pequenas | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Mel ou geléia                       | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 colher de sopa –<br>15g                 | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Sorvetes, milk-shake                | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 2 bolas pequenas<br>- 90g                 | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Pudins, doces com leite             | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 unidade média–<br>100g                  | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Doces de frutas                     | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 colher de sopa –<br>30g                 | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Castanhas e oleaginosas             | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | 1 xícara de chá –<br>50g                  | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |
| Pipoca, Chips, outros               | N 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br><input type="checkbox"/> | D S M<br><input type="checkbox"/> | ½ pacote – 50g                            | P M G<br><input type="checkbox"/> |               |



**ANEXO E – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA DO QUARTO SEGUIMENTO DA COORTE DE  
NASCIMENTO DE RIBEIRÃO PRETO-SP (1978/79)**



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO - MONTE ALEGRE  
FONE: (027) 1000 - FAX (016) 533-1144


Ribeirão Preto, 26 de julho de 2000

Ofício n° 1929/2000  
CEP/SPC

**Senhor Professor:**

O trabalho intitulado "DA SAÚDE PERINATAL À SAÚDE DO ADULTO JOVEM: ESTUDO DA COORTE NASCIDA EM 1978/79 NOS HOSPITAIS DE RIBEIRÃO PRETO-SP", foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 79ª Reunião Ordinária realizada em 07/02/2000, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento, de acordo com o Processo HCRP n° 7606/99.**

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

  
**PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA**  
 Coordenador do Comitê de Ética  
 em Pesquisa do HCFMRP-USP

Ilustríssimo Senhor  
**Prof. Dr. MARCO ANTONIO BARBIERI**  
 Depto. de Puericultura e Pediatria  
 Em mãos

**ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
DO QUARTO SEGUIMENTO DA COORTE DE NASCIMENTO DE  
RIBEIRÃO PRETO-SP (1978/79)**

**PROJETO TEMÁTICO:** *Da saúde perinatal à saúde do adulto jovem: estudo da coorte nascida em 1978/79 nos hospitais de Ribeirão Preto, SP.*

**Consentimento (fase 1):**

Queremos saber se as condições de vida das pessoas, desde o período em que estavam dentro do útero, e também se alguns hábitos e condições de vida em outras idades, favorecem ou dificultam o aparecimento de problemas como pressão arterial alta, doenças cardíacas, quantidade alta de gordura no sangue, diabetes, obesidade, asma, fragilidade dos ossos. Para isso estamos fazendo a reavaliação das pessoas cujas mães foram entrevistadas na época em que essas pessoas nasceram, entre 1 de junho de 1978 e 31 de maio de 1979. Você é uma dessas pessoas. É bem provável que você se lembre que também foi pesado(a) e medido(a) quando estava na escola primária, e algum dos seus familiares também foi entrevistado nessa época. Se você for homem e tiver se alistado no Tiro de Guerra aqui em Ribeirão Preto, em 1996 ou 1997, também vai se lembrar que foi pesado, medido e entrevistado por uma equipe de médicos do Hospital das Clínicas. Agora queremos juntar essas informações com algumas outras mais recentes. Para isso pedimos que você responda a um questionário sobre alguns hábitos de vida, e também que possamos pesá-lo(a), medir a sua altura e a sua pressão arterial. Caso seja detectada alguma alteração você será orientado(a) a procurar atendimento médico. Garantimos o total sigilo das informações e que elas serão utilizadas unicamente para o objetivo desta pesquisa. Assim você estará colaborando para que possamos conhecer melhor as influências das condições do passado na saúde do presente e que esses novos conhecimentos permitam que possamos orientar as pessoas para prevenir esses problemas.

**Consentimento (fase 2)**

Para saber a influência de algumas condições desde a vida dentro do útero até a idade atual sobre a sua saúde atual, além das medidas já mencionadas precisamos medir algumas substâncias existentes no sangue que podem se alterar nessas situações, como os níveis de gorduras, açúcar, insulina, fatores de coagulação, cálcio e fósforo. Para isso pedimos que você permita a coleta de 40 ml de sangue da veia do braço para essas dosagens. Essa coleta será

feita por profissional de enfermagem com experiência nesse procedimento, com material descartável. Somente você será informado(a) dos resultados e será orientado(a) a procurar atendimento médico, se for o caso.

### **Consentimento (fase 3)**

Como as condições na época do nascimento e atuais podem estar relacionadas com o aparecimento de asma, queremos saber se você, mesmo que não tenha sintomas de asma (falta de ar, chiado no peito), tem a chamada “hiperreatividade brônquica”, ou seja, seus brônquios reagem de maneira mais intensa quando estimulados. Pedimos que você faça a medida da reatividade brônquica, que consiste em inalar uma substância e medir a função pulmonar. É um exame normalmente usado para o diagnóstico de asma, não é uma “experiência”. A contração dos brônquios durante a inalação poderá causar sintomas de asma, que serão rapidamente tratados por um médico especialista que vai acompanhar o exame. Também serão feitos testes na pele do braço com algumas substâncias que freqüentemente provocam sintomas alérgicos, incluindo a asma. Este teste não tem riscos para você e o desconforto causado pela aplicação das substâncias na pele do braço é mínimo. Este teste será feito por profissional treinado e supervisionado por médico especialista. Caso seja encontrada alguma alteração em qualquer um dos testes, você será orientado(a) a procurar atendimento médico. Os dados obtidos poderão auxiliar os médicos a compreender melhor a asma e os fatores que a produzem, e melhorar a sua prevenção.

### **Consentimento (fase 4)**

Para saber se há alguma alteração da densidade dos ossos que pode já indicar algum grau de fragilidade óssea, serão feitos 2 exames: um raio-X da coluna vertebral e do osso da coxa, e um ultrassom do osso do calcanhar. Esses exames não causam dor e a quantidade de radiação do aparelho de raio-X é muitas vezes menor do que a radiação que existe normalmente no ambiente, portanto não haverá prejuízo para a sua saúde. Também haverá necessidade de dosagem de algumas substâncias na urina - cálcio, sódio e creatinina. Para isso você receberá frascos especiais para guardar a urina colhida num período de 24 horas. Você deverá colher essa urina no dia anterior à sua vinda para o exame da densidade dos ossos, o que será combinado com antecedência. Caso seja encontrada alguma alteração em qualquer um dos testes, você será orientado(a) a procurar atendimento médico. Os dados obtidos poderão auxiliar os médicos a compreender melhor como se dá o desenvolvimento dos ossos e quais

os fatores que podem influenciá-lo, e melhorar a prevenção da fragilidade óssea (osteoporose).

Você poderá participar de uma, duas, três ou das quatro fases da pesquisa.

Como a quantidade de indivíduos que serão examinados neste estudo é muito grande, não será possível realizar todas as dosagens sanguíneas ao mesmo tempo. Para isso o sangue terá que ser estocado por algum tempo até a realização dos exames. Pedimos a você permissão para que seu sangue seja guardado por tempo indeterminado, visto que o próprio estudo e outros que tem sido feitos podem trazer novos conhecimentos sobre o assunto e pode haver necessidade de realização de novos testes com o sangue estocado. Você será informado dos resultados dos novos testes que porventura sejam feitos, caso eles apresentem alguma alteração.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_\_\_.

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## ANEXO G – NORMAS DA REVISTA PUBLIC HEALTH NUTRITION (PHN)

### Instructions for contributors

*Public Health Nutrition* (PHN) provides an international, peer-reviewed forum for the publication and dissemination of research with a specific focus on nutrition-related public health. The Journal publishes original and commissioned articles, high quality meta-analyses and reviews, commentaries and discussion papers for debate, as well as special issues. It also seeks to identify and publish special supplements on major topics of interest to readers.

#### 1.1.1.1. SCOPE

The scope of *Public Health Nutrition* includes multi-level determinants of dietary intake and patterns, anthropometry, food systems, and their effects on health-related outcomes. We welcome papers that:

- Address **monitoring and surveillance** of nutritional status and nutritional environments in communities or populations at risk
- Identify and analyse behavioral, sociocultural, economic, political, and environmental **determinants of nutrition-related public health**
- Develop **methodology** needed for assessment and monitoring
- Inform efforts to improve **communication of nutrition-related information**
- **Build workforce capacity** for effective public health nutrition action
- Evaluate or discuss the effectiveness of **food and nutrition policies**
- Describe the development, implementation, and evaluation of **innovative interventions and programs** to address nutrition-related problems
- Relate diet and nutrition to **sustainability** of the environment and food systems

Papers that do not fall within the scope as described above may be directed to more appropriate journals. We prefer papers that are innovative (do not repeat research already undertaken elsewhere) and relevant to an international readership.

#### 1.1.1.2. ARTICLE TYPES

PHN publishes Research Articles, Short Communications, Review Articles, Commentaries, Letter to the Editors and Editorials. Manuscripts should be submitted via <http://mc.manuscriptcentral.com/phnutr>. Please contact the Editorial Office on [phn.edoffice@cambridge.org](mailto:phn.edoffice@cambridge.org) regarding any other types of submission.

1. A typical **Research Article** should be no more than 5000 words; not including the abstract, references, tables, figures and acknowledgements.
1. A **Short Communication** should consist of no more than 2000 words and have a maximum of 3 tables OR figures.
1. A **Commentary** is a short piece of less than 2000 words that provides perspective on a topic of current relevance or controversy.

1. A **Letter to the Editor** should discuss, criticise or develop themes put forward in papers published in PHN; they should not be used as a means of publishing new work. Acceptance will be at the discretion of the Editorial Board, and editorial changes may be required. Wherever possible, letters from responding authors will be included in the same issue.

For systematic reviews and meta-analyses, the journal endorses the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement (see *British Medical Journal* (2009) 339, b2535). Such submissions should follow the [PRISMA guidelines](#) and authors should include the PRISMA checklist with their submission (see instructions below).

### ***1.1.1.3.SUBMISSION AND REVIEW PROCESS***

PHN uses [ScholarOne Manuscripts](#) for online submission and peer review. As part of the online submission process, authors are asked to affirm that the submission represents original work that has not been published previously; that it is not currently being considered by another journal; and that each author has seen and approved the contents of the submitted manuscript.

At submission, authors must nominate at least four potential referees who may be asked by the Editorial Board to help review the work. Where possible, authors should provide the email address and institution of their recommended referees. PHN uses a double-blind review process, and manuscripts are normally reviewed by two external peer reviewers and a member of the Editorial Board.

Revisions must be resubmitted within 2 months or they will be deemed a new paper. When substantial revisions are required after review, authors are normally given the opportunity to do this once only; the need for any further changes should reflect only minor issues.

### ***1.1.1.4.PUBLISHING ETHICS***

PHN adheres to the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines on research and publications ethics. The Journal considers all manuscripts on the strict condition that:

1. The manuscript is your own original work, and does not duplicate any previously published work;
1. The manuscript has been submitted only to the journal - it is not under consideration or peer review or accepted for publication or in press or published elsewhere;
1. All listed authors know of and agree to the manuscript being submitted to the journal; and
1. The manuscript contains nothing abusive, defamatory, fraudulent, illegal, libellous, or obscene.

Text taken directly or closely paraphrased from earlier published work that has not been acknowledged or referenced will be considered plagiarism. Submitted manuscripts in which such text is identified will be withdrawn from the editorial process. Any concerns raised about possible plagiarism or other violations of ethical guidelines in an article submitted to or published in PHN will be investigated fully and dealt with in accordance with the COPE guidelines.

### **1.1.1.5.DETAILED MANUSCRIPT PREPARATION INSTRUCTIONS**

#### **1.1.1.5.1 Language**

Papers submitted for publication must be written in English and should be as concise as possible. We recommend that authors have their manuscript checked by an English language native speaker before submission, to ensure that submissions are judged at peer review exclusively on academic merit.

We list a number of third-party services specialising in language editing and / or translation, and suggest that authors contact as appropriate. Use of any of these services is voluntary, and at the author's own expense.

Spelling should generally be that of the *Concise Oxford Dictionary* (1995), 9th ed. Oxford: Clarendon Press. Authors are advised to consult a current issue in order to make themselves familiar with PHN as to typographical and other conventions, layout of tables etc.

#### **1.1.1.5.2 Authorship**

The Journal conforms to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) definition of authorship. Authorship credit should be based on:

1. Substantial contributions to conception and design, data acquisition, analysis and/or interpretation;
2. Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and
3. Final approval of the version to be published.

The contribution of individuals who were involved in the study but do not meet these criteria should be described in the Acknowledgments section.

#### **1.1.1.5.3 Ethical standards**

All submissions must abide by the guidelines in the World Medical Association (2000) Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, with notes of clarification of 2002 and 2004 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), the Guidelines on the Practice of Ethics Committees Involved in Medical Research Involving Human Subjects (3rd ed., 1996; London: The Royal College of Physicians) and the Guidelines for the Ethical Conduct of Medical Research Involving Children, revised in 2000 by the Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee (Arch Dis Child (2000) 82, 177–182).

#### **1.1.1.5.4 PRISMA Checklist**

For systematic reviews and meta-analyses, PHN requires completion of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist ([www.prisma-statement.org/](http://www.prisma-statement.org/)). This policy includes all systematic reviews, including those for observational studies. A completed copy of the checklist should be submitted along with the manuscript, with page numbers noted as required. When a given item has not been addressed, authors must provide an explanation.

*Editors and reviewers will not evaluate manuscripts based on the number of items checked off in the checklist.* The purpose of the PRISMA guidelines is to recommend a critical set of items that should typically be reported in a manuscript. The guidelines are meant to improve transparency by helping authors improve the quality of their reporting. More clarity in reporting will facilitate review of your manuscript and increase its value to readers.

#### 1.1.1.5.5 Cover Letter

Authors are invited to submit a cover letter including a short explanation of how the article advances the field of public health nutrition in terms of research, practice, or policy, and of its relevance to an international readership. The text for the cover letter should be entered in the appropriate box as part of the online submission process.

#### 1.1.1.5.6 Title Page

Authors must submit a title page online **as a separate file to their manuscript**, to enable double-blind reviewing. For the same reason, the information on the title page should not be included in the manuscript itself. The title page should include:

1. The title of the article;
2. Authors' names, given without titles or degrees;
3. Name and address of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed for each author, with each author's institution(s) identified by a superscript number (e.g. A.B. Smith<sup>1</sup>);
4. Name, mailing address, email address, telephone and fax numbers of the author responsible for correspondence about the manuscript;
5. A shortened version of the title, not exceeding 45 characters (including letters and spaces) in length;
6. Disclosure statements, as outlined below. These must be included on the title page and **not in the manuscript file**, to enable double-blind reviewing; if the paper is accepted, they will be inserted into the manuscript during production.

##### 1.1.1.5.6.1 Acknowledgments

Here you may acknowledge individuals or organizations that provided advice and/or support (non-financial). Formal financial support and funding should be listed in the following section.

##### 1.1.1.5.6.2 Financial Support

Please provide details of the sources of financial support for all authors, including grant numbers. For example, "This work was supported by the Medical research Council (grant number XXXXXXXX)". Multiple grant numbers should be separated by a comma and space, and where research was funded by more than one agency the different agencies should be separated by a semi-colon, with "and" before the final funder. Grants held by different authors should be identified as belonging to individual authors by the authors' initials. For example, "This work was supported by the Wellcome Trust (A.B., grant numbers XXXX, YYYY), (C.D., grant number ZZZZ); the Natural Environment Research Council (E.F., grant number FFFF); and the National Institutes of Health (A.B., grant number GGGG), (E.F., grant number HHHH)".

This disclosure is particularly important in the case of research supported by industry, including not only direct financial support for the study but also support in kind such as provision of medications, equipment, kits or reagents without charge or at reduced cost and provision of services such as statistical analysis. **All such support**, financial and in kind, should be disclosed here.



Where no specific funding has been provided for research, please provide the following statement: "This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors."

In addition to the source of financial support, please state whether the funder contributed to the study design, conduct of the study, analysis of samples or data, interpretation of findings or the preparation of the manuscript. If the funder made no such contribution, please provide the following statement: "[Funder's name] had no role in the design, analysis or writing of this article."

#### **1.1.1.5.6.3 Conflict of Interest**

The Journal adheres to the definition of conflicts of interest given by the ICMJE guidelines. A conflict of interest exists when an author has interests that might inappropriately influence his or her judgement, even if that judgement is not influenced. Financial relationships such as employment, consultancies, or honoraria, are the most easily identifiable conflicts of interest. However, non-financial conflicts can also exist as a result of personal relationships, academic competition, and personal or intellectual beliefs.

Having a conflict of interest is not in itself wrong, and not all relationships may lead to an actual conflict of interest. However, PHN requires full disclosure about any relevant relationships, even if the author or reviewer does not believe it affects their judgment. These disclosures can then be used as a basis for editorial decisions. One question that provides some guidance in deciding which relationships merit declaration as potential conflicts of interest is this: if a relationship is not disclosed, would a reasonable reader feel misled? **When in doubt, full transparency is the best course of action.** Perceived conflicts of interest are as important as actual conflicts of interest, and undeclared conflicts (perceived as well as actual) can undermine the credibility of both the journal and the authors.

So that others can make judgements about potential conflicts, please provide details of **all known financial and non-financial (professional and personal) relationships with the potential to bias the work.** Where no known conflicts of interest exist, please include the following statement: "None."

#### **1.1.1.5.6.4 Authorship**

Please provide a very brief description of the contribution of each author to the research. Their roles in formulating the research question(s), designing the study, carrying it out, analysing the data and writing the article should be made plain.

#### **1.1.1.5.6.5 Ethical Standards Disclosure**

Manuscripts describing experiments involving human subjects must include the following statement: "This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects/patients were approved by the [name of the ethics committee]. Written [or Verbal] informed consent was obtained from all subjects/patients." Where verbal consent was obtained, this must be followed by a statement such as: "Verbal consent was witnessed and formally recorded."

#### **1.1.1.5.7 Manuscript Format**

The requirements of PHN are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the ICMJE, and authors are encouraged to

consult the [latest guidelines](#), which contain useful, general information about preparing scientific papers. Authors should also consult the [CONSORT guidelines](#) for reporting results of randomised trials.

For detailed instructions regarding **mathematical modelling, statistical analysis** and **nomenclature requirements**, please refer to the [Appendix](#) to these instructions. Typescripts should be prepared with 1.5 line spacing and wide margins (2 cm), the preferred font being Times New Roman size 12. At the ends of lines, words should not be hyphenated unless hyphens are to be printed. **Continuous line and page numbering is required.**

## **MANUSCRIPTS SHOULD BE ORGANISED AS FOLLOWS:**

### **1.1.1.5.7.1 Abstract**

Each paper must open with a structured abstract of **not more than 250 words**. The abstract should consist of the following headings: Objective, Design, Setting, Subjects, Results, Conclusions. All the headings should be used, and there should be a separate paragraph for each one. The abstract should be intelligible without reference to text or figures.

### **1.1.1.5.7.2 Keywords**

Authors should list at least four keywords or phrases (each containing up to three words).

### **1.1.1.5.7.3 Introduction**

It is not necessary to introduce a paper with a full account of the relevant literature, but the introduction should indicate briefly the nature of the question asked and the reasons for asking it.

### **1.1.1.5.7.4 Methods**

For manuscripts describing experiments involving human subjects, the required ethical standards disclosure statement must be included **on the title page only** as described above. It will then be inserted into this section of the manuscript during production.

### **1.1.1.5.7.5 Results**

These should be given as concisely as possible, using figures or tables as appropriate. Data should not be duplicated in tables and figures.

### **1.1.1.5.7.6 Discussion**

While it is generally desirable that the presentation of the results and the discussion of their significance should be presented separately, there may be occasions when combining these sections may be beneficial. Authors may also find that additional or alternative sections such as 'conclusions' may be useful.

### **1.1.1.5.7.7 References**

References should be numbered consecutively in the order in which they first appear in the text using superscript Arabic numerals in parentheses, e.g. 'The conceptual difficulty of this

approach has recently been highlighted<sup>(1,2)</sup>. If a reference is cited more than once, the same number should be used each time. References cited only in tables and figure legends should be numbered in sequence from the last number used in the text and in the order of mention of the individual tables and figures in the text.

Names and initials of authors of unpublished work should be given in the text as 'unpublished results' and not included in the References. References that have been published online only but not yet in an issue should include the online publication date and the Digital Object Identifier (doi) reference, as per the example below.

At the end of the paper, on a page(s) separate from the text, references should be listed in numerical order using the Vancouver system. When an article has more than three authors only the names of the first three authors should be given followed by '*et al.*' The issue number should be omitted if there is continuous pagination throughout a volume. Titles of journals should appear in their abbreviated form using the [NCBI LinkOut page](#). References to books and monographs should include the town of publication and the number of the edition to which reference is made. References to material available on websites should follow a similar style, with the full URL included at the end of the reference, as well as the date of the version cited and the date of access.

Examples of correct forms of references are given below.

#### *Journal articles*

1. **Rebello SA, Koh H, Chen C *et al.* (2014) Amount, type, and sources of carbohydrates in relation to ischemic heart disease mortality in a Chinese population: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 100, 53-64.**
1. **Villar J, Ismail LC, Victora CG *et al.* (2014) International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 384, 857-868.**
1. **Alonso VR & Guarner F (2013) Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr* 109, Suppl. 2, S21–S26.**
1. **Bauserman M, Lokangaka A, Gado J *et al.* A cluster-randomized trial determining the efficacy of caterpillar cereal as a locally available and sustainable complementary food to prevent stunting and anaemia. *Public Health Nutr*. Published online: 29 January 2015. doi: 10.1017/S1368980014003334.**

#### *Books and monographs*

1. **Bradbury J (2002) Dietary intervention in edentulous patients. PhD Thesis, University of Newcastle.**
1. **Ailhaud G & Hauner H (2004) Development of white adipose tissue. In *Handbook of Obesity. Etiology and Pathophysiology*, 2nd ed., pp. 481–514 [GA Bray and C Bouchard, editors]. New York: Marcel Dekker.**
1. **Bruinsma J (editor) (2003) *World Agriculture towards 2015/2030: An FAO Perspective*. London: Earthscan Publications.**
2. **World Health Organization (2003) *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases*. Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series no. 916. Geneva: WHO.**
1. **Keiding L (1997) *Astma, Allergi og Anden Overfølsomhed i Danmark – Og Udviklingen 1987–1991 (Asthma, Allergy and Other Hypersensitivities in***

**Denmark, 1987–1991). Copenhagen, Denmark: Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi.**

*Sources from the internet*

1. **Nationmaster (2005) HIV AIDS – Adult prevalence rate. <http://www.nationmaster.com/country-info/stats/Health/HIV-AIDS/Adult-prevalence-rate> (accessed June 2013).**

#### 1.1.1.5.7.8 Tables

Tables should be placed in the main manuscript file at the end of the document, not within the main text. Be sure that each table is cited in the text. Tables should carry headings describing their content and should be comprehensible without reference to the text.

The dimensions of the values, e.g. mg/kg, should be given at the top of each column. Separate columns should be used for measures of variance (SD, SE etc.), the  $\pm$  sign should not be used. The number of decimal places used should be standardized; for whole numbers 1.0, 2.0 etc. should be used. Shortened forms of the words weight (wt) and height (ht) may be used to save space in tables.

Footnotes are given in the following order: (1) abbreviations, (2) superscript letters, (3) symbols. Abbreviations are given in the format: RS, resistant starch. Abbreviations in tables must be defined in footnotes in the order that they appear in the table (reading from left to right across the table, then down each column). Symbols for footnotes should be used in the sequence: \*†‡§||¶, then \*\* etc. (omit \* or †, or both, from the sequence if they are used to indicate levels of significance).

For indicating statistical significance, superscript letters or symbols may be used. Superscript letters are useful where comparisons are within a row or column and the level of significance is uniform, e.g. <sup>a,b,c</sup>Mean values within a column with unlike superscript letters were significantly different ( $P < 0.05$ ). Symbols are useful for indicating significant differences between rows or columns, especially where different levels of significance are found, e.g. 'Mean values were significantly different from those of the control group: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ '. The symbols used for  $P$  values in the tables must be consistent.

#### 1.1.1.5.7.9 Figures

Figures should be supplied as separate electronic files. Figure legends should be grouped in a section at the end of the manuscript text. Each figure should be clearly marked with its number and separate panels within figures should be clearly marked (a), (b), (c) etc. so that they are easily identifiable when the article and figure files are merged for review. Each figure, with its legend, should be comprehensible without reference to the text and should include definitions of abbreviations.

We recommend that only TIFF, EPS or PDF formats are used for electronic artwork. Other formats (e.g., JPG, PPT and GIF files and images created in Microsoft Word) are usable but generally NOT suitable for conversion to print reproduction. For further information about how to prepare your figures, including sizing and resolution requirements, please see our [artwork guide](#).

In curves presenting experimental results the determined points should be clearly shown, the symbols used being, in order of preference,  $\circ$ ,  $\bullet$ ,  $\Delta$ ,  $\blacktriangle$ ,  $\square$ ,  $\blacksquare$ ,  $\times$ ,  $+$ . Curves and symbols should not extend beyond the experimental points. Scale-marks on the axes should be on the inner side of each axis and should extend beyond the last experimental point. Ensure that lines and

symbols used in graphs and shading used in histograms are large enough to be easily identified when the figure size is reduced to fit the printed page.

Colour figures will be published online free of charge, and there is a fee of £250 per figure for colour figures in the printed version. If you request colour figures in the printed version, you will be contacted by CCC-Rightslink who are acting on our behalf to collect colour charges. Please follow their instructions in order to avoid any delay in the publication of your article.

#### **1.1.1.5.7.10 Supplementary material**

Additional data (e.g. data sets, large tables) relevant to the paper can be submitted for publication online only, where they are made available via a link from the paper. The paper should stand alone without these data. Supplementary Material must be cited in a relevant place in the text of the paper.

Although Supplementary Material is peer reviewed, it is not checked, copyedited or typeset after acceptance and it is loaded onto the journal's website exactly as supplied. You should check your Supplementary Material carefully to ensure that it adheres to journal styles. Corrections cannot be made to the Supplementary Material after acceptance of the manuscript. Please bear this in mind when deciding what content to include as Supplementary Material.

#### ***1.1.1.6. LICENSE TO PUBLISH FORM***

Authors or their institutions retain copyright of papers published in PHN. The corresponding author is asked to complete a License to Publish form on behalf of all authors, and upload this with the manuscript files **at the time of submission**. The form includes confirmation that permission for all appropriate uses has been obtained from the copyright holder for any figures or other material not in the authors' copyright, and that the appropriate acknowledgement has been made to the original source. If the manuscript is not accepted, the form will be destroyed.

#### ***1.1.1.7.OPEN ACCESS***

Authors in PHN have the option to publish their paper under a fully Open Access agreement, upon payment of a one-off Article Processing Charge. In this case, the final published Version of Record will be made freely available to all in perpetuity under a creative commons license, enabling its re-use and re-distribution. This Open Access option is only offered to authors upon acceptance of an article for publication.

Authors choosing the Open Access option are required to complete the Open Access License to Publish form. More information about Open Access in PHN, including the current Article Processing Charge, can be found on our website.

#### ***1.1.1.8.GREEN OPEN ACCESS POLICY***

Public Health Nutrition has generous options to enable sharing of published articles through the Nutrition Society's Green Open Access policy (Burdge *et al.* Br J Nutr. 2016 116(4):571-572): All material is freely available one year after publication.

|                      | <b>Personal webpage</b>       | <b>Departmental/ Institutional Repository</b> | <b>Non-commercial subject repository</b> | <b>Commercial repository/Social media sites</b>  |
|----------------------|-------------------------------|---|--|--|
| Accepted Manuscript* | On acceptance for publication | On acceptance for publication                 | On acceptance for publication            | Abstract only in PDF or HTML format no sooner than the first publication of the full article |
| Version of record**  | On publication                | 12 Months after first publication             | 12 Months after first publication        | Abstract only in PDF or HTML format no sooner than the first publication of the full article |

\*The version that was accepted by the journal which has not been subjected to typesetting or other modification by the publisher

\*\*The fully typeset version that appears in the printed and online issues of the journal.

### ***1.1.1.9. AuthorAID***

AuthorAID is a global network that provides free support, mentoring, resources and training to help researchers in low- and middle-income countries to write, publish and otherwise communicate their work.

Key features of AuthorAID are:

- A community space for discussion and questions where researchers can benefit from advice and insights from members across the globe
  - Access to a range of documents and presentations on best practice in writing and publication
  - World-wide training workshops and MOOCs on scientific writing
  - A chance to network with other researchers
- personal mentoring by highly published researchers and professional editors

For any authors new to publishing research articles, we encourage you to make use of the AuthorAID resources before submitting your paper to PHN. Through the AuthorAID network, guidance can be found to help researchers through the process of writing and submitting scientific papers, advice about responding to reviewer comments, as well as research design and grant applications.

Please note that seeking support through AuthorAID will not guarantee acceptance for publication in PHN, or affect the editorial process in any way.

**1.1.1.10. ACCEPTED MANUSCRIPTS**

PDF proofs are sent to authors in order to make sure that the paper has been correctly set up in type. Only changes to errors induced by typesetting/copy-editing or typographical errors will be accepted. Corrected proofs should be returned within 2 days by email to Gill Watling at [gillwatling@btinternet.com](mailto:gillwatling@btinternet.com). If corrected proofs are not received from authors within 7 days the paper may be published as it stands.

**1.1.1.11. OFFPRINTS**

A PDF file of the paper will be supplied free of charge to the corresponding author of each paper, and offprints may be ordered on the order form sent with the proofs.

**1.1.1.12. CONTACT**

Prospective authors may contact the Editorial Office directly on +44 (0) 1223 327954 (telephone) or [phn.edoffice@cambridge.org](mailto:phn.edoffice@cambridge.org).

More information about the journal, including recent issues, can be found [here](#).

**1.1.1.12.1 APPENDIX: MATHEMATICAL MODELLING, STATISTICS AND NOMENCLATURE**

## ANEXO H – NORMAS DA REVISTA THE AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION (AJCN)

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Statement of Scope

Criteria for Manuscript Acceptance

Summary of Requirements

Major Sections of the AJCN

Research Registration

Required Checklists

Format and Style Requirements

Units and Abbreviations

Nomenclature

Microbiological Culture Deposition

Correcting Proofs

Charges to Authors

Tips for Authors

#### 1.2 Statement of Scope

The purpose of *The American Journal of Clinical Nutrition (AJCN)* is to publish original research studies relevant to human and clinical nutrition. Well-controlled clinical studies that describe scientific mechanisms, efficacy, and safety of dietary interventions in the context of disease prevention or a health benefit will be considered. Public health and epidemiologic studies relevant to human nutrition, and innovative investigations of nutritional questions that employ epigenetic, genomic, proteomic, and metabolomic approaches are encouraged. Solicited editorials, book reviews, solicited or unsolicited review articles, invited controversy position papers, and letters to the Editor that relate to prior *AJCN* articles are essential components of the *AJCN*. All submitted material with scientific content will undergo peer review by the Editors or their designees before acceptance for publication.

Symposia or workshop articles may be published as supplements to the *AJCN* and are funded by their sponsors. The *AJCN* welcomes queries about the publication of supplements. The *AJCN* uses a 2-part acceptance process for supplements. The first step involves editorial acceptance of the topic and content as provided by the symposium organizer; please send the following material to [DTEarly@nutrition.org](mailto:DTEarly@nutrition.org) for consideration by the *AJCN* Editorial Office: title, location, and date of the meeting; the names and affiliations of potential guest editors;



the sponsor(s) of the meeting; the sponsor(s) of the publication; and the agenda/program from the meeting along with the names of the speakers. The second step involves anonymous peer review of the individual articles. To be considered for publication, supplement articles must be received within 3 mo of each symposium or workshop. Each manuscript should not exceed 15 text pages, exclusive of tables, figures, and references; must adhere to *AJCN* style and format; and will be reviewed according to the same scientific standards used to evaluate original research articles.

For more information on supplements and symposia in *The American Journal of Clinical Nutrition*, please see [here](#).

[Return to top of page](#)

### **1.3 Criteria for Manuscript Acceptance**

The *AJCN* can publish only about 20% of the more than 1800 original submissions received per year. Submitted manuscripts may be rejected without detailed comments after initial review by at least two *AJCN* editors if the manuscripts are considered inappropriate or of insufficient scientific priority for publication in the *AJCN*. All other manuscripts undergo a complete review by at least two consulting editors or other selected experts. Criteria for acceptance by the *AJCN* include originality, validity of data, clarity of writing, strength of the conclusions, and potential importance of the work to the field of clinical nutrition. Indicate explicitly in your cover letter what is truly new in the present work compared to work already published in the field. Because Cochrane assessments are now readily available on the web via PubMed, *AJCN* no longer considers it necessary to disseminate them by secondary publication in the Journal. Submitted manuscripts will not be reviewed if they do not conform to standard English usage and to the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (Internet: <http://www.icmje.org/>), which is also available free of charge from the Secretariat Office, *Annals of Internal Medicine*, American College of Physicians, Independence Mall West, Sixth Street at Race, Philadelphia, PA 19106-1572. As recommended in the Committee on Publication Ethics Code of Conduct for Journal Publishers, and supported by the International Committee of Medical Journal Editors, when ASN is made aware of cases of suspected research and publication misconduct, ASN holds the right to publish an Expression of Concern during an investigation, and, depending on the outcome of the investigation, to retract articles.

[Return to top of page](#)

## 1.4 Summary of Requirements

Each manuscript component should begin on a new page in the following sequence:

- Title page
- Abstract
- Text
- Acknowledgments
- References
- Tables: each table on a separate page, complete with title and footnotes
- Legends for figures
- Figures

Identify on the title page the author who will be responsible for correspondence regarding the manuscript. The signed Authors' Statement and Copyright Release Form and copies of any documents granting permission needed to reproduce material in print and electronic form or to use illustrations of identifiable subjects should be scanned and uploaded to the submission system at <http://www.editorialmanager.com/ajcn> or e-mailed to [ajcnsubmit@nutrition.org](mailto:ajcnsubmit@nutrition.org). If scanning is not possible, then the Authors' Statement and Copyright Release Form and any necessary documents may be faxed to (240) 404-6798. As recommended by the Council of Science Editors, when a coauthor dies or is incapacitated during the writing, submission, or peer review process, coauthors should obtain disclosure and copyright documentation from a familial or legal proxy. Authors should keep copies of all submitted material.

The *AJCN* encourages authors to provide the names, fields of interest, addresses, telephone and fax numbers, and e-mail addresses of **4–6 unbiased and qualified potential expert** reviewers from outside the authors' institutions.

**All material to be considered for publication in a regular or supplement issue should be submitted electronically at the following website: <http://www.editorialmanager.com/ajcn>.** See "Tips for authors submitting manuscripts to the *AJCN*" for helpful advice regarding electronic submission.

A health research reporting checklist must be included with the submission of every research manuscript. Papers will be screened for similarity to previously published papers using *iThenticate*. The Editor reserves the right to request a copy of the Institutional Review Board approval documents, data, or statistical analyses files upon which the paper is based.

Material published in the *AJCN* is copyrighted by the American Society for Nutrition, Inc (ASN), and may not be reproduced without permission from Oxford University Press: [https://academic.oup.com/journals/pages/access\\_purchase/rights\\_and\\_permissions](https://academic.oup.com/journals/pages/access_purchase/rights_and_permissions). If the original source is cited, the abstract appearing at the beginning of each article may be reproduced or translated for noncommercial purposes without specific permission.

To prevent conflicts of interest from arising during the peer review process, the *AJCN* requires individuals who are asked to review a manuscript to decline the solicitation if they have a possible conflict of interest. For detailed guidelines, please see [https://academic.oup.com/journals/pages/authors/authors\\_faqs/conflicts\\_of\\_interest](https://academic.oup.com/journals/pages/authors/authors_faqs/conflicts_of_interest).

[Return to top of page](#)

### 1.5 Major Sections of the *AJCN*

- Editorials
- Review Articles
- Special Invited Articles, including Controversies and Perspectives
- Original Research Communications (including formal systematic review/meta-analysis)
- Letters to the Editor
- Book Reviews
- ASN Announcements
- Calendar of Events

Letters to the Editor that refer to a recent *AJCN* **original research article** must be received within 12 weeks of the article's publication. All letters will be subjected to editorial review and decision before acceptance. The *AJCN* does not accept letters that are unrelated to a specific, recently published original research article; that contain extensive unpublished data; or that engage in personal slander or invective. The *AJCN* does not print letters to the editor based on opinion pieces such as editorials, perspectives, commentaries, and the like, since these are clearly the opinions of the authors. Letters should be submitted by e-mail to [ajensubmit@nutrition.org](mailto:ajensubmit@nutrition.org).

Letters must be provided as a Word document. They must be double-spaced, include line numbers, should include a title page, should have no more than 10 references, and **should not**

**exceed 1000 words.** All letters to the Editor and book reviews must include a conflict of interest statement.

[Return to top of page](#)

### **1.6 Research Registration**

The AJCN follows the protocol outlined by NIH for clinical trial registration (see <http://grants.nih.gov/policy/clinical-trials/case-studies.htm> for details) and identification of outcome variables for nutrition research:

1. Did the research involve human participants?
  2. Were the participants prospectively assigned to an intervention?
  3. Was the research designed to evaluate the effect of the intervention on the participants?
  4. Was the effect being evaluated a health-related biomedical or behavioral outcome?
- If you respond “yes” to each of these questions, you must register your research at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) or another ICMJE trial registry (<http://www.clinicaltrials.gov>, <http://www.anzctr.org.au/>, <http://www.isrctn.org>, <http://www.umin.ac.jp>, <http://www.trialregister.nl>).

If you respond “no” to one or more of these questions, you do not need to register your research.

For all research, including research that does not require registration per the above rules, the authors must state explicitly in the Methods section the predeclared primary and secondary endpoints of their research and whether these changed during the course of the research or during post-hoc analyses. In addition, the paper must state explicitly that analyses not prespecified are considered exploratory.

Note that after 1 July 2018, AJCN will no longer allow retrospective registration. All studies that fall under the NIH registration rules and that recruited their first participant after 1 July 2018 must be registered prospectively.

All meta-analyses and systematic reviews must be prospectively registered with PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) if the analysis begins after 1 July 2018.

[Return to top of page](#)

### **1.7 Required Checklists**

Depending on the design of the study, one of the health research reporting checklists referenced at the Equator Network (<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>)

must accompany the first version of each manuscript as a “supplemental file” in the online manuscript submission system. Page or line numbers must be included to indicate where the checklist items are located in your paper. Participant flow charts should be included whenever possible, especially accompanying CONSORT, PRISMA, and STROBE checklists. The ARRIVE checklist is appropriate for manuscripts with animal research. If none of the checklists apply to your study, please explain in your cover letter why none is needed.

[Return to top of page](#)

## **1.8 Format and Style Requirements**

Articles are copyedited according to *AJCN* style policy, the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals,” and the style manual of the Council of Science Editors (Scientific style and format: the CSE manual for authors, editors, and publishers. 8th ed. Chicago: The University of Chicago Press; 2014).

### **Authorship**

#### *Scientific conduct*

Each author must have participated sufficiently, intellectually, or practically in the work to take public responsibility for the content of the article, including the conception, design, and conduct of the experiment, and for the data interpretation. An article with corporate (collective) authorship must specify the key persons responsible for the article; others contributing to the work should be recognized separately. The Editors may require authors to justify the assignment of authorship.

#### *Conflict of interest*

Authors must disclose in the Acknowledgment section any possible conflicts of interest. For detailed guidelines, please see [https://academic.oup.com/journals/pages/authors/authors\\_faqs/conflicts\\_of\\_interest](https://academic.oup.com/journals/pages/authors/authors_faqs/conflicts_of_interest).

Authors who wish to make use of the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest (available from <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>) may copy the Disclosure Statement from that form and paste it in to the Acknowledgments section of the manuscript file.

### **Instructions for manuscript preparation**

#### *Initial manuscript submissions*

Prepare your manuscript, including figure legends and tables, in Word format. The manuscript should be formatted as follows: 216 x 279 mm (8½ x 11 in) or ISO A4 (212 x 297 mm), with

margins of at least 2.5 cm; use double-spacing and 12-point type throughout. Do not justify the right margin. **The abstract and text pages should have consecutive line numbers in the left margin beginning in the abstract and ending before the reference section.** Number pages consecutively in the upper right-hand corner of each page, beginning with the title page. Foreign authors are advised to have their manuscripts reviewed by a scientific colleague who is fluent in English so that the manuscripts will conform to US English usage and grammar.

#### *Revised manuscript submissions*

Submit manuscript text, including figure legends and tables, in a Word file; tables must be included in the text file; do not submit tables in separate files. Submit each figure in a separate file according to the specifications listed in the section titled, Figures. Changes in the manuscript text must be marked with red font. This requirement does not apply to changes made to figures or supplemental material. Deleted text should be completely removed. Do not use the “track changes” feature in Word.

#### *Fonts*

For optimum legibility we recommend that you use only certain fonts in your document: Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, and the Symbol font for special characters. For review purposes references will be copied from the manuscript file into the submission system and linked to the online source of the cited abstract or article.

#### **Title page**

The title page should contain: 1) **Title** of the article, beginning with a key word if possible, with only the first letter of the first word capitalized; 2) **Author Names** (first name, middle initial, last name); 3) **Author Affiliations** (departmental and institutional) at the time the research was done. Indicate which authors are associated with which institutions by listing the appropriate author initials in parentheses after each affiliation listed. 4) **Authors’ last names**—listed separately for PubMed indexing; please consider this carefully, in particular for authors with names that include hyphens and prefixes. Punctuation and spacing are generally disregarded when indexing, and the name will usually be indexed under the first letter to appear in the name. 5) Any authors’ changed affiliations - should be included in a separate line on the title page. 6) **Disclaimers**, if any, and **not Conflict of Interest**; 7) **Corresponding Author** name, mailing address, telephone number, and e-mail address; 8) the **Sources of Support** including grants, fellowships, and gifts of materials (eg, chemicals, experimental diets); 9) **Short running head** of not more than 50 characters (count

letters and spaces); *10) Abbreviations* list and their definitions for all abbreviations used in the text if there are 3 or more; and *11) Clinical Trial Registry* number and website where it was obtained.

**Abstract** A properly constructed and informative abstract is helpful for the initial editorial review of the submitted manuscript. Original research articles must include a structured abstract that contains no more than 300 words, is written **in complete sentences**, and includes the following headings:

- **Background:** Provide 1 or 2 sentences that explain the context of the study.
- **Objective:** State the precise objective, the specific hypothesis to be tested, or both.
- **Design:** Describe the study design, including the use of cells, animal models, or human subjects. Identify the control group. Identify specific methods and procedures. Describe interventions, if used.
- **Results:** Report the most important findings, including results of statistical analyses.
- **Conclusions:** Summarize in 1 or 2 sentences the primary outcomes of the study, including their potential clinical importance, if relevant (avoid generalizations).

Review articles, special articles, and reports should include an unstructured abstract (no more than 300 words) that states the purpose of the article and emphasizes the major concepts and conclusions. Any abbreviations used in the abstract should be defined in the abstract at first mention.

Below the abstract, provide and identify 5–10 keywords or short phrases, including the subject group, that will help to increase the discoverability of your manuscript; do not use adjectives. Terms that are fundamental to your manuscript but are not included in your manuscript title or abstract are especially important to include to increase discoverability by indexing services such as PubMed.

Please note that during manuscript submission, you will be asked to supply keywords to assist the editors in locating suitable reviewers for your manuscript. Keywords for reviewer searches should include the terms most fundamental to your manuscript, and may differ from your list of keywords for publication.

## **Text**

Use active voice whenever possible. Use past tense when describing and discussing the experimental work on which the article is based. Reserve present tense for reference to existing knowledge or prevailing concepts and for stating conclusions from the experimental

work. Clearly differentiate previous knowledge and new contributions. Do not use level when referring to a concentration. Use metric units of measure; SI units are no longer required.

The text of observational and experimental articles should be divided into sections with the following headings: Introduction, Subjects (or Materials, for cell or animal studies) and Methods, Results, and Discussion. Long articles may require subheadings within some sections. Authors should consult recent issues of the *AJCN* for guidance on the formatting of other types of articles, book reviews, and editorials.

### *Introduction*

Clearly state the purpose of the article. Summarize the rationale and background for the study or observation, giving only strictly pertinent references. Do not include methods, data, results, or conclusions from the work being reported. The introduction should be limited to 1.5 manuscript pages.

### *Subjects (or Materials) and Methods*

Describe clearly your selection of the experimental and control subjects and provide eligibility and exclusion criteria and details of randomization. Describe the methods for, and success of, any masking (blinding) of observations. Report any complications of experimental treatments. Identify the methods, apparatus (manufacturer's name in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other researchers to reproduce the results. Define all group designations parenthetically at first mention [for example, "control (CON) and high-fat (HF) groups"] and include definitions for these abbreviations in the abbreviation footnote on the title page. Do not use trademark names, such as Teflon, as generic terms. Give references for established methods, including statistical methods; provide references and brief descriptions of methods that have been published but are not well known; and describe new or substantially modified methods, giving reasons for using them and evaluating their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic names, dosages, and routes of administration. If trade names for drugs and chemicals are included, give the manufacturer's name and location.

*Ethics.* When reporting experiments on human subjects, indicate that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible institutional or regional committee on human experimentation or in accordance with the Helsinki Declaration of 1975 as revised in 1983. Do not use patients' names, initials, or hospital identification numbers. When reporting experiments on animals, indicate approval by the institution's animal welfare



committee and state whether the National Research Council's guide for the care and use of laboratory animals was followed.

*Statistics.* Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (eg, CIs, SDs, or SEs), even for differences that were not significant. Report the numbers of observations. Specify any general-use computer programs used, including the version number and the manufacturer's name and location. Include general descriptions of statistical methods in the Subjects (or Materials) and Methods section and specific descriptions in each table and figure legend. Indicate whether variables were transformed for analysis. Provide details about what hypotheses were tested, what statistical tests were used, and what the outcome and explanatory variables were (where appropriate). Indicate the level of significance used in tests if different from the conventional 2-sided 5% alpha error and whether or what type of adjustment is made for multiple comparisons.

*The AJCN* prefers replicate analyses. The Journal does not have a specific policy on replicate sample analysis, but we will assess these on a case by case basis. Reviewers and Editors might disagree with the authors' approach, and we cannot guarantee the outcome. The Journal recommends strongly that at least a subset of samples be analyzed at least in duplicate in order that the degree of measurement error can be estimated. Furthermore, we refer the author to established approaches for dealing with such circumstances: Allison, D. B., Allison, R. L., Faith, M. S., Paultre, F., & Pi-Sunyer, F. X. (1997). Power and money: Designing statistically powerful studies while minimizing financial costs. *Psychological Methods*, 2(1), 20-33.

When data are summarized in the Results section, specify the statistical methods used to analyze them. Avoid nontechnical uses of technical statistical terms, such as random (which implies a randomizing device), *normal*, *significant*, *correlation*, *sample*, and *parameter*. Define statistical terms, abbreviations, and symbols not listed under "Abbreviations for statistical terms" below. If there are 3 or more abbreviations used in the text, prepare an abbreviation footnote. The footnote should be associated with the first abbreviated term in the text and should be an alphabetized listing of all author-defined abbreviations and their definitions. Detailed statistical analyses, mathematical derivations, and the like may sometimes be suitably presented as one or more supplemental files.

*Results*

Present your results in a logical sequence in the text, tables, and figures. Do not present specifics of data more than once and do not duplicate data from tables or figures in the text; emphasize or summarize only important observations. Do not present data from individual subjects except for very compelling reasons. Report losses to observation (such as dropouts from a clinical trial). Use boldface for the first mention of each table or figure.

### *Discussion*

The Discussion should not exceed 4 typewritten pages except in unusual circumstances as approved by the Editor. Emphasize concisely the important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Do not repeat in detail data or other material given in the Introduction or Results. Include the implications of the findings and their limitations and relate the observations to other relevant studies. Link conclusions with the goals of the study and avoid unqualified statements and conclusions that are not completely supported by the data. Avoid claiming priority and alluding to work that has not been completed. State new hypotheses and recommendations when warranted by the results and label them clearly as such.

### **Acknowledgments**

1) Acknowledge only **persons who have made substantive contributions** to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from everyone acknowledged by name and for providing to the Editor a copy of the permission, if requested. 2) **Conflict of Interest (COI) Statement:** Authors must disclose any financial or personal relationships with the company or organization sponsoring the research at the time the research was done. Such relationships may include employment, sharing in a patent, serving on an advisory board or speakers' panel, or owning shares in the company. If an author or authors have no potential conflicts of interest, please state this. The COI Statement must include all authors. 3) **Authors' contributions** to the manuscript – Each author is required to list his or her contribution to the work, with a description of the contribution.

Please use the following descriptors: 1) designed research (project conception, development of overall research plan, and study oversight); 2) conducted research (hands-on conduct of the experiments and data collection); 3) provided essential reagents or provided essential materials (applies to authors who contributed by providing animals, constructs, databases, etc, necessary for the research); 4) analyzed data or performed statistical analysis; 5) wrote paper (only authors who made a major contribution); 6) had primary responsibility for final

content; 7) other (use only if categories above are not applicable; describe briefly); 8) for single-authored papers, please state: The sole author had responsibility for all parts of the manuscript.

Please do not include “obtained funding” (the initials of authors who received grants may be included in the footnote regarding support on the manuscript’s title page). Although not all manuscripts will necessarily include all descriptors, all manuscripts, including reviews, must indicate who is responsible for design, writing, and final content. An example of a properly formatted author contribution statement is as follows: “AX, RFG, and PGY designed research; RFG and QC conducted research; PT analyzed data; AX, PGY, and QC wrote the paper; PGY had primary responsibility for final content. All authors read and approved the final manuscript.”

## References

Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. For a standard journal article with more than 10 authors, **please list first 10 authors before using “et al.”**; list all authors when 10 or fewer. **In the text, identify references by Arabic numerals in parentheses (1), not superscript.** References cited in tables or in legends to figures should be numbered according to the first citation of the table or figure in the text. Supplemental Material should have a separate reference section.

It is rarely necessary to cite more than 50 references in an original research article. Try to avoid citing published abstracts as references [if a published abstract is cited, include “(abstr)” at the end of the reference]. Abstracts from scientific meetings not published in peer-reviewed journals may not be used as references. Unpublished observations and personal communications (written, not oral) may not be used as references but may be inserted in parentheses with the names of the responsible researchers and the year of the observation or communication. Authors are responsible for obtaining written permission from everyone so cited and for providing to the Editor a copy of the permission, if requested. Doctoral dissertations may be used as references. Include manuscripts accepted but not yet published; designate journal name followed by “(in press).” Report foreign titles in the original language, identify the language, and provide the English translation in parentheses. The references must be verified by the author against the original documents.

### *Journals*

1) Journal article published electronically ahead of print: Authors may add to a reference, the DOI (“digital object identifier” number unique to the publication) for **articles in press**. It should be included immediately after the citation in the References.

Bergholdt HKM, Nordestgaard BG, Ellervik C. Milk intake is not associated with low risk of diabetes or overweight-obesity: a Mendelian randomization study in 97,811 Danish individuals. *Am J Clin Nutr* 2015 Jul 8 (Epub ahead of print; DOI: *doi:10.3945/ajcn.114.105049*).

2) Standard journal article: list all authors when 10 or fewer; when >10, list only the first 10 and add “et al.” Abbreviate journal titles according to *Index Medicus* style, which is used in MEDLINE citations. Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, Tate DF. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr* 2003;78:684–9.

3) Corporate author

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.

### *Books and other monographs*

4) Personal authors  
Shils M, Shike M, Olson J, Ross AC. *Modern nutrition in health and disease*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.

5) Committee report or corporate author  
National Research Council. *Recommended dietary allowances*. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.

6) Chapter in book  
Young VR, Tharakan JF. Nutritional essentiality of amino acids and amino acid requirements

in healthy adults. 2nd. ed. In: Cynober LA, ed. *Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2004:439–70.

7) Agency publication  
US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services. *Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans*. Washington, DC: US Government Printing Office, 2000. [USDA Home and Garden Bulletin no. 232.]

#### *Internet references*

8) Website

National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. Version current 1 October 2003. Internet: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> (accessed 13 October 2003).

9) Online

journal

article

Sinha A, Madden J, Ross-Degnan D, Soumerai S, Platt R. Reduced risk of neonatal respiratory infections among breastfed girls but not boys. *Pediatrics* [serial online] 2003;112:e303. Internet: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/112/4/e303> (accessed 14 October 2003).

#### **Tables**

Tables must be included in the text file, and each table should begin on a new page. Double-spacing of tables is preferred but not required. Number tables consecutively with Arabic numerals (do not use 1A, 1B, etc) and supply a brief descriptive title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading or table title. Each table should contain enough detail (including statistics) that the table is intelligible without reference to the text. All nonstandard abbreviations, including group designations, used in a table or table title should be defined in a footnote to the table title, and the abbreviations should be listed in alphabetic order. If the footnote to the table title contains multiple items, the definitions of the abbreviations should be the last item. If a table contains only one abbreviated term, then a separate footnote placed after that abbreviation should be used to define that term. Commonly used approved abbreviations (*see* “Units and Abbreviations” below) may be used without explanation. Additionally, explanations are not needed for ANOVA, BMI, F (females), and M (males). For footnotes, use superscript Arabic numerals. For reporting results of statistical analyses, superscript letters can be used if explaining the results in the usual manner would be too complicated (see a recent issue of the *AJCN* for examples). The first appearance in a horizontal row determines the order of the

footnotes. Identify statistical measures of variation, such as SD and SE. Omit internal horizontal and vertical rules before submitting your tables. Cite each table in the text in consecutive order. Use boldface for the first mention of each table. If you use data from another published source, acknowledge the source fully. Number references in tables according to the location of the first citation of each table in the text. For an illustrated table quality checklist, visit <https://nutrition.org/wp-content/uploads/2017/11/ASNTableChecklist.pdf>.

## Figures

Cite each figure in consecutive order in the text. Use boldface for the first mention of each figure. Spell out the word “Figure”; do not use “Fig.” If a figure has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce or adapt the material in print and electronic format. Except for documents in the public domain, permission is required from the copyright holder, regardless of authorship or publisher.

Legends for all figures should be included within the manuscript text file on a separate page and be typed with double-spacing (legends should not be included on the figures themselves). Each legend should contain enough detail, including statistics, to make the figure intelligible without reference to the text. All nonstandard abbreviations, including group designations, used in a figure or figure legend (*see* below for list of standard abbreviations under “Units and Abbreviations”) should be defined at the end of the figure legend in alphabetic order. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the figures, identify and explain each one clearly in the legend. Explain internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

Files must conform to the minimum-resolution specifications listed below (see Image resolution). Figures that are part of the regular manuscript submission and not part of Supplementary data must be uploaded as separate files. Lettering and symbols must be large enough to be readable when the figure is reduced to 1 column width (<8.5 cm) or, in rare cases, to 2 column widths. Preferred text size is 7 points.

1 column: 18p0 / 3 inches / 7.6 cm  
 Maximum width (to span 2 columns): 34p0 / 5.7 inches / 14.4 cm  
 Maximum height: 53p0 / 8.8 inches / 22.4 cm

The use of color will be evaluated for each figure on an as-needed basis, and authors who are not members of ASN must pay an extra charge if color is used. Do not use 3-dimensional figures unless necessary. When labeling axes, capitalize only the first word and proper nouns; use lowercase letters for the remaining words and put units in parentheses.

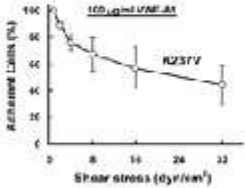
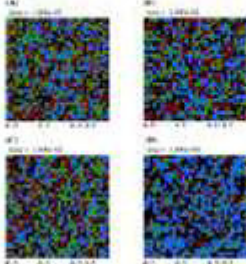

### **Formatting**

Microsoft PowerPoint (PPT) and Word (DOC) files can be acceptable if properly prepared and submitted in their native format. When creating print-quality files in MS Office applications, follow these general guidelines:

1) Do not use pattern or texture fills in graphics. Instead use solid fills or percentage screens that will be effectively converted to vector images during file conversion. 2) When inserting pictures or images into files, be sure to select “insert” and not “insert link,” which will not properly embed the hi-res image into the MS Office file. 3) Do not reduce or enlarge the images after placement within the MS Office file. Otherwise the image quality will be affected. 4) A separate file should be submitted for each figure. Make sure that any multi-panel figures (i.e., figures with parts labeled A, B, C, D, etc.) are assembled into one file. Rather than sending four files (Figure 1A, Figure 1B, Figure 1C, Figure 1D), the four parts should be assembled into one piece and supplied as one file. 5) If a figure is very small in the system-generated PDF file, the resolution of the figure file was not high enough. A higher-resolution figure should be uploaded before the PDF is approved. 6) **Authors are requested to create and keep high-resolution print copies of the figures, in the event that they are needed for publication purposes.**

### **Image resolution**

Files at publication size must conform to the minimum-resolution specifications listed in the figure below.

| Line art  | Combination<br>Halftones<br>(grayscale or color<br>images and type)               | Halftones<br>(grayscale or color with<br>no type or lettering)                      |
|---|---|---|
|  |  |  |
| 1000 dpi  | 600 dpi   | 300 dpi   |

**Figure 1**

For an illustrated figure quality checklist, visit <https://nutrition.org/wp-content/uploads/2017/11/ASNFigureChecklist.pdf>. For video on preparing digital images for publication, visit the Preparing Digital Images for Publication series at <https://nutrition.org/publications/preparing-digital-images-publication/>.

### Supplemental material

Supplemental material may be included with manuscript submissions. Supplemental files for upload may include required research checklists, articles published/in press elsewhere, reports or technical briefs related to manuscript submission, figure source files, questionnaires, permissions, videos, etc. All supplemental data should be clearly labeled either as “Supplemental Data for Reviewers Only,” or, each page should be labeled as “Supplementary data” if it is submitted for online publication only in *The AJCN*. Online-only figures and tables should be labeled “Supplemental Figure 1,” Supplemental Table 1,” etc. Upload Supplementary data in the format that will make it most widely accessible to readers, preferably PDF. Supplementary data files will not be edited before being posted online; therefore, please be sure that *The American Journal of Clinical Nutrition* format is used and that the files are accurate. Please also upload supplemental files for review only separately from supplemental files for online publication.

[Return to top of page](#)

### 1.9 Units and Abbreviations

Use only standard abbreviations. Consult the following sources for standard abbreviations: *Scientific Style and Format and Standard for Use of the International System of*



*Units (SI): the Modern Metric System* (American Society for Testing and Materials. IEEE/ASTM SI 10-1997. West Conshohocken, PA: ASTM, 1997) or [www.ieee.org/web/publications/PSPB/index.html](http://www.ieee.org/web/publications/PSPB/index.html). Avoid abbreviations in the title, and avoid the use of abbreviations for single words. Each abbreviation should be defined in the text at first mention. If there are 3 or more abbreviations used in the text, the title page of the manuscript should contain an alphabetized listing of all author-defined abbreviations and their definitions. The footnote should be associated with the first abbreviated term in the text. Note that group designations (for example, “CON” for “control”) should also be included in the abbreviation footnote. Standard units of measurement, chemical compound preceded by a digit, and the following standard abbreviations do not require definition: ADP, AIDS, AMP, ASN, ATP, AUC, BMI, BOLD, CDC, CFU, CoA, CTP, DHA, DMEM, DMSO, DNA, EDTA, eg, EGTA, ELISA, EPA, FAD, FAO, FMN, fMRI, GAPDH, GDP, GTP, HCl, HDL, HEPES, HIV, HOMA-IR, HPLC, ie, Ig, IL, LDL, ln, LPS, MEM, MOPS, MRI, MUFA, m/z, NAD, NADH, NADP, NADPH, NHANES, NIH, PUFA, RNA, SDS-PAGE, SFA, TNF, tris, UDP, UNICEF, USDA, UTP, UV, VLDL, vol:vol, WHO, and wt:vol. These standard abbreviations, however, should be defined at first mention in the abstract.

#### **Abbreviations for statistical terms**

- analysis of variance, ANOVA
- analysis of covariance, ANCOVA
- coefficient of correlation, sample,  $r$
- coefficient of multiple correlation,  $R$
- coefficient of variation, CV
- confidence interval, CI
- degrees of freedom, df
- hazard ratio, HR
- interquartile range, IQR
- not significant, NS
- number of observations,  $n$
- odds ratio, OR
- probability,  $P$
- risk ratio, RR

- standard deviation, SD
- standard error of the estimate, SEE
- standard error of the mean, SEM
- variance ratio, *F*

Metric units are required and the use of the International System of Units (SI units) is optional. For a comprehensive listing of SI conversion factors, consult *SI Units for Clinical Measurement* (Young DS, Huth EJ. Philadelphia: American College of Physicians, 1998), *Am J Clin Nutr* 1998;67:166–81 or *J Nutr* 1990;120:20-35. Dosage forms and dietary ingredients may be expressed in gram or mole quantities. Energy may be expressed in kilocalories or joules; the conversion factor for converting kilocalories to kilojoules is 4.184. Do not report energy in Calories with a capital C; use kcal, MJ, or kJ instead. Temperatures should be reported in degrees Celsius. Blood pressures should be reported in millimeters of mercury. Use of katal to report enzyme activity is optional.

### **Commonly used approved abbreviations**

#### *Standard units of measurement*

- ampere, A
- becquerel, Bq
- coulomb, C
- curie, Ci
- day, d
- degree Celsius, °C
- farad, F
- gram, g
- hertz, Hz
- hour, h
- joule, J
- katal, kat

- kelvin, K
- kilocalorie, kcal
- liter, L
- meter, m
- minute, min
- mole, mol
- month, mo
- ohm,  $\Omega$
- pascal, Pa
- second, s
- sievert, Sv
- volt, V
- watt, W
- week, wk
- year, y

*Acceptable standard units*

- *length*: m, mm,  $\mu\text{m}$
- *area*:  $\text{m}^2$ ,  $\text{mm}^2$ ,  $\mu\text{m}^2$
- *volume*: L, mL,  $\mu\text{L}$ , pL
- *mass*: kg, g, mg,  $\mu\text{g}$ , ng, pg
- *mass concentration*: kg/L, g/L, mg/L,  $\mu\text{g/L}$
- *substance concentration*: mol/L, mmol/L,  $\mu\text{mol/L}$ , nmol/L

*Unacceptable units*

- *length*: not acceptable: in, ft, yd,  $\text{\AA}$ ,  $\mu\mu$
- *area*: not acceptable: sq in,  $\text{in}^2$ ,  $\mu^2$
- *volume*: not acceptable: pint, gallon, cc, ccm,  $\lambda$ ,  $\mu\mu\text{L}$
- *mass*: not acceptable: oz, lb, gr, gm, gms, mgm, mgms, mgs
- *mass concentration*: not acceptable: mg %

- *substance concentration*: not acceptable: M, N

#### *Combining prefixes*

- tera- ( $10^{12}$ ), T
- giga- ( $10^9$ ), G
- mega- ( $10^6$ ), M
- kilo- ( $10^3$ ), k
- milli- ( $10^{-3}$ ), m
- micro- ( $10^{-6}$ ),  $\mu$
- nano- ( $10^{-9}$ ), n
- pico- ( $10^{-12}$ ), p
- femto- ( $10^{-15}$ ), f
- atto- ( $10^{-18}$ ), a

### **1.10 Nomenclature**

In general, the *AJCN* follows the nomenclature policies of the IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature. The vitamin nomenclature is summarized at *J Nutr* 1990;120:12-19, and the amino acid nomenclature is summarized at *J Nutr*. 1987;117:15. Authors are responsible for ensuring that their terminology conforms with these policies. For guidelines on gene and protein nomenclature, authors should consult the following websites: <http://www.informatics.jax.org/> (mouse), <http://rgd.mcw.edu/> (rat), <http://www.genenames.org/> (human and other species), and <http://au.expasy.org/> (proteins).

As recommended by the American Society for Microbiology, the spelling of bacterial names should follow the *Approved Lists of Bacterial Names (Amended) & Index of the Bacterial and Yeast Nomenclatural Changes* (V. B. D. Skerman et al. ed., ASM Press, Washington, DC, 1989) and the validation lists and notification lists published in the *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* (formerly the *International Journal of Systematic Bacteriology*). Further information on currently approved bacterial names can be found at: Bacterial Nomenclature Up-to-Date ([http://www.dsmz.de/microorganisms/main.php?contentleft\\_id=14](http://www.dsmz.de/microorganisms/main.php?contentleft_id=14)) and at List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature (<http://www.bacterio.cict.fr>). If authors must use a name that does not have standing in nomenclature, the name should be enclosed in quotation marks in the title, when appropriate, and at its first use in the abstract and the text.

Correspondingly, an appropriate statement concerning the nomenclatural status of the name should be made in the text.

### 1.11 Microbiological Culture Deposition

The Journal (*AJCN*) expects authors to deposit microbial strains used in any study to be published in publicly accessible culture collections, for example the American Type Culture Collection (ATCC) and to refer to the collections and strain numbers in the text (e.g. ATCC 53103). Since the authenticity of subcultures of culture collection specimens that are distributed by individuals cannot be ensured, authors should indicate laboratory strain designations and donor sources as well as original culture collection identification numbers. More information on the ATCC it is accessible at <http://www.lgcpromochem-atcc.com/>.

### 1.12 Correcting Proofs

Contact the Production Office with any change in e-mail address from the time the manuscript was submitted. When page proofs are available, the corresponding author will be notified via an e-mail from the typesetter that includes instructions on how to download the proofs from a specified URL address. These proofs are to be checked carefully, and any changes are to be indicated clearly according to the instructions accompanying the proof. Changes made by copyeditors for style, grammar, and readability **are not to be altered by authors** unless a scientific error has been introduced. The page proofs should be returned within the designated deadline. If changes are received after the deadline, the article will be printed as set.

### 1.13 Charges to Authors

#### Page charges

The responsible author must agree to pay page charges when the manuscript is submitted for publication. After publication of their articles, responsible authors will be billed per printed journal page (3 double-spaced manuscript pages equal  $\approx$ 1 printed journal page). Corresponding authors who are members of ASN will be billed:

- £74/\$100/€90 for first 7 pages and
- £100/\$135/€121 for each additional page

Corresponding authors who are not members of ASN will be billed:

- £103/\$140/€125 per first 7 pages and

- £121/\$165/€146 for each additional page

(Authors of reviews will be billed at \$85 or \$125 per page, depending on their membership status with ASN, regardless of the number of pages in the review.) This charge does not apply to reports of ASN meetings, official ASN statements, letters to the Editor, book reviews, or articles invited by the Editor-in-Chief. Please contact the Production Office for transfer information. Page charges can be paid using OUP's Author Services site. This will enable authors to pay online with a credit/debit card, or request an invoice by email or post.

Additional charges are assessed for color figures. Authors will be charged the subsidized rate of £294/ \$400/€356 per color figure, although this fee will be waived for corresponding authors who are ASN members, when color is deemed essential by the editor. During the manuscript submission process, all authors must indicate that color figures are included and that they agree to pay the color reproduction fee of £294/ \$400/€356 per figure.

Page charges may be waived by the Society for acceptable reasons such as the lack of funding from grant or institutional sources as verified by an institutional official. Requests for waivers will not affect review of manuscripts or delay publication. Waivers should be requested when the acceptance letter is received or when author proofs are returned. Requests for waivers must be submitted by the corresponding author and cosigned by an appropriate institutional official to verify that no institutional or grant funds are available for the payment of page charges. Waiver requests should be sent to [ajcnsubmit@nutrition.org](mailto:ajcnsubmit@nutrition.org). Please include the journal name and manuscript number.

### **Open access publication option**

Authors of accepted original research manuscripts can choose to pay an Open Access fee to allow their articles to become freely accessible on the journal website immediately upon publication. The open access charges are:

Non-member charges for CC BY:

Regular charge: £3676 / \$5000 / €4449

Reduced Rate Developing country charge\*: £1103 / \$1500 / €1335

Free Developing country charge \*: £0 / \$0 / €0

Member charges for CC BY:

Regular charge: £3309 / \$4500 / €4004

Reduced Rate Developing country charge: £1103 / \$1500 / €1335

Free Developing country charge \*: £0 / \$0 / €0

Non-member charges for CC BY-NC:

Regular charge: £2206 / \$3000 / €2669

Reduced Rate Developing country charge\*: £1103 / \$1500 / €1335

Free Developing country charge \*: £0 / \$0 / €0

\*Visit our Developing Countries page for a list of qualifying countries

Member charges for CC BY-NC:

Regular charge: £1838 / \$2500 / €2224

Reduced Rate Developing country charge: £1103 / \$1500 / €1335

Free Developing country charge \*: £0 / \$0 / €0

\*Visit our Developing Countries page for a list of qualifying countries. Members who receive a discount are American Society for Nutrition (ASN) members. Members will be required to enter their member number in order to receive the discount.

Open Access fees are charged in addition to other author charges (page charges, color reproduction charges, author alteration charges, and charges for reprint orders). For authors who elect not to pay the open access fee, articles will have a standard license and remain under access control for the first 12 months after publication. More information about Open Access licenses can be found here:

### **Page proofs**

Once a manuscript has been accepted, the corresponding author will receive an e-mail from the Production Office containing information about the article DOI, instructions on signing the license to publish, and information on when to expect page proofs. Authors are not billed for the cost of changes for correction of composition, typographic, editorial, or author errors.

### **Offprints**

The corresponding authors will receive electronic access to their paper free of charge and print offprints can be ordered through Oxford's Author Services Site.

### **Supplement fees**

For more information on supplement fees, please contact Gina Farago ([gina.farago@oup.com](mailto:gina.farago@oup.com)).

### 1.14 Tips for Authors

Manuscript submission to *The American Journal of Clinical Nutrition* (AJCN) must be made using the online system at <http://www.editorialmanager.com/ajcn>. Users are required to register when accessing the online submission system for the first time.

Manuscript Preparation:

- Papers must be double-spaced throughout.
- Number lines continuously (not per page) beginning with the abstract and ending with the Acknowledgment; do not number lines of References, tables, and figures.
- Title page must include a list of authors' names for PubMed indexing and a list of Abbreviations in your manuscript.
- The Acknowledgment section must include a conflict of interest statement and a description of the contributions of the authors.
- Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text, and list 10 authors' names before using "et al."

Language Editing Services: Authors who believe their manuscript would benefit from professional editing are encouraged to use a Language Editing Service.

If you experience problems during the submission process, contact the AJCN manuscript office by email [ajcnsubmit@nutrition.org](mailto:ajcnsubmit@nutrition.org), or by telephone (240) 428-3611. We will address your question promptly and help you finish the submission process.