

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA E OBESIDADE E O CONSUMO DE NUTRIENTES
ANTIOXIDANTES NA DIETA DE ADOLESCENTES**

JANICE LUISA LUKRAFKA

Orientadora: Prof^a. Dra. Sandra Costa Fuchs

Tese de Doutorado

**Porto Alegre
2008**

JANICE LUISA LUKRAFKA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA E OBESIDADE E O CONSUMO DE NUTRIENTES
ANTIOXIDANTES NA DIETA DE ADOLESCENTES**

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de doutora em
Ciências Médicas, apresentada à
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof^a. Dra. Sandra Costa Fuchs

Porto Alegre, 2008

JANICE LUISA LUKRAFKA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA E OBESIDADE E O CONSUMO DE NUTRIENTES
ANTIOXIDANTES NA DIETA DE ADOLESCENTES**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Ciências Médicas, apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de em Ciências Médicas.

Porto Alegre, 19 de dezembro de 2008.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado, elaborada por Janice Luisa Lukrafka, como requisito parcial para obtenção de Doutora em Ciências Médicas.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Alexandre Simões Dias (Centro Universitário Metodista IPA)

Prof. Dr. Miguel Gus (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof. PhD. Paulo José Cauduro Marostica (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof^a. PhD. Sandra Costa Fuchs (orientadora)

DEDICATÓRIA

Ao meu filho Pedro

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir concluir mais um objetivo.

Ao Alexandre, meu amor, e ao responsável pela minha mais sublime felicidade, meu filho Pedro.

Aos meus pais Hary e Alma, irmãs Lisiane e Magda, cunhados Raul e Renato e as adoradas sobrinhas Renata, Rebeca e Olívia.

A Professora Sandra Costa Fuchs, exemplo e motivo de orgulho.

Aos meus colegas de trabalho e antes de tudo, amigos.

Aos colegas do Centro de Pesquisa Cardiolab-Hipertensão (HCPA):

Flávia Ghizzoni, Lucas Fraga, Tayron Bassani, Dra. Ruth L. Henn, Nutricionista Cristina Frantz e à Professora Leila Beltrami Moreira pela colaboração fundamental durante toda a pesquisa.

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo identificar as diferenças na prevalência e nos fatores de risco para o desenvolvimento de asma em adolescentes. A associação entre asma e obesidade tem sido descrita em estudos transversais e longitudinais, tanto em indivíduos adultos quanto em crianças e adolescentes. A dieta é um dos principais fatores ambientais relacionados à atopia e ao desenvolvimento da asma. A redução no consumo de antioxidantes na dieta e o aumento no consumo de gorduras, principalmente poliinsaturadas, são os possíveis mecanismos associados à atopia e asma. Neste estudo, sobrepeso e obesidade foram fatores associados à prevalência de sintomas de asma em adolescentes de amostra representativa da população de Porto Alegre. O consumo de determinados nutrientes e antioxidantes também apresentou associação positiva com os sintomas de asma.

Palavras-chave: Asma, Obesidade, Sobrepeso, Questionário de Frequência Alimentar, Epidemiologia.

ABSTRACT

The objective of this study was to identify the differences in the prevalence and in the factors of risk for the development of asthma in adolescents. The association between asthma and obesity has been described in cross-sectional and longitudinal studies, so much in adult individuals how much in children and adolescents. The diet is one of the principal environmental factors made a list to the atopy and to the development of the asthma. The reduction in the intake consumption of antioxidant and the increase in the consumption of fats, principally polyunsaturated fatty acids, it is the possible mechanisms associated to atopia and asthma. In this study, overweight and obesity were factors associated with symptoms of asthma in adolescents of representative sample of the population of Porto Alegre. The consumption of determined nutrients and antioxidant also he presented positive association with the symptoms of asthma.

Key Words: Asthma, Obesity, Overweight, Food Frequency Questionnaire, Epidemiology.

LISTA DE TABELAS**REVISÃO DA LITERATURA**

Tabela 1. Valores preditivos dos sintomas respiratórios (nos últimos 12 meses) e hiperresponsividade brônquica para prever o diagnóstico médico de asma (n=784).....

Tabela 2. Valores preditivos de sintomas respiratórios (nos últimos 12 meses) associados com hiperresponsividade brônquica para prever o diagnóstico médico de asma (n=784).....

Tabela 3. Estudos populacionais comparando sintomas advindos de questionários e o teste de hiperresponsividade brônquica com o diagnóstico de asma definido pela avaliação clínica de um médico.....

Tabela 4. Prevalência de sintomas de asma (%) em 52.549 crianças de 13-14 anos de idade de 17 centros da América Latina.....

Tabela 5. Prevalência de sintomas de asma auto-relatados (%) e razão de chances (OR; intervalo de confiança de 95%) entre Fase 1 (I) e Fase 3 (III) do ISAAC entre crianças em idade escolar de 13-14 anos de diferentes cidades do Brasil.....

Tabela 6. Prevalência ajustada (por idade) de sobrepeso e obesidade entre adultos norte-americanos acima de 20 anos.....

Tabela 7. Prevalência de sobrepeso entre crianças e adolescentes norte-americanos de dois a 19 anos.....

Tabela 8. Idade e prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças na América Latina.....

Tabela 9. Metanálise dos estudos estimando um efeito do elevado peso na infância no desfecho de asma.....

Tabela 10. Odds ratios (OR) e intervalos de confiança (IC) da incidência de asma em adultos após um ano de seguimento em várias categorias de IMC agregados e estratificados por sexo.....

Tabela 11. Risco relativo ajustado dos casos novos de asma por percentil do IMC e estado nutricional. ϕ *Children's Health Study*, 1993-1998.....

Tabela 12. Achados de estudos epidemiológicos observacionais do consumo de nutrientes, hiperresponsividade brônquica e asma em populações livres de sintomas.....

Tabela 13. Mecanismos propostos e fontes na dieta dos nutrientes supostamente protetores de doenças pulmonares.....

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
REVISÃO DA LITERATURA	14
1. ASMA	15
1.1 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA ASMA	15
1.2 <i>INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD</i>	16
1.2.1 Metodologia do ISAAC	16
1.2.2 Critérios adotados para definição da asma	17
1.2.3 Prevalências em diferentes estudos no mundo e no Brasil	23
1.3 FATORES DE RISCO PARA ASMA	27
2. OBESIDADE	29
2.1 DEFINIÇÃO E MÉTODOS	31
2.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA E OBESIDADE	33
2.2.1 Hipóteses causais da relação asma – obesidade	38
2.2.2 Hipóteses causais da relação obesidade – asma	40
3. CONSUMO DE ANTIOXIDANTES E NUTRIENTES NA DIETA	48

3.1 EVIDÊNCIAS DO CONSUMO DE ANTIOXIDANTES E ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES	61
3.2 SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA DE ANTIOXIDANTES	62
3.3 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO CONSUMO NA DIETA	63
REFERÊNCIAS	66
ARTIGO I	80
ARTIGO II	97
ARTIGO III	114

INTRODUÇÃO

A prevalência de asma tem aumentado nos últimos anos, acometendo pessoas com diferentes idades, etnias, e residentes em áreas geográficas variadas de um mesmo país.^{1, 2} A elevação ocorreu tanto em países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos, embora seja mais marcante nos últimos. O *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC), programa que avaliou a prevalência de asma em diversos países, detectou taxas de 5 a 10% em adolescentes de 13-14 anos do México e Argentina e, 20 a 25% no Brasil, Peru e Costa Rica. Nesse último grupo, foram verificadas prevalências mais altas do que todos os países estudados no ISAAC.³

Em paralelo ao aumento na prevalência da asma há elevação crescente nas taxas de sobrepeso e obesidade em inúmeros países. Em países desenvolvidos a obesidade é considerada um problema de saúde pública e apresenta padrões de uma epidemia global.^{4, 5} Nos Estados Unidos, estudos recentes caracterizaram a associação de sobrepeso durante a adolescência como fator de risco para desenvolver doenças crônicas na vida adulta, tais como doença cardiovascular e *diabetes mellitus*.⁴

A associação entre asma e obesidade tem sido descrita em estudos transversais e longitudinais, tanto em indivíduos adultos^{6, 7, 8} quanto em crianças e adolescentes^{9, 10, 11, 12}. Características como consistência, temporalidade, associação com gênero e fenótipos intermediários têm sugerido a existência de uma relação de causa e efeito entre obesidade e asma.

A dieta é um dos principais fatores ambientais relacionados à atopia e ao desenvolvimento de asma.^{13, 14} Evidências têm mostrado que a nutrição pode influenciar a função pulmonar de adultos, pois micronutrientes antioxidantes (incluindo vitaminas A, C e E) provenientes de frutas e vegetais funcionam como agentes protetores dos danos causados pelos oxidantes no organismo.¹³ Dessa forma, esses agentes poderiam conferir proteção para o desenvolvimento de asma ou até aliviar sintomas naqueles indivíduos predispostos à atopia e ao desenvolvimento de asma.^{13, 15, 16, 14}

Estudos populacionais, realizados em indivíduos adultos, mostraram resultados benéficos entre o consumo de antioxidantes e a função pulmonar ou asma.^{13, 17, 18} O

consumo de antioxidantes, principalmente oriundo das frutas, foi inversamente correlacionado com o aparecimento de doença pulmonar crônica não-específica, assim como o consumo de vitamina C foi protetor para o aparecimento de sibilância e bronquite.¹³ Em pacientes pediátricos as informações são menos consistentes, mas há evidências provenientes de função pulmonar.^{19 - 23} Melhora na função pulmonar^{19,}^{20,} redução dos sintomas de atopia e sibilância^{22, 23} já foram encontrados em pacientes pediátricos.

Nessa revisão serão discutidos aspectos relevantes da associação entre obesidade e asma, e efeito do consumo de antioxidantes na dieta.

1. ASMA

A asma é a doença crônica mais freqüente na infância e uma das principais causas de morbidade, particularmente nos países em desenvolvimento.²⁴ É também a causa mais freqüente de hospitalizações, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento,²⁵ cujas taxas têm se elevado concomitantemente ao aumento da prevalência²⁶ e incidência²⁷ da doença.

A asma é uma condição inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por hiperresponsividade e sintomas respiratórios episódicos tais como aperto no peito, taquipnéia, sibilância e tosse. Atualmente, estima-se que em torno de 300 milhões de pessoas sejam portadoras de asma em todo mundo e antecipa-se aumento de 33%, aproximadamente 400 milhões, até 2025.^{28, 29} Adicionalmente aos problemas físicos, emocionais e sociais decorrentes da doença, que levam à redução da qualidade de vida dos pacientes e seus familiares^{30, 31} a sobrecarga econômica é consideravelmente alta.

A etiologia da asma é complexa, difere entre populações e a interação entre fatores ambientais e genéticos torna difícil a identificação etiológica completa da doença.³⁰ O diagnóstico clínico nem sempre é estabelecido com facilidade, principalmente na sua forma de apresentação mais freqüente, a forma leve. A gravidade da doença também está associada a fatores de risco ambientais e socioeconômicos e há necessidade de acompanhamento longitudinal para detectar a melhora no estado funcional.

O manejo adequado da doença depende de condições clínicas do paciente, nível de treinamento do médico e condições disponíveis no sistema de saúde.³²

1.1 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA ASMA

A prevalência da asma em crianças e adolescentes tem aumentado nos últimos anos,³³ principalmente entre adolescentes, havendo consenso que a elevação nas taxas ocorrem no mundo inteiro.³⁴ Estudos epidemiológicos caracterizando a elevação apresentam grande variabilidade entre populações, reforçando o papel de que fatores ambientais são determinantes dessa variação,^{26, 32, 35} além da diversidade genética.

Nos países ocidentais, estimativas de prevalência em torno de 5 a 10%, caracterizam asma como a doença crônica mais comum da população pediátrica.²⁴ A prevalência de asma elevada em alguns países da América do Sul²⁶ é comparável a de países desenvolvidos, como Reino Unido, Estados Unidos e Austrália.³⁶

Em contrapartida, dados a respeito da incidência da asma são pouco encontrados na literatura.³⁷ Estima-se que 40% da população geral tenha sibilância no primeiro ano de vida e 20% permaneçam até os três anos de idade.²⁷ Contudo, há dificuldade de estabelecer o diagnóstico de asma no primeiro ano de vida e a manutenção de sintomas durante a infância e juventude aumenta a probabilidade de relatar sua presença e informar corretamente a data de início. Os casos mais leves são os mais suscetíveis ao viés de lembrança. Tais fatos dificultam os dados sobre incidência e até mesmo a capacidade de prever quais crianças persistirão ou terão remissão da doença na adolescência.³⁸

A investigação padronizada de prevalência de asma foi um dos objetivos da criação do programa *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* – ISAAC, em 1995.² Este programa é um projeto internacional, envolveu grande número de participantes em diversos países, a fim de avaliar o conhecimento de fatores desencadeantes e protetores.³⁹ Entre os objetivos específicos da aplicação do protocolo ISAAC, destacam-se a investigação de prevalência e gravidade da asma e a obtenção de valores de referência para detectar alterações futuras na prevalência e gravidade da asma.³

1.2 INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD-ISAAC

1.2.1 Metodologia do ISAAC

A dificuldade na determinação de fatores de risco para asma e a falta de métodos aceitáveis e de generalização para mensurar a prevalência e a gravidade desta doença foram alguns dos motivos que justificaram a criação do programa *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC).² O programa foi desenvolvido em três fases, cada uma com métodos e objetivos específicos. A **fase I**

teve como objetivo estabelecer a metodologia e os instrumentos padronizados para avaliar a prevalência e a gravidade da asma e de doenças atópicas em crianças e adolescentes, em diferentes populações do mundo, especialmente naquelas em desenvolvimento, onde os dados eram escassos.²

Na primeira fase, as populações de interesse foram crianças em idade escolar, residentes em áreas geográficas específicas, sendo a maioria proveniente de áreas urbanas. Amostras de crianças e adolescentes com 6-7 e 13-14 anos foram selecionadas através de amostragem representativa da população. As faixas etárias escolhidas estavam de acordo com o período de maior mortalidade da asma (13-14 anos) e a idade escolar mais precoce, quando a asma e as hospitalizações são mais freqüentes (6-7 anos).^{2, 39}

As questões padronizadas para investigar sintomas e gravidade da asma foram baseadas em estudos prévios e são indicadores sensíveis e específicos de sintomas de asma. A utilização desses questionários padronizados, no Brasil, foi realizada após tradução e validação do instrumento,⁴⁰ conforme as recomendações do protocolo ISAAC. Sempre que possível, foi realizada a avaliação adicional através de um vídeo questionário, somente na faixa etária dos 13-14 anos.³

A **fase II** foi desenvolvida para avaliar a associação entre prevalência e gravidade de marcadores objetivos da asma, em diferentes países, e explorar novas hipóteses causais e fatores de risco.³⁹ Nesta fase o número de países e o tamanho amostral foram menores que na fase I, sendo o restante dos métodos semelhantes.⁴¹

A **fase III** envolveu a repetição da análise da fase I cinco a 10 anos após com o objetivo de examinar a tendência temporal de prevalência de asma e descrever a gravidade da doença em centros que não participaram da fase I.⁴²

1.2.2 Critérios adotados para definição da asma

Na prática clínica, o diagnóstico de asma depende de confirmação a partir de um conjunto de testes positivos. História clínica, achados de exame físico, testes cutâneos de alergia, medidas funcionais da obstrução (volume expiratório no primeiro segundo-VEF₁ e pico de fluxo expiratório-PFE) e hiperresponsividade brônquica,

fazem parte da investigação diagnóstica.⁴³ Desta forma, a definição de asma requer a padronização dos métodos para avaliações em grandes estudos epidemiológicos.

A busca de um método objetivo para confirmar asma tem se concentrado em testes de hiperresponsividade brônquica, que apesar de não serem específicos para o diagnóstico de asma, proporcionam uma medida objetiva e confiável de uma característica fortemente associada com asma.⁴⁴ Contudo, a hiperresponsividade brônquica demanda consumo de tempo e custos financeiros, o que dificulta sua execução em grandes estudos populacionais.⁴⁵ Definições baseadas na combinação de história de sibilância nos últimos 12 meses, e hiperresponsividade brônquica positiva, também não constituem o método ideal em virtude da relação controversa e complexa entre asma responsividade brônquica.^{46, 47}

A hiperresponsividade brônquica não é a mesma coisa que asma porém em estudos epidemiológicos populacionais tem sido assumido como um método mais objetivo que os questionários de sintomas de asma.¹ Por isso, alguns estudos afirmam que a asma deveria ser definida em estudos epidemiológicos como hiperresponsividade brônquica associada a sintomas nos últimos meses.⁴⁸

Por outro lado, um teste pode ser objetivo (não depende da subjetividade da lembrança de sintomas, por exemplo) mas não ser o padrão-ouro para o diagnóstico da doença, como é o caso da hiperresponsividade. Desta maneira, a utilização de questionários de sintomas é crucial para determinar a prevalência da asma a nível populacional.¹

Até o presente momento, a definição de asma em estudos populacionais baseia-se na aplicação de instrumentos que questionam o diagnóstico médico e a história de sibilância.⁴⁹ Geralmente esses instrumentos incluem questões sobre sintomas respiratórios tais como frequência e gravidade da sibilância, além de questões sobre diagnóstico prévio de asma.⁵⁰

A maior parte dos instrumentos baseia-se em sintomas para distinguir indivíduos asmáticos de não-asmáticos, o que apresenta vantagens em termos de custos, conveniência, e otimização na taxa de resposta em um número elevado de sujeitos. Em geral, questões como “já teve asma alguma vez”, “algum médico já disse que você tem asma” e “sibilância nos últimos 12 meses” apresentam sensibilidade e especificidade elevadas para detectar asma e por isso são questões frequentemente

utilizadas em estudos epidemiológicos.⁵¹ Um dos instrumentos mais antigos, o questionário da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD), foi criado em 1987.⁵² Os sintomas advindos da criação deste questionário foram validados contra hiperresponsividade brônquica à histamina, considerada padrão-ouro.

A sibilância foi o marcador mais sensível e com maior nível de concordância, detectada através do índice de Youden (método que permite a mensuração da validade entre duas questões),⁵³ com hiperresponsividade brônquica à histamina. Sibilância também se associou ao diagnóstico de asma em indivíduos com 60 anos ou mais, acompanhados em estudo longitudinal de base populacional.⁵⁴

Portanto, embora o diagnóstico médico não possa ser considerado um verdadeiro padrão-ouro para asma, a concordância entre os médicos parece ser adequada⁵⁵ e apresenta-se como um método apropriado para utilização em estudos populacionais.^{56, 57} Este critério tem sido utilizado na comparação com resultados de testes funcionais⁵⁸ e com questionários que avaliam um conjunto de sintomas de asma.^{52, 44}

A **Tabela 1** apresenta a sensibilidade e a especificidade comparativamente ao diagnóstico médico e a **Tabela 2** os valores preditivos para combinação dos sintomas de asma e a hiperresponsividade brônquica. Na revisão publicada em 1999, há comparações entre a sensibilidade e especificidade de diferentes questões com testes de provocação brônquica. (**Tabela 3**)

Tabela 1. Valores preditivos dos sintomas respiratórios (nos últimos 12 meses) e hiperresponsividade brônquica para predizer o diagnóstico médico de asma (n=784).*

	Prevalência (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Índice Yoden
BHR	24,9	84,6	80,5	28,2	98,3	0,65
W	29,5	93,9	76,4	26,4	99,3	0,70
WwD	15,8	81,5	90,1	42,7	98,2	0,72
WwC	18,5	76,9	86,8	34,5	97,7	0,64
ND	7,3	41,5	95,8	47,4	94,8	0,37
NCT	19,9	75,4	85,1	31,4	97,5	0,61
NC	36,1	60,0	66,1	13,8	94,8	0,26
RD	10,1	43,1	92,9	35,4	94,8	0,36
ED	27,8	75,4	76,5	22,5	97,2	0,52
CC	18,4	43,1	83,9	19,4	94,2	0,27
CP	12,9	26,2	88,3	16,8	93,0	0,15
CB	8,0	21,5	93,2	22,2	92,9	0,15
NS	44,1	83,1	59,4	15,6	97,5	0,43

* Adaptado de Sistek D e colaboradores.⁵⁹ BHR= Hiperresponsividade brônquica; VPP= Valor preditivo positivo; VPN= Valor preditivo negativo; W= Sibilância; WwD= Sibilância com dispnéia; WwC= Sibilância sem resfriado; ND= Dispneia noturna; NCT= Aperto no peito noturno; NC= Tosse noturna; RD= Dispneia no repouso; ED= Dispneia no exercício; CC= Tosse crônica; CP= Tosse com secreção; CB= Bronquite crônica; NS=Sintomas noturnos= ND e/ou NC e/ou NCT.

Tabela 2. Valores preditivos de sintomas respiratórios (nos últimos 12 meses) associados com hiperresponsividade brônquica para predizer o diagnóstico médico de asma (n=784).*

	Prevalência (%)	Sensibilidade (%)#	Especificidade (%)†	VPP (%)	VPN (%)	Índice Yoden
W e BHR	14,2	83,1	92,1	48,7	98,4	0,75
WwD e BHR	9,6	72,3	96,1	62,7	97,5	0,68
WwC e BHR	10,3	66,2	94,7	53,1	96,9	0,61
ND e BHR	4,6	38,5	98,5	69,4	94,7	0,37
NCT e BHR	10,0	66,2	95,1	55,1	96,9	0,61
NC e BHR	12,0	52,3	91,7	36,2	91,7	0,44
RD e BHR	4,6	33,9	98,1	61,1	94,3	0,32
ED e BHR	10,6	63,1	94,2	49,4	96,6	0,57
CC e BHR	7,3	36,9	95,4	42,1	94,4	0,32
CP e BHR	5,1	23,1	96,5	37,5	93,3	0,20
CB e BHR	3,7	20	97,8	44,8	93,1	0,18
NS e BHR	15,3	70,8	89,7	38,3	97,1	0,61

* Adaptado de Sistek D e colaboradores.⁵⁹

Para abreviaturas ver tabela 1.

Comparado a Tabela 1, a sensibilidade foi significativamente menor ($p < 0,05$) para todos os sintomas exceto para ND, CP e CB.

† Comparado a Tabela 1, a especificidade foi significativamente maior ($p < 0,05$) para todos os sintomas.

Tabela 3. Estudos populacionais comparando sintomas advindos de questionários e o teste de hiperresponsividade brônquica com o diagnóstico de asma definido pela avaliação clínica de um médico. *

Primeiro autor (referência)	Sintoma	Sujeitos (n)	Idade (anos)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Índice Youden (%)	VPP (%)	Prevalência Asma (%)	
Jenkins et al ⁵⁶	Solução salina	91	28 - 44	39	90	29	55	23 ^a	
	Sintomas#			80	97	76	89	23	
	Ambos			37	99	36	94	23	
	Solução salina	168	13 - 14	54	89	43	64	25 ^a	
				Sintomas+	85	81	66	61	25
				Ambos	47	94	41	74	25
De Marco et al ⁵⁵	Sintomas #	811	20 - 44	83	87	70	ND	ND	
	Sintomas # e metacolina			49	99	47	ND	ND	

* Adaptado de Pekkanen J e colaboradores.⁵⁷

Ataques de asma de asma nos últimos 12 meses; + Sibilância ou aperto no peito nos últimos 12 meses; # Sibilância, taquipnéia, ataques de asma ou medicações nos últimos 12 meses; ^a estimativas dos valores publicados. VPP: Valor preditivo positivo; ND: Não disponíveis

Estudos internacionais como o *European Community Respiratory Health Study* (ECRHS) ⁴⁸ e o ISAAC ³ utilizaram questionários padronizados para investigar sibilância e sintomas de asma em adultos e crianças, respectivamente. Sibilância ou “aperto no peito” ⁴¹ foi o sintoma mais importante utilizado para definição de asma no ISAAC, comparativamente ao diagnóstico médico prévio ⁵⁶ e a testes de hiperresponsividade brônquica, ⁶⁰ com 85% de sensibilidade e 81% de especificidade.⁵⁶

Apesar da subjetividade dos sintomas e do potencial para viés de aferição (viés de lembrança), esses instrumentos padronizados têm se mostrado adequados para detectar a prevalência de asma em crianças e adolescentes e realizar comparações entre diferentes regiões. ⁵⁷ Quando as taxas de prevalência obtidas em indivíduos adultos no estudo *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), ⁴⁸ foram comparadas com as de participantes pediátricos através do questionário o ISAAC, apesar das diferenças absolutas, houve boa concordância entre os níveis de prevalência, suportando a validade destes instrumentos nos padrões globais de prevalência de asma em crianças e adultos.¹

Asma pode manifestar-se através de diferentes sintomas, de forma isolada ou combinada. Sintomas como sibilância e dispnéia têm se mostrado preditores individuais mais acurados do que sintomas combinados no rastreamento de asma em adultos. Como pode ser visto nas **Tabelas 1 e 2**, de um modo geral, a combinação de hiperresponsividade brônquica com sibilância ou com outros sintomas reduziu a sensibilidade e elevou a especificidade, comparativamente ao diagnóstico médico prévio de asma. ⁵⁹ Em adolescentes, a combinação de sintomas ^{57, 61} ou o emprego de escores clínicos ⁶² para caracterizar a presença de asma tem sido pouco descritos.

Contudo, apesar do questionário ISAAC ter sido traduzido e padronizado em diversos idiomas dos países dos centros participantes, prevalências de sintomas de asma podem não ser diretamente comparáveis em locais nos quais doenças infecciosas apresentam sintomatologia similar. ^{3, 39, 63} O questionário ISAAC possui oito perguntas sobre sintomas de asma, mas o protocolo de análise não especifica o emprego de uma pergunta, combinações de perguntas, ou escore para representar um continuum de doença. Como não há uma pergunta ideal para caracterizar hiperresponsividade brônquica, questões com maior índice de concordância em relação ao diagnóstico médico prévio de asma, neste caso, o índice de Youden, ⁵³ podem ser as mais adequadas. Nas pesquisas de rastreamento populacional valores

mais elevados de sensibilidade devem ser alcançados antes que testes confirmatórios a nível individual sejam realizados.⁴⁴

1.2.3 Prevalências em diferentes estudos no mundo e no Brasil

A primeira fase do ISAAC, concluída em 1996, teve a participação de 463.801 adolescentes de 13-14 anos em 155 centros de 56 países participantes, que responderam ao questionário escrito padronizado. O vídeo-questionário foi completado em 99 centros de 42 países, totalizando 304.796 adolescentes.³

A prevalência entre adolescentes de 13-14 anos de resposta positiva para questão “você teve sibilância ou aperto no peito nos últimos 12 meses” apresentou ampla variação entre os países. Taxas entre 2,1 a 4,4% foram encontradas em países como Albânia, Grécia, China, Geórgia, Indonésia, Rússia e Romênia. Enquanto em outras regiões como Austrália, Nova Zelândia, Irlanda e Reino Unido, a prevalência variou entre 29,1 a 32,2%. De uma forma geral, prevalência de sibilância nos últimos 12 meses inferior a 10% foi encontrada em principalmente em países da Ásia, norte da África, oeste da Europa e do Mediterrâneo e acima de 20% na América do Norte e Latina e na Oceania.³

A questão “alguma vez na vida você teve asma?” também é importante para estabelecer a prevalência de asma. A variação também foi elevada, 1,6 a 28,2% entre os países. A correlação entre essas questões foi alta $r=0,76$ ($p<0.0001$) e em alguns países, dentre os quais o Brasil, a prevalência de “sibilância nos últimos 12 meses” foi maior (22,7%) do que ter referido “chiado alguma vez na vida”.³

No Brasil, sete centros fizeram parte da fase I do estudo ISAAC, Porto Alegre, Recife, Salvador, Uberlândia, Itabira, São Paulo e Curitiba. A prevalência geral de “asma diagnosticada por médico” foi 7,3% em meninos e 4,9% em meninas, entre crianças com 6-7 anos, e 9,8% e 10,2%, respectivamente, entre adolescentes de 13-14 anos de idade, do sexo feminino e masculino. Já a prevalência de “sibilos nos últimos 12 meses” variou entre 16,1% e 27,2% nos escolares de 6-7 anos e entre 9,6% e 27,1% nos adolescentes (13-14 anos). A gravidade da asma foi mais freqüente no grupo de adolescentes.⁶⁴ A **Tabela 4** mostra a prevalência de sintomas de asma em 17 centros da América Latina.

Na fase III do ISAAC a nova pesquisa em escolares, incluiu 304.679 adolescentes de 13-14 anos e 193.404 crianças de 6-7 anos. A comparação entre as taxas de prevalência de sintomas de sibilância nos últimos 12 meses mostrou aumento anual de 0,06% (13,3% para 13,7%) nos adolescentes e 0,13% nas crianças (11,1% para 11,6%).⁴²

Apesar da tendência geral à elevação, na Europa ocidental houve redução anual na prevalência de “já ter tido sibilância” (0.07%) em adolescentes e aumento entre crianças (0.2%). Na Oceania, Ásia, América do Norte, África e América Latina (0.32% entre escolares de 13-14 anos e 0.07% entre 6-7 anos) houve elevação na prevalência de “já ter tido sibilância”. **(Tabela 5)** Tais resultados podem ser justificados pelo número reduzido de secções ao longo de um período relativamente curto entre aferições, além do critério adotado. De qualquer forma, transparece a variabilidade entre diferentes regiões, populações e idades.⁴²

Tabela 4. Prevalência de sintomas de asma (%) em 52.549 crianças de 13-14 anos de idade de 17 centros da América Latina. *

Centro	Latitude	N	WHEZEV	WHEZ12	AWAKE12	SPEECH12	ASTHMAEV	EXWHEZ12	COUGH12
Brasil									
Recife	8.06S	3086	39.0	19.7	13.0	4.8	20.9	20.5	30.9
Salvador	12.58S	3162	44.3	27.0	9.6	5.4	12.5	27.6	29.6
São Paulo	23.32S	3007	45.4	23.3	12.0	2.7	10.0	20.5	33.0
Curitiba	25.24S	3004	40.4	18.4	9.1	4.6	8.6	19.8	30.1
Porto Alegre	30.04S	3195	47.0	24.7	15.2	5.7	21.9	29.0	39.2
Rosário	33.00S	3008	23.9	11.8	7.6	4.4	7.9	16.5	41.9
Cuernavaca	18.57N	3102	18.1	6.6	4.4	2.4	5.5	4.0	13.6
Costa Rica	9.56N	3200	37.6	23.7	15.2	10.1	18.5	24.2	31.1
David, Panama	8.26N	2885	31.3	17.6	14.6	6.7	16.9	14.6	21.7
Lima	12.03S	3158	48.6	26.0	14.1	6.9	28.0	35.9	33.6
Assunção	25.15S	2966	39.9	19.4	10.2	5.2	12.2	15.3	31.3
Santiago Sul	33.27S	3051	27.8	11.1	7.0	4.9	11.5	25.3	32.8
Santiago Central	33.30S	2944	32.3	11.7	5.3	2.0	12.4	15.0	23.1
Buenos Aires	34.40S	2996	19.5	9.9	6.2	3.1	6.6	13.8	36.2
Montevideo	34.55S	3072	31.2	19.0	9.8	5.1	15.3	18.4	28.1
Valdivia	39.48S	3231	22.8	11.5	5.0	2.2	11.9	18.0	16.2
Punta Arenas	53.09S	3482	21.9	6.8	3.9	1.3	7.3	6.3	15.5

* Adaptado de Mallo J e colaboradores²⁶

WHEZEV: já ter sibilado alguma vez; WHEZ12: sibilância nos últimos 12 meses; AWAKE12: distúrbio no sono pela sibilância, uma ou mais vezes na semana nos últimos 12 meses; SPEECH12: sibilância severa o bastante para limitar a fala nos últimos 12 meses; ASTHMAEV: já ter tido asma alguma vez; EXWHEZ12: sibilância com o exercício nos últimos 12 meses; COUGH12: tosse seca à noite nos últimos 12 meses.

Tabela 5. Prevalência de sintomas de asma auto-relatados (%) e razão de chances (OR; intervalo de confiança de 95%) entre Fase 1 (I) e Fase 3 (III) do ISAAC entre crianças em idade escolar de 13-14 anos de diferentes cidades do Brasil. *

Questão	Recife		Salvador		São Paulo		Curitiba		Porto Alegre		Total	
	I (n=3086)	III (n=2865)	I (n=3119)	III (n=3022)	I (n=3008)	III (n=3161)	I (n=3008)	III (n=3628)	I (n=3198)	III (n=3008)	I (n= 15419)	III (15684)
Já ter sibilado	39 0.95 (0.86-1.06)	37.8	44.4 1.09 (0.99-1.21)	46.6	45.4 0.97 (0.88-1.07)	44.6	40.4 1.01 (0.92-1.12)	40.7	46.9† 0.53 (0.48-0.59) ‡	36.2	43.3† 0.92 (0.88-0.96) ‡	41.2
Sibilância nos últimos 12 meses	19.7 0.96 (0.85-1.10)	19.1	27.1† 0.88 (0.78-0.99) ‡	24.6	23.3† 0.76 (0.67-0.86) ‡	18.7	18.4 1.04 (0.91-1.17)	18.9	24.7† 0.68 (0.60-0.77) ‡	18.2	22.7† 0.85 (0.80-0.89) ‡	19.9
Sibilância com perturbação do sono	13.1 1.33 (1.15-1.54) ‡	16.7†	9.6 1.37 (1.17-1.61) ‡	12.7†	12.0† 0.82 (0.70-0.97) ‡	10.1	9.1† 0.77 (0.65-0.93) ‡	7.1	15.1† 0.68 (0.58-0.78) ‡	10.7	11.8 0.94 (0.88-1.01)	11.2
Sibilância severa limitando a fala	4.8 2.25 (1.84-2.77) ‡	10.2†	5.4 1.10 (0.89-1.37)	5.9	5.7† 0.49 (0.38-0.64) ‡	2.9	4.6† 0.67 (0.52-0.86) ‡	3.1	5.7 0.83 (0.67-1.04)	4.8	5.2 1.00 (0.91-1.11)	5.2
Já ter tido asma	21.0† 0.83 (0.73-0.94) ‡	18.0	12.6 1.10 (0.95-1.28)	13.7	10.0 1.05 (0.89-1.23)	10.4	8.6 1.08 (0.91-1.28)	9.2	21.9 0.99 (0.87-1.12)	21.1	14.9 0.99 (0.93-1.05)	14.7
Sibilância ao exercício	20.6 1.15 (1.02-1.30) ‡	23.0†	27.6 1.39 (1.25-1.55) ‡	34.6†	20.5† 0.79 (0.70-0.90) ‡	17.0	19.8 0.96 (0.85-1.08)	19.1	29.0† 0.71 (0.63-0.80) ‡	22.4	23.6 0.97 (0.92-1.02)	23.0
Tosse noturna	31.0 1.32 (1.19-1.47) ‡	37.3†	29.7 1.24 (1.11-1.38) ‡	34.3†	32.0 1.01 (0.91-1.23)	33.3	30.1 1.23 (1.11-1.36) ‡	34.7†	39.1† 0.84 (0.76-0.93) ‡	35.0	32.6 1.11 (1.06-1.16) ‡	34.9†

* Adaptado de Solé D e colaboradores.³⁵
n: número de crianças em idade escolar
†: Qui-quadrado, p<0.05
‡: OR (95% IC), p<0.05

1.3 FATORES DE RISCO PARA ASMA

A asma é uma doença respiratória caracterizada por inflamação, aumento da responsividade e obstrução variável das vias aéreas.⁶⁵ Os fatores de risco para o desenvolvimento da asma são numerosos, mas história familiar é o mecanismo de maior suscetibilidade à doença. Quase 80% das crianças com dois progenitores e 40% daquelas com um progenitor asmático desenvolverão a doença. Outros fatores como genéticos, ocupacionais, ambientais e comportamentais têm sido considerados na expressão da doença nas últimas décadas.³⁷

A asma é uma condição heterogênea, onde diferentes apresentações e fatores desencadeantes podem predominar de acordo com a localização geográfica. A indução da asma é fortemente influenciada por fatores ambientais e idade dos indivíduos acometidos.^{37, 66}

A influência de fatores de risco para o desenvolvimento da asma inicia precocemente, no ambiente intra-útero, considerado crítico para a organogênese. A função respiratória pós-natal é largamente determinada pelo desenvolvimento pulmonar intra-útero e por influências ambientais durante a infância.³⁷ Exposição materna a alérgenos, tabagismo materno durante a gravidez, complicações obstétricas, parto cesareano, uso de antibióticos durante a gestação e dieta materna rica em ácidos graxos polinsaturados têm sido apontados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da asma.⁶⁷

Dentre esses fatores, tabagismo materno durante a gestação está implicado no desenvolvimento inadequado do sistema respiratório e está consistentemente associado à sibilância e asma na infância. Tanto a exposição direta, via trocas materno-fetais durante a gestação, quanto tabagismo passivo - exposição no ambiente domiciliar - aumentam duas vezes o risco da criança apresentar uma infecção respiratória, como pneumonia ou bronquiolite viral aguda.⁶⁸ Essas infecções, por sua vez, são fatores de risco para o desenvolvimento de asma.⁶⁹

Estudo de coorte acompanhando 58.841 crianças nascidas na Finlândia, durante um período de sete anos,⁷⁰ detectou que tabagismo materno aumentou o risco de asma diretamente com a quantidade de cigarros fumados. Razões de chances ajustadas mostraram riscos independentes mesmo para quem fumava menos

do que 10 cigarros por dia (OR=1,23; IC 95%= 1,07-1,42), assim como para aquelas que fumavam mais do que 10 cigarros por dia (OR=1,35; IC 95%= 1,13-1,62), comparativamente as não fumantes.

Na adolescência, o principal fator associado ao início ou exacerbação dos sintomas de asma também é o tabagismo. Fatores de menor influência são a hiperresponsividade das vias aéreas e a eosinofilia.⁷¹

O gênero também é um fator de risco para a asma, principalmente para os meninos (duas a quatro vezes mais chance de desenvolver a doença), antes da puberdade. Após esse período, as meninas alcançam igual prevalência e até com maior gravidade do que os meninos.³⁷

Na vida adulta, por outro lado, a exposição ambiental no trabalho parece ser o principal fator de risco para incidência de asma. Exposições a ambientes com baixa qualidade do ar, úmidos e ricos em alérgenos parecem ser irritantes que induzem asma e causam sensibilização mediada por células T ou por elevadas concentrações de IgE.⁷²

Os fatores ambientais, por sua vez, têm apresentado mudanças significativas nas últimas décadas e são fortemente apontados como responsáveis pelo aumento da prevalência de asma nos países desenvolvidos.^{73, 74} Entre os fatores implicados no aumento da prevalência da asma, mudanças de estilo de vida e poluição ambiental parecem estar associados.⁷⁵ Essa hipótese parece ser confirmada por achados que mostram que crianças cujos pais migraram de países em desenvolvimento para países desenvolvidos apresentaram aumento no risco de asma.^{76, 77}

Aproximadamente 80 a 90% dos asmáticos⁷⁸ apresentam sensibilidade a pelo menos um alérgeno comum. Os alérgenos do ambiente domiciliar são os mais importantes porque a exposição é precoce e prolongada.⁷⁴ A exposição a alérgenos influencia o desenvolvimento de um fenótipo de atopia. Além disso, crianças sensibilizadas mais precocemente possuem um risco maior de ter asma e de ter sintomas clinicamente importantes do que aquelas sensibilizadas tardiamente.⁷⁴

Por outro lado, nos países em desenvolvimento, a exposição precoce de crianças a processos infecciosos e seu potencial benefício como sensibilizador do sistema imunológico e protetor para o desenvolvimento da asma (“hipótese da

higiene”), têm sido refutados. ²⁵ Altas taxas de prevalência têm sido encontrados em países em desenvolvimento onde as condições de higiene são precárias. ²⁶

Além das exposições mencionadas anteriormente, destaca-se a obesidade como um fator de risco, em crianças, como um forte preditor para persistência de asma até a adolescência. ⁷⁹

2. OBESIDADE

Estimativas recentes apontam que aproximadamente 10% das crianças em idade escolar em todo mundo têm excesso de peso, e entre estas, um quarto são obesas. Este aumento relevante é principalmente observado nos países economicamente desenvolvidos, mas tem sido cada vez mais encontrado em todas as partes do mundo. ⁸⁰

Nos Estados Unidos, em adultos, houve um aumento em torno de 10% de 1988-1994 a 2003-2004. A prevalência de adultos obesos (IMC \geq 30,0) também aumentou de 23% para 32% ^{81 - 83} e, atualmente, cerca de 66,3% dos americanos apresentam excesso de peso. **(Tabela 6)**

Tabela 6. Prevalência ajustada (por idade) de sobrepeso e obesidade entre adultos norte-americanos acima de 20 anos. *

	<i>NHANES III</i> (1988-94) (n=16.679)	<i>NHANES</i> (1999-2000) (n=4.117)	<i>NHANES</i> (2001-02) (n=4.413)	<i>NHANES</i> (2003-04) (n=4.431)
Sobrepeso ou Obesidade (IMC \geq 25.0)	56.0	64.5	65.7	66.3
Obesidade (IMC \geq 30.0)	22.9	30.5	30.6	32.2

* Adaptado de Ogden CL e colaboradores. ⁸³

Em crianças e adolescentes também foram observadas elevações nas taxas de incidência e prevalência para obesidade, principalmente nos países da América. ⁸⁴ A prevalência de sobrepeso em crianças e adolescentes quase dobrou entre 1976 e

1994⁸⁵ e a prevalência de obesidade em crianças norte-americanas aumentou 100% entre 1980 e 1994.⁸⁶ Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* mostraram aumento crescente na prevalência de obesidade entre crianças de 6 a 11 anos de 6,5% (entre os anos de 1976 e 1980) para 18,8% (entre os anos de 2003 e 2004) e, respectivamente para as crianças e adolescentes de 12 a 19 anos, de 5% para 17,4%.⁸³ Na **Tabela 7** estão descritas as prevalências de sobrepeso para crianças e adolescentes da população norte-americana.

Tabela 7. Prevalência de sobrepeso entre crianças e adolescentes norte-americanos de dois a 19 anos.*

IDADE	NHANES (1971-74)	NHANES (1976-80)	NHANES (1988-94)	NHANES (1999-2000)	NHANES (2001-02)	NHANES (2003-04)
2 – 5 anos	5	5	7.2	10.3	10.6	13.9
6 – 11 anos	4	6.5	11.3	15.1	16.3	18.8
12 – 19 anos	6.1	5	10.5	14.8	16.7	17.4

* Adaptado de Ogden CL e colaboradores.⁸³

A prevalência de obesidade parece ser mais elevada em algumas partes do mundo. No Brasil, há um adicional de 0,5% de toda população de crianças que adquire sobrepeso a cada ano. Em países como Canadá, Austrália e partes da Europa, essa taxa adicional pode ser de 1% a cada ano.⁸⁰

Dados de duas amostras representativas da população brasileira de crianças e adolescentes de seis a 18 anos, nos anos de 1974-1975 (n=56.295) e 1996-1997 (n=4.875),⁸⁷ mostraram que a prevalência de sobrepeso e obesidade (utilizando os pontos de corte do *International Obesity Task Force-IOTF*)⁸⁸ aumentou nestes períodos de 4,1 para 13,9%, respectivamente.

Análise da tendência temporal de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de seis a 18 anos de idade foi realizada em dois períodos, a partir de amostras representativas da população do Brasil (1975 e 1997), Rússia (1992 e 1998), China (1991 e 1997) e Estados Unidos (1971 e 1974).⁸⁷ Utilizando o padrão internacional para definição (IOTF),⁸⁸ e comparação, observou-se que a prevalência

de obesidade aumentou em três dos quatro países entre os períodos de estudo. No Brasil a prevalência elevou-se de 4,1 para 13,9%, nos Estados Unidos de 15,4 para 25,6% e na China de 6,4 para 7,7%. Somente a Rússia mostrou redução na prevalência de sobrepeso de 19,9 para 9,9%. No Brasil, a prevalência foi maior nas zonas urbanas que na zona rural.

Estudo recente advindo da coorte de recém-nascidos de Pelotas no Rio Grande do Sul, utilizando os mesmos pontos de corte em 4.452 adolescentes entre os anos de 2004 e 2005, encontrou prevalência de 21,6% para o sobrepeso e 5% para obesidade.⁸⁹

A obesidade é associada com aumento no risco de doenças crônicas, sintomas secundários e prejuízo na qualidade de vida.⁸⁴ Na infância a obesidade é um fator de risco para diabetes mellitus tipo II, hiperinsulinemia, hipertensão arterial sistêmica, síndrome da apnéia do sono, depressão e exclusão social na vida adulta, mas há repercussões imediatas e na fase de adultos jovens.⁸⁰ Atualmente, a obesidade acarreta impacto psicológico marcante sobre a qualidade de vida, risco similar àquele observado em crianças com neoplasias.⁹⁰

Nos países desenvolvidos as crianças provenientes de famílias com baixa renda são particularmente vulneráveis à obesidade e sobrepeso devido ao padrão de dieta e sua associação à atividade física insuficiente.⁹¹ Nos países em desenvolvimento, por sua vez, obesidade está associada a maior nível socioeconômico. Entretanto, tendências atuais apontam que a epidemia de obesidade parece estar apresentando trajetórias diferentes em países de alta, média e baixa renda. Na análise de tendência da prevalência em crianças (6 a 17,9 anos) e adultos (maiores de 18 anos) residentes em países de alta, média (dentre eles o Brasil) e baixa renda, o sobrepeso apresentou uma aceleração anual entre as crianças e desaceleração entre os adultos.⁹²

2.1 DEFINIÇÃO E MÉTODOS

A definição de obesidade é fundamental para que a prevalência possa ser comparada a longo prazo e em diferentes populações. O emprego de diferentes pontos de corte para obesidade em crianças e adolescentes e a utilização de peso e

altura informados dificultavam comparações de prevalência e incidência.⁹³ A necessidade de padronização de critérios portanto, ultrapassa a possibilidade de comparar taxas e permite estabelecer metas para o manejo clínico da obesidade.⁸⁷

O índice de massa corporal (IMC) tem sido utilizado para estimar a prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes. A simplicidade do método é uma das vantagens que possibilita o levantamento de informações em uma grande quantidade de sujeitos.⁹⁴ A medida independente de altura e de peso torna o IMC um método indireto, mas robusto da gordura corporal para indivíduos acima de 18 anos de idade. Entretanto, o IMC varia consideravelmente de acordo com a idade da criança e o sexo, o que justifica sua utilização após ajuste para diferentes idades e gêneros.⁸⁸

Desde a última década não era possível identificar um ponto de corte baseado no IMC que fosse de referência em crianças e adolescentes para definição de sobrepeso. A criação de uma referência intermediária foi inicialmente desenvolvida por *World Health Organization e National Center for Health Statistics (WHO-NCHS)* utilizando dados do NHANES. Sobrepeso foi definido pelo IMC igual ou superior ao percentil 85 e menor do que o percentil 95 e obesidade pelo IMC igual ou superior ao percentil 95, separadamente para meninos e meninas.^{94, 95} Entretanto, as definições dos percentis 85 e 95 do IMC para sobrepeso e obesidade utilizavam como referência apenas a população americana.⁹⁵

Também foi recomendada a utilização de um escore-z para peso e altura para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, calculado através do software Epi-Info. Crianças com dois desvios-padrões abaixo da média para peso e altura são consideradas como “abaixo do peso” e acima de dois desvios-padrões como “sobrepeso”.⁹⁶

Recentemente, o *Childhood Obesity Working Group organizado pela International Obesity Task Force (IOTF)* desenvolveu uma nova referência internacional para definir sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes, através de pontos de corte do IMC específicos para idade e sexo.⁸⁸ A criação deste referencial internacional trouxe vantagens na avaliação de sobrepeso e obesidade.

O método desenvolvido foi incorporado pela organização *International Obesity Task Force (IOTF)* para a definição de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes a partir de dados representativos de seis países, incluindo Brasil, Grã-

Bretanha, Cingapura, Hong Kong, Holanda e Estados Unidos. Cada base de dados tinha mais de 10.000 sujeitos, com idades entre dois e 18 anos. Pontos de corte amplamente utilizado em adultos, através do IMC, para definir sobrepeso (IMC acima de 25Kg/m^2) e obesidade (IMC acima de 30Kg/m^2) e relacionados com risco à saúde, foram utilizados nesta população pediátrica. Foram desenvolvidos pontos de corte através de curvas específicas para idade (dois a 18 anos) e sexo de acordo com percentis associados aos marcadores de sobrepeso e obesidade do IMC em adultos.⁸⁸ Apesar de ser atualmente o melhor e mais aceito método de definição em crianças, algumas limitações como quais são as conseqüências para crianças com valores maiores que estes pontos de corte e ainda quais as implicações das diferenças étnicas, não foram consideradas neste referencial.⁸⁷

2.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA E OBESIDADE

Embora a asma tenha determinantes genéticos, estes, isoladamente, não podem justificar o rápido aumento das taxas de prevalência da doença. Influências ambientais têm sido relacionadas com estas tendências temporais nas taxas de asma e com isso, as conseqüentes mudanças “genéticas-ambientais” podem ser as responsáveis pelo aumento da suscetibilidade dos indivíduos.^{86, 97}

De forma semelhante, alterações significativas no número de crianças obesas em populações onde os demais fatores de risco permanecem inalterados indicam que fatores genéticos não são o principal mecanismo envolvido. Em crianças que têm predisposição genética para sobrepeso, o ambiente parece exercer papel marcante na expressão dos genes. Estes fatores ambientais que potencializam a obesidade independentemente dos fatores genéticos foram denominados “fatores obesogênicos”.⁸⁰

Coincidentemente, o aumento da prevalência de asma ocorreu com a mudança no padrão alimentar nas populações industrializadas, caracterizadas pela diminuição do consumo de frutas, vegetais verdes, carne, leite e peixes. A consistência desta relação, a associação temporal, a relação com gênero e com fenótipos intermediários têm sugerido uma relação de causa e efeito entre a asma e a obesidade. Desta forma, apesar dos fatores de risco para asma serem multifatoriais,⁹ a obesidade é um dos

mais relevantes fatores na adolescência e vida adulta. A obesidade afeta negativamente o sistema respiratório e está diretamente associada com o aumento de doenças crônicas, piora na qualidade de vida e aumento nas taxas de morbidade e mortalidade.⁹⁸

A prevalência de sobrepeso e obesidade também tem aumentado em pacientes pediátricos (**Tabela 8**), de forma semelhante aos indivíduos adultos.^{4, 10, 11, 99} Entretanto, estudos longitudinais recentes sobre o efeito do elevado peso ao nascimento e o ganho de peso durante a infância e o desenvolvimento de asma ainda não tem apresentado resultados consistentes, principalmente pela falta de poder em avaliar a associação entre o elevado peso corporal e o risco futuro de ter asma.¹⁰² A **Tabela 9** mostra o efeito estimado do ganho de peso na infância e o risco de desenvolver asma.

A elevação nas prevalências de asma e excesso de peso^{103, 104} vem ocorrendo em paralelo e sua associação tem sido investigada em estudos transversais e longitudinais, tanto em indivíduos adultos^{6, 7, 8, 105} quanto em crianças^{5, 10, 11} e adolescentes.^{12, 106} (**Tabela 10**)

Tabela 8. Idade e prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças na América Latina.*

País (ano)	Idade (meses) Variação	Tamanho da amostra	Idade (meses) Média ± dp	Sobrepeso† (%)	Obesidade‡ (%)
Bolívia (1994)	12-35	1866	23.3 (6.8)	13.1	2.1
Brasil (1996)	12-59	3165	35.4 (13.6)	14.7	4.1
Colômbia (1995)	12-59	3600	34.8 (13.6)	12.2	1.8
México (1987)	12-59	5286	35.3 (14.8)	14.5	3.9
Paraguai (1990)	12-59	2824	35.0 (13.4)	17.1	2.7
Peru (1996)	12-59	11796	35.5 (13.3)	23.9	4.7

* Adaptado de Martorell R e colaboradores. {Martorell, 1998 #206}

† Sobrepeso: Definido como > 1 desvio padrão acima da referência média de peso para altura

‡ Sobrepeso: Definido como > 2 desvios padrões acima da referência média de peso para altura

Tabela 9. Metanálise dos estudos estimando um efeito do elevado peso na infância no desfecho de asma. *

	Estimativa sumário	(IC 95%)	Valor p
Schwartz (1990)	0.92	(0.62 – 1.37)	0.682
Fergusson (1997)	0.91	(0.66 – 1.27)	0.577
Leadbitter (1999)	0.92	(0.68 – 1.26)	0.600
Gregory (1999)	0.941	(0.70 – 1.27)	0.692
Rasanen (2000)	1.128	(0.87 – 1.46)	0.358
Chinn (2001)	1.158	(0.87 – 1.46)	0.188
Castro-Rodriguez (2001)	1.242	(0.93 – 1.44)	0.043
Yuan (2002)	1.304	(1.01 – 1.53)	0.005
Xu (2002)	1.295	(1.10 – 1.53)	0.002
Gilliland (2003)	1.347	(1.17 – 1.55)	0.000
Bolte (2004)	1.349	(1.17 – 1.55)	0.000
Sin (2004)	1.227	(1.13 – 1.34)	0.000

* Adaptado de Flaherman V e colaboradores. {Flaherman, 2006 #147}

Tabela 10. Odds ratios (OR) e intervalos de confiança (IC) da incidência de asma em adultos após um ano de seguimento em várias categorias de IMC agregados e estratificados por sexo. *

Comparação	Total		Homens		Mulheres	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Sobrepeso x IMC normal	1.38 (1.17 - 1.62)	< 0.001	1.44 (1.01 - 2.04)	0.042	1.42 (1.18 - 1.72)	< 0.001
Obesidade x IMC normal	1.92 (1.43 - 2.59)	< 0.001	1.63 (0.92 - 2.89)	0.094	2.30 (1.88 - 2.82)	< 0.001
Sobrepeso e obesidade x IMC normal	1.51 (1.27 - 1.80)	< 0.001	1.46 (1.05 - 2.02)	0.025	1.68 (1.45 - 1.94)	< 0.001
Obesidade x Sobrepeso	1.49 (1.20 - 1.85)	< 0.001	1.17 (0.66 - 2.07)	0.590	1.58 (1.25 - 1.99)	< 0.001

* Adaptado de Gilliland FD e colaboradores. {Beuther, 2007 #36}

Definição das abreviaturas: IMC= índice de massa corporal; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança

Dentre as hipóteses que explicam essa associação estão a idade e o sexo. A idade pode ser um importante modificador entre asma e obesidade principalmente pelas diferenças anatômicas no calibre das vias aéreas durante o desenvolvimento pulmonar e as mudanças hormonais que ocorrem durante a adolescência. Baixa idade gestacional também tem sido consistentemente associada com o desenvolvimento de sibilância independentemente de outros fatores de risco.¹⁰⁷ O sexo possui um efeito associado entre obesidade e asma ainda questionável, pois não necessariamente as alterações na prevalência de asma sejam completamente explicadas pelo IMC. De toda forma, sibilância e sintomas de asma são mais prevalentes no sexo masculino durante a pré-adolescência e no feminino durante a adolescência e início da vida adulta.¹⁰⁸

Muitos outros fatores são fortemente implicados na causa de asma e sibilância tais como as alterações mecânicas das vias aéreas, influências hormonais ou nas respostas imunes e ainda os fatores nutricionais.¹⁰⁸

Alterações das vias aéreas e das propriedades mecânicas do sistema respiratório como redução da capacidade residual funcional (CRF) e do volume de reserva expiratório (VRE), tornam o padrão respiratório de indivíduos obesos mais rápido e superficial, além de muito próximo do volume de fechamento pulmonar.¹⁰⁹ A obesidade também causa redução no calibre das vias aéreas periféricas que pode levar a um aumento na hiperresponsividade brônquica pela alteração persistente da contração do músculo liso.¹¹⁰ Adicionalmente, a adiposidade tecidual excessiva pode resultar em obstrução mecânica extratorácica.¹⁰⁸

Alterações nas respostas do sistema imunológico têm sido encontradas em estudos em modelos animais e indicam que elevações na interleucina-6 podem contribuir para regulação de um estado inflamatório das vias aéreas independente de mecanismos alérgicos. A interleucina-6 aumenta a produção de prostaglandinas, estimulando o sistema humoral e induzindo a produção de citocinas que podem levar a hiperresponsividade brônquica.¹⁰⁸

Influências hormonais tais como o excesso de leptina, hormônio produzido pelos adipócitos que possui efeito inflamatório pela liberação de interleucina-6, também pode contribuir para as hipóteses que explicam a relação entre asma e obesidade.¹¹¹ Hormônios sexuais femininos também estão mais associados à

obesidade, visto que em estudos em modelos animais foram encontrados efeitos do estrógeno sobre a responsividade das vias aéreas.¹¹²

Outra hipótese aceita para asma-obesidade são as mudanças nutricionais nos padrões da dieta, principalmente em países industrializados. Dentre os fatores na dieta, o consumo de gorduras (determinados tipos de ácidos graxos) possuem um potencial fator de risco para asma.¹⁰⁸ Esta hipótese do aumento da prevalência de asma em países desenvolvidos e sua associação com a dieta foi desenvolvida inicialmente em 1987 por Burney,¹¹³ e corroborada em 1994 por Seaton e colaboradores.¹¹⁴

As mudanças na suscetibilidade da população ocorreram principalmente pelas alterações nos padrões de dieta como a redução no consumo de vegetais e de alimentos antioxidantes. Estes fatores poderiam estar associados ao desenvolvimento da asma e outras doenças atópicas por causar aumento na suscetibilidade das vias aéreas à inflamação e outros danos oxidativos.⁸⁶

Embora estudos transversais tenham evidenciado esta associação entre asma e obesidade com o risco para desenvolver asma em obesos variando de 1,0 até 3,0, a força destes estudos, o número de indivíduos incluídos, os pontos de corte e até mesmo o número de fatores de confusão controlados, podem ser extremamente diferentes e não conclusivos de forma definitiva para esta relação.¹¹⁵ Alguns destes estudos, por exemplo, encontraram associação entre incidência de asma e sibilância com obesidade, sem confirmar a direção de causa-efeito desta possível associação.⁹

¹¹⁶, ¹⁰⁵

A associação entre obesidade e prevalência e gravidade da asma em crianças e adolescentes foi avaliada em estudo transversal, de base populacional, na cidade de Santa Maria-RS, incluindo 4.010 escolares, de 13-14 anos de idade.¹¹⁷ Os escolares responderam ao módulo de asma do questionário ISAAC para determinar a prevalência de asma (“sibilância nos últimos 12 meses”) e sintomas relacionados e para sua gravidade (pelo menos duas respostas afirmativas a: ter quatro ou mais crises de sibilância nos últimos 12 meses, ou distúrbio da fala, sono ou durante o exercício). O estado nutricional foi definido de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde nas quais IMC abaixo do quinto percentil foram classificados como desnutridos, eutróficos com IMC igual ou acima do quinto e abaixo

do 85º percentil, sobrepeso com IMC igual ou acima do 85º e abaixo do 95º percentis e obesidade com IMC igual ou acima do percentil 95º.

Na análise de todos adolescentes houve relação positiva e significativa entre o aumento do IMC menor com a prevalência de “sibilância alguma vez na vida” ($p=0,036$) e “sibilância e exercício” ($p=0,008$) em comparação com o IMC acima do percentil 95º (obesos). Por outro lado, não foram encontradas associações significativas entre a gravidade da asma e o IMC.

2.2.1 Hipóteses causais da relação asma – obesidade

Mudanças no estilo de vida que acompanham o aumento da prevalência de asma, especialmente pela alteração no padrão alimentar e redução nos níveis de atividade física, são fatores que conhecidamente levam à obesidade.⁸⁶ Desta forma, o aumento dos casos de asma e atopia tem sido hipotetizados como o resultado de um aumento da suscetibilidade populacional.⁹⁷

O sobrepeso e a obesidade são um grande problema de saúde pública visível nas últimas três décadas tanto na população adulta como na pediátrica. A compreensão dos mecanismos de base para asma e obesidade é importante tanto pela alta prevalência de asma e obesidade em crianças como pelo fato da obesidade ser um forte preditor para persistência da asma até a adolescência.^{37, 79}

Estudos sugerem que crianças e adultos com asma têm peso acima do normal quando comparados a indivíduos controle.^{12, 118} Baixos níveis de atividade física de pacientes asmáticos, principalmente aqueles com sintomas após o exercício, podem ser um dos mecanismos para justificar o sobrepeso e a obesidade.¹⁰⁶

O ganho de peso também pode ser explicado pelos efeitos adversos dos corticosteróides no tratamento medicamentoso de pacientes. Entretanto, no estudo de Hedberg e colaboradores, não foi encontrada forte associação para sugerir que a asma tratada farmacologicamente possa contribuir de forma importante no desenvolvimento da obesidade. Por outro lado, a obesidade foi um fator de risco independente para asma neste estudo com 17.912 indivíduos de 16 a 60 anos de idade.¹¹⁹

Devereux e Seaton conduziram uma revisão relacionando as investigações existentes sobre a mudança no padrão alimentar (redução do consumo de óleo de peixe, frutas, vegetais e aumento no consumo de óleos poliinsaturados) e sua possível contribuição no aumento da prevalência de asma e doença atópicas. Na maioria dos estudos epidemiológicos foram encontradas associações entre baixo consumo de antioxidantes na dieta e elevado consumo de lipídios na prevalência de asma.

Análise global da prevalência de sibilância, eczema e rinite alérgica e sua relação com a dieta foi realizada no estudo de Ellwood e colaboradores. As análises foram baseadas nos dados do projeto ISAAC de 53 países que fizeram parte da fase I e no consumo da dieta avaliado através do *Food and Agriculture Organization of United Nations* (1995). Foram analisados os sintomas de sibilância, rinite e alérgica e eczema tópico e sua associação com o consumo alimentar *per capita*, ajustado para o produto interno bruto da nação envolvida. Entre os adolescentes de 13-14 anos houve uma relação consistente e negativa entre o consumo elevado *per capita* de calorias advindas de grãos, cereais, amido, vegetais e nutrientes de vegetais e os sintomas de sibilância e alergia.

A determinação da relação causal entre asma, obesidade e diminuição nos níveis de atividade física é fundamental, mas ainda não esclarecida.⁸⁶ Como por exemplo, sintomas clínicos apresentados por crianças asmáticas tais como a dispnéia e a taquipnéia levam à redução no nível de atividades físicas e conseqüentemente à obesidade ou a redução da atividade física leva ao desenvolvimento da asma através de mecanismos moleculares ou mecânicos independentes da obesidade? Ou ainda, a obesidade precede a asma e cria um ambiente inflamatório que estimula o desenvolvimento da asma?

A maioria dos estudos desenvolvidos para sobre asma e obesidade são do tipo transversais e desta forma não podem explicar a causalidade temporal. Além disso, a maioria possui falhas metodológicas importantes como à falta de controle de fatores de confusão, especialmente a dieta, a determinação dos níveis de atividade física e os diferentes métodos de definição para asma e sua gravidade.¹⁰ Adicionalmente, alguns estudos não encontraram associação significativa entre a obesidade e asma¹¹ ou ainda encontraram aumento na tendência mas que não foi suficiente para explicar o aumento na asma.⁴

Entretanto, a asma pode ser um fator de risco para obesidade devido ao estilo de vida sedentário dos indivíduos asmáticos e também, nas crianças, pelo receio dos pais em permitir que a criança asmática realize práticas físicas.¹²⁰ Normalmente, crianças asmáticas adotam um estilo de vida com baixos níveis de atividade física para evitar sintomas respiratórios indesejados e com isso iniciam um ciclo vicioso de redução nas atividades, piora na doença e aumento dos sintomas. Adicionalmente, o sedentarismo também pode contribuir para o estreitamento das vias aéreas e dessa forma causar episódios asmáticos pela redução no estiramento do músculo liso.¹²

Assim como em adultos, a associação entre asma e obesidade é maior entre os pacientes pediátricos do sexo feminino.¹¹ Estudo realizado por Figueroa-Muñoz e colaboradores¹² utilizando a coorte do *National Study of Health and Growth*, conduzido na Inglaterra e Escócia, em crianças escolares de quatro a 11 anos de idade, entre 1972 e 1994, avaliou a consistência da associação entre obesidade e asma através de dois indicadores: IMC e soma das pregas cutâneas. Foram avaliadas 14.908 crianças, divididas em duas amostras representativas, de crianças brancas e de crianças da periferia da Inglaterra. “Asma” e “ataques de asma” obtiveram associação positiva e significativa com o IMC após ajuste para as co-variáveis, tanto para os meninos como para as meninas, sendo a razão de chances e o intervalo de confiança respectivamente, OR=1,26 (IC 95% 1,05 - 1,52) e OR=1,37 (IC 95% 1,08 - 1,74). Entretanto, na amostra da periferia da Inglaterra houve correlação significativa entre o IMC e a soma das pregas cutâneas e “asma”, “ataques de asma” e “sibilância persistente” apenas entre as meninas.

Estudos de caso-controle em crianças e adolescentes também encontraram associações entre asma e obesidade, porém sem diferenças entre o sexo feminino e masculino.¹²¹⁻¹²³ Brenner e colaboradores realizaram um estudo em 265 adolescentes (12 a 21 anos de idade) e 482 não asmáticos. A prevalência de obesidade foi de 20% entre os asmáticos e 17% entre os não asmáticos. Além disso, a prevalência do sobrepeso foi similar entre os dois grupos (16% nos asmáticos e 15% nos não asmáticos), inclusive entre meninas e meninos.¹⁰⁰

2.2.2 Hipóteses causais da relação obesidade – asma

Estudos longitudinais têm demonstrado que a causalidade reversa entre a associação asma-obesidade não pode ser excluída e a obesidade antecede a asma e

o risco relativo da incidência de asma aumenta diretamente com a elevação dos níveis de obesidade.^{106, 124, 125} Evidências apontam ainda que aumentos no peso corporal (sobrepeso ou obesidade) são os responsáveis pelos elevados índices de asma.^{5, 11,}
¹⁰⁶ A **Tabela 11** mostra o risco de novos casos de asma de acordo com o IMC e o estado nutricional de 3.792 crianças participantes da coorte *Children's Health Study*, na Califórnia –EUA.¹²⁶

Em indivíduos adultos a associação entre obesidade como fator de risco para asma tem encontrado resultados bastante consistentes. A magnitude da associação entre asma e obesidade nos indivíduos adultos possui um risco relativo de 1,5 a 3 indicando um risco no mínimo 50% maior de desenvolver asma.¹²⁷ Nystad e colaboradores conduziram um estudo longitudinal em 135.000 adultos de 14 a 60 anos na Noruega.¹²⁸ Estes adultos faziam partes de coortes com seguimento em torno de 21 anos, de 1963 a 2002, com o objetivo de estimar a associação entre asma e o índice de massa corporal. O risco relativo para desenvolver asma, ajustada para tabagismo, escolaridade e atividade física, foi estimado de acordo com os valores do IMC em homens e mulheres. Indivíduos com sobrepeso do sexo masculino e feminino apresentaram, respectivamente, um risco relativo de 1,27 (IC 95%= 1,13-1,43) e 1,30 (IC 95% 1,17-1,45) e naqueles com obesidade o risco foi 1,78 (IC 95%= 1,35-2,34) e 1,99 (IC 95%= 1,67-2,37). Após o ajuste para as demais variáveis como tabagismo e escolaridade, permaneceram com maior registro de asma aqueles indivíduos classificados como tendo sobrepeso ou obesidade.

Tabela 11. Risco relativo ajustado dos casos novos de asma por percentil do IMC e estado nutricional. ϕ *Children's Health Study*, 1993-1998. *

Fator e percentil	Todas as crianças (n=3.792)		Meninas (n=1.993)		Meninos (n=1.799)		Valor p para as diferenças entre os sexos no RR \dagger
	RR \ddagger	IC 95%	RR \ddagger	IC 95%	RR \ddagger	IC 95%	
IMC \S							
≤ 25	1.00	0.71-1.76	1.0		1.00		0.55
25.1 – 50	1.12	0.62-1.54	1.08	0.59-1.95	1.28	0.63-2.63	
50.1 – 75	0.98	0.62-1.83	0.99	0.56-1.77	1.05	0.49-2.28	
75.1 – 85	1.06	0.92-2.31	1.08	0.54-2.17	1.02	0.42-2.49	
85.1 – 95	1.45	1.07-2.94	1.33	0.71-2.51	1.87	0.93-3.78	
> 95	1.78		1.20	0.57-2.54	2.87	1.39-5.92	
Estado nutricional\parallel							
Sobrepeso							0.09
≤ 85	1.00		1.00		1.00		
> 85	1.52	1.14-2.03	1.25	0.83-1.88	2.06	1.33-2.18	
Obesidade							0.09
≤ 95	1.00		1.00		1.00		
> 95	1.60	1.08-2.36	1.10	0.60-2.05	2.29	1.35-3.88	

* Adaptado de Gilliland FD e colaboradores. {Gilliland, 2003 #205}

ϕ Risco relativo e intervalos de confiança (95%) para os percentis de IMC por um ano, calculado do modelo de risco proporcionais de Cox usando riscos estratificados da linha de base para idade em meninos e meninas e riscos estratificados na linha de base para idade e sexo para todos os sujeitos. \dagger RR: Risco relativo; IC: Intervalo de confiança

Estudo de coorte prospectiva em mulheres enfermeiras registradas na *Nurses' Health Study II* – Estados Unidos, com idades entre 26 e 46 anos, foram acompanhadas de 1991 a 1995.¹⁰⁶ As 85.911 participantes responderam a questionários sobre idade, raça, peso e altura, peso aos 18 anos, tabagismo, atividade física, consumo na dieta, fatores de risco e história médica. Cálculo do IMC e medida das circunferências de quadril e cintura foram realizados na linha de base e nas avaliações de seguimento dos anos seguintes. O diagnóstico de asma também foi realizado através de questionários aplicados durante o seguimento, com o diagnóstico sendo aceito quando dado pelo médico nos dois anos prévios ao início da coorte. O IMC foi um preditor forte e independente associado com o risco de desenvolver asma na vida adulta. Em obesas com $IMC \geq 30$, o risco relativo ajustado (idade, raça, região dos EUA, atividade física, tabagismo, consumo total de energia, histerectomia prévia, peso ao nascimento e duração do aleitamento materno) para desenvolver asma foi de 2,7 (IC 95%= 2,3-3,1), 3,0 (IC 95%= 2,5-3,6) e 3,8 (IC 95%= 2,9-5,0), respectivamente, para os três diferentes critérios de definição para asma estipulados *a priori* no estudo.¹⁰⁶

Schachter e colaboradores¹⁰³ analisaram em um estudo transversal de base populacional, 1.971 indivíduos australianos adultos (idades entre 17 e 73 anos) da raça branca. O objetivo da análise foi determinar se a obesidade, medida através do IMC ($\geq 30\text{Kg/m}^2$) estava associada primariamente com uma elevação na prevalência de sibilância e diagnóstico de asma e secundariamente com a redução na função pulmonar e aumento na prevalência de atopia ou hiperresponsividade à histamina. Análise multivariada ajustada para fatores de confusão como atopia, sexo, tabagismo, história familiar e obesidade severa, encontrou a obesidade como um fator de risco para asma recente (definida como sibilância recente mais um diagnóstico prévio de asma), (OR= 2,04; p=0,048), sibilância nos últimos 12 meses (OR= 2,6; p= 0,001) e uso de medicação nos últimos 12 meses (OR= 2,83; p= 0,005), mas não para hiperresponsividade das vias aéreas à histamina. Embora os indivíduos com obesidade severa tenham apresentado resultados positivos para sibilância e asma, seus níveis de atopia, hiperresponsividade e caráter obstrutivo na função pulmonar, não foram suficientes para tornar a prevalência de asma mais elevada neste grupo. Neste estudo, de forma inesperada, o grupo de pacientes classificado como baixo peso (IMC $<18.5\text{ Kg/m}^2$) apresentou prevalência mais elevada de sintomas respiratórios, reduzida função pulmonar e aumento na hiperresponsividade das vias aéreas.

Na população pediátrica os estudos não são tão robustos para a obesidade como fator de risco para asma.¹²⁷ Recente metanálise de estudos de coorte em crianças para estimar a direção e a magnitude da associação entre elevado peso corporal e asma foi conduzida por Flaherman e colaboradores.¹⁰² Foram incluídos 12 estudos que apresentavam o risco de desenvolver asma comparada com crianças de peso corporal normal. Resultados combinados de apenas quatro estudos que examinaram o efeito do peso corporal elevado durante a idade escolar das crianças mostraram um risco relativo para desenvolver asma de 1,5 (IC 95%=1,2-1,8). Nove estudos examinaram o efeito do elevado peso ao nascimento (definido como acima de 3,8 Kg) com um risco de desenvolver asma de 1,2 (IC 95%= 1,1-1,3). Potenciais mecanismos que explicaram esta associação positiva entre peso corporal elevado e risco de desenvolver asma foram a dieta, refluxo gastro-esofágico, efeitos mecânicos da obesidade, atopia e influências hormonais. Contudo, cabe ressaltar a importante limitação desta metanálise que foi, a impossibilidade de ajustar as variáveis confundidoras individuais tais como outras doenças atópicas, exposição ambiental ao tabaco, história familiar de asma e o gênero.

Castro-Rodriguez e colaboradores avaliaram em um estudo longitudinal com 1.246 crianças do Arizona (Estados Unidos) as mudanças em percentil do IMC que ocorreram entre a idade escolar e o início da adolescência. Os participantes de ambos os sexos foram acompanhados entre os anos de 1980 e 1984 e seus pais ou responsáveis completaram questionários específicos para asma aos seis, oito, 11 e 13 anos de idade. Não houve associação entre o IMC aos seis anos de idade nem prevalência de sibilância em qualquer idade. Meninas com sobrepeso aos 11 anos de idade tinham probabilidade maior de ter sibilância aos 11 e 13 anos de idade. Meninas que se tornaram obesas ou acima do peso entre os seis e 11 anos de idade tinham sete vezes mais chance de desenvolver novos sintomas de asma aos 11 ou 13 anos ($p=0,0002$).

Hipóteses causais plausíveis para o aumento da suscetibilidade à asma de indivíduos obesos podem ser explicadas por mecanismos que afetam o fenótipo da asma. Estes mecanismos podem ser diretos como os efeitos mecânicos ou ainda inflamatórios, imunológicos, genéticos e hormonais e podem influenciar tanto no desenvolvimento como na persistência da asma.¹²⁷ Alternativamente, a obesidade pode estar estreitamente ligada a outros fatores ambientais tais como a atividade física, dieta e peso ao nascimento.⁸ O efeito mecânico e direto da obesidade no sistema respiratório altera os volumes pulmonares, o calibre das vias aéreas e a força

dos músculos respiratórios. O músculo liso é o principal efetor do estreitamento das vias aéreas e a obesidade pode por diversos mecanismos possíveis, explicar sua influência na hiperresponsividade das vias aéreas.¹²⁹

O primeiro destes possíveis mecanismos é o fator mecânico, estático ou dinâmico sobre as vias aéreas. Em crianças, o efeito mecânico da obesidade pode afetar o crescimento e reduzir a função pulmonar, tornando-as mais suscetíveis ao risco de desenvolver asma.¹²⁹ Também em crianças obesas foram encontradas alterações na função pulmonar como a redução na capacidade de difusão e força muscular respiratória. Estas alterações podem ser resultado da compressão extrínseca mecânica nos pulmões ou ainda mudanças intrínsecas nas próprias vias aéreas.¹³⁰

O aumento na parede abdominal e torácica de indivíduos obesos também leva a menor capacidade residual funcional (CRF). Como o diâmetro das vias aéreas é determinado pelo volume pulmonar, nos obesos a reduzida CRF altera as características do músculo liso tornando-o excessivamente encurtado. A redução na CRF e conseqüentemente no diâmetro das vias aéreas altera a tensão dos músculos lisos que se tornam mais reativos (constrição exagerada) quando ativados.¹²⁹

Outro efeito mecânico observado é o padrão respiratório de indivíduos obesos, que normalmente possuem freqüência respiratória mais elevada e volume corrente mais baixo que indivíduos não-obesos. A respiração espontânea de indivíduos normais leva a uma distensão do músculo liso, caracterizada como um potente mecanismo broncodilatador, o que por sua vez não ocorre nos obesos que mantêm baixos volumes pulmonares e, pela falta deste efeito, os torna mais suscetíveis à hiperresponsividade das vias aéreas.¹³¹

A obesidade é um estado inflamatório sistêmico, de baixo grau, que leva a um aumento nos níveis hormonais (especialmente do hormônio leptina) e de marcadores inflamatórios tais como as interleucinas (principalmente a IL-6), fator de necrose tumoral e citocinas, que potencialmente influenciam a reatividade do músculo liso. Além disso, a obesidade causa alterações na mecânica das vias aéreas, especialmente redução de volumes e capacidades.¹³² A origem deste insulto inflamatório parece ser, em parte, pelo próprio depósito de tecido adiposo, cujos marcadores inflamatórios também podem ser encontrados em outras doenças crônicas como diabetes tipo II e aterosclerose.¹³³

Tais evidências já foram descritas em pacientes adultos, mas em número limitado em crianças e adolescentes. Ülger e colaboradores investigaram o efeito da obesidade na função pulmonar em estudo transversal com 38 crianças obesas e 30 saudáveis de 9 a 15 anos de idade na Turquia. O objetivo foi avaliar os efeitos da obesidade exógena nos testes de função pulmonar, a associação entre severidade da obesidade e função pulmonar e ainda detectar a frequência de broncoespasmo induzido pelo exercício e hiperreatividade brônquica.⁹⁸ Foram encontradas correlações negativas fortes entre VEF₁, CVF e pico de fluxo expiratório (PFE) com o IMC, peso relativo e pregas cutâneas (com $p < 0.001$). O teste de broncoespasmo induzido pelo exercício foi positivo em 31,6% das crianças obesas e em 3,3% das saudáveis ($p=0.003$) e o teste de provocação com solução salina hipertônica foi positivo apenas nas crianças obesas (18,4%). Contudo a forma como a obesidade afeta o sistema respiratório e a natureza desta relação não estão totalmente estabelecidas por este e outros estudos envolvendo crianças obesas.

Embora a desnutrição permaneça como um problema nutricional nos países em desenvolvimento, existem consideráveis evidências, particularmente na América Latina, que os padrões de dieta tenham sido modificados, particularmente de um consumo de alimentos baseados em cereais para alimentos a base de gorduras. Adicionalmente, níveis reduzidos de atividade física e mudanças características no estilo de vida de grandes metrópoles, têm contribuído de forma decisiva para o aumento da obesidade e outras doenças crônicas.⁹³

O elevado consumo de gorduras na dieta, característico do comportamento de países industrializados, também tem sido apontado como um fator contribuinte no aumento da prevalência de asma.¹³⁴ A hipótese apresentada por Black e Sharp sugere que o mecanismo de sensibilização e inflamação atópica possa ser causado pela ingestão elevada na dieta de gorduras insaturadas (n-6 poliinsaturada) provenientes de margarinas e vegetais oleosos e pela redução no consumo de óleo de peixe e seus derivados, ricos em gorduras insaturadas (n-3 ácido poliinsaturado), características do estilo de vida ocidental.

Coortes epidemiológicas desenvolvidas desde o nascimento até a vida adulta auxiliam na identificação de fatores de risco precoces e tardios relacionados à incidência de doenças crônicas como a asma. Pesquisa de Shaheen e colaboradores (*British Cohort Study*) em recém-nascidos do Reino Unido da Grã-Bretanha, analisados ao nascimento, cinco, 10, 16 e 26 anos de idade, foram investigados para

relação entre o peso ao nascimento, dados antropométricos na infância e na vida adulta e desenvolvimento de sibilância e asma na vida adulta. Nos 6.420 indivíduos avaliados, a prevalência de asma aumentou com a elevação do IMC na vida adulta (OR=1,72; IC 95%= 1,29-2,29) com resultados similares para a sibilância. A associação entre gordura e asma foi mais forte nas mulheres com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²), OR= 1,51; IC 95%= 1,11-2,06 e obesas (IMC \geq 30Kg/m²), OR= 1,84; IC 95%= 1,19-2,84, do que nas mulheres com IMC dentro da normalidade. Os autores concluíram que a gordura foi um fator de risco para asma na vida adulta.⁹

Dentre os estudos que procuram explicar esta relação causal entre obesidade e asma em crianças e adolescentes está o desenvolvido por Chinn e colaboradores – *National Study of Health and Growth* – na Inglaterra e Escócia, numa pesquisa longitudinal entre os anos de 1972 a 1994.⁴ O objetivo do estudo foi avaliar se a elevação do índice de massa corporal (IMC) contribuiu para o aumento nas taxas de asma, ou seja, o potencial do IMC para explicar o aumento da prevalência da asma em crianças de oito a nove anos de idade. Nesta amostra representativa, a razão de chances de desenvolver asma por ano foi de 1,09 (IC 95%= 1,07-1,11) antes e após ajuste do IMC nos meninos e 1,09 (IC 95%= 1,07-1,12) não-ajustada e 1,09 (IC 95%= 1,05-1,12) ajustada, para as meninas. Os autores concluíram que a tendência de sobrepeso e obesidade não explicou o aumento da asma, indicando ser esta uma associação de origem recente provavelmente associada às mudanças no estilo de vida atuais desta população.

Ao contrário de outros estudos publicados previamente, dados do estudo transversal de Figueroa-Munoz e colaboradores (*National Study of Health and Growth*)¹² em 18.218 crianças de quatro a 11 anos, encontraram associação positiva entre o aumento no IMC e asma, sendo mais forte entre as meninas.

Por outro lado, a redução de peso em indivíduos obesos melhora a função pulmonar e por isso a influência da redução em obesos com asma também tem sido investigada.^{135,136} Estudo experimental com programa de oito semanas de restrições na dieta, ou grupo controle apenas, foi realizado em dois grupos de 19 pacientes obesos e asmáticos. No grupo intervenção a perda de peso foi em média de 14,3% do peso corporal inicial e no controle 0,3% do peso inicial. O VEF₁ e a CFV variaram de forma estatisticamente significativa entre os grupos controle e tratamento no final do período (VEF₁:7,2%, p=0,009 e CVF:8,6%, p<0,0001). Houve ainda redução significativa na sensação de dispnéia e no uso de medicações de alívio entre os

indivíduos do grupo intervenção.¹³⁵ Entretanto, a perda de peso em obesos asmáticos resultou apenas em melhora da função pulmonar, mas não na reatividade das vias aéreas, provavelmente pelo efeito de remodelamento irreversível das vias aéreas causada pela obesidade.¹²⁹

3. CONSUMO DE ANTIOXIDANTES E NUTRIENTES NA DIETA

Fatores nutricionais podem modificar significativamente a resposta do hospedeiro a ambientes ou substâncias tóxicas e fatores dietéticos têm sido implicados tanto na causação quanto na prevenção de importantes doenças como DPOC¹³⁷ e asma^{17, 18, 138}

O maior corpo de evidência relacionado à asma e fatores ambientais na dieta, provém de estudos epidemiológicos sobre o consumo de diferentes nutrientes e a incidência de asma, além de estudos experimentais com suplementação de substâncias na dieta e sua repercussão na gravidade e nos sintomas da doença.¹³⁸

Muitos fatores da dieta têm sido implicados na gênese das doenças pulmonares obstrutivas devido ao potencial inflamatório e as reações enzimáticas que podem afetar o músculo liso das vias aéreas.¹³⁹ A redução no consumo de antioxidantes na dieta e o aumento no consumo de gorduras, principalmente poliinsaturadas, são as explicações mais plausíveis e amplamente estudadas.¹⁴⁰
(Tabelas 12 e 13)

Há a sugestão de que vitaminas e antioxidantes possam conferir proteção para o desenvolvimento de asma ou o alívio dos sintomas em pacientes atópicos ou asmáticos.¹⁵ Dietas adequadas em nutrientes e antioxidantes poderiam inibir, interromper ou até mesmo reverter efeitos deletérios, enquanto que, dietas insuficientes, poderiam tornar os indivíduos mais suscetíveis a alérgenos ou agressores específicos.¹⁴¹ A deficiência de antioxidantes, o baixo consumo de ácidos graxos omega-3 e alto consumo de ácidos graxos omega-6, são alguns dos principais fatores envolvidos.⁷⁴

Tabela 12. Achados de estudos epidemiológicos observacionais do consumo de nutrientes, hiperresponsividade brônquica e asma em populações livres de sintomas *

Nutriente(s) e estudo	Desenho	População	Desfecho(s)	Fator(es)	Resultados	Comentários
<i>Antioxidantes†</i> Schwartz et al., 1990	Estudo transversal de base populacional	NHANES II ‡ (9,074 adultos > 30 anos, EUA)	Sibilância	Vitamina C sérica	Vitamina C sérica (alteração de 12mg/l: OR‡:0,71; IC95%‡: 0,58-0,88)	Ajustado para idade, sexo, raça, tabagismo, consumo calórico total e consumo de outros nutrientes
Soutar et al., 1997	Estudo transversal de base populacional	52 sujeitos com sintomas sazonais e 38 controles 29 reatores e 58 não-reatores Selecionados de 2.000 indivíduos na Escócia	Sintomas alérgicos sazonais, reatividade brônquica à metacolina	Retinol, vitamina C, E, magnésio, zinco, manganês e selênio (QFA)‡	Aumento nos sintomas foi associado reduzido consumo de zinco (OR:4,70; IC95%: 1.33-16.53); mais baixo tercil vs. mais alto tercil. Nenhum impacto do consumo de antioxidantes nos sintomas alérgicos. Aumento na reatividade brônquica foi associado com mais baixo consumo de vitamina C (OR:7.13; IC95%: 1.91-26.71); mais baixo tercil vs. mais alto tercil e manganês (OR:8.14; IC95%: 2.11-31.39); mais baixo tercil vs. mais alto tercil.	Ajustado para idade, sexo e tabagismo

Tabela 12. Achados de estudos epidemiológicos observacionais do consumo de nutrientes, hiperresponsividade brônquica e asma em populações livres de sintomas * (continuação)

Nutriente(s) e estudo	Desenho	População	Desfecho(s)	Fator(es)	Resultados	Comentários
<i>Antioxidantes†</i> Bodner et al., 1999	Estudo de caso-controle aninhado	94 casos e 203 controles com idades de 39 a 45 anos	Início de asma adulta	Vitamina C, E, retinol e β -caroteno (QFA) Níveis plasmáticos de ascorbato, α -tocoferol, retinol e β -caroteno	Mais alto consumo de vitamina E foi relacionado a um risco mais baixo de início de asma adulta (OR:4.02; IC95%: 1.30-12.42); mais baixo tercil vs. mais alto tercil. Níveis mais elevados de ascorbato no plasma (OR:0.98 por unidade) e α -tocoferol: razão de triglicerídeos (OR:0.34 por unidade) foram relacionados a mais baixo risco.	Ajustado para tabagismo, nível socioeconômico, atopia, história familiar de atopia e consumo energético total
Troisi et al., 1995	Estudo de coorte – 10 anos de seguimento do <i>Nurses' Health Study</i>	77.866 enfermeiras com idades entre 34-68 anos, EUA	Início de asma adulta (n=1.466 casos incidentes durante o seguimento)	Vitamina C, E, A e carotenos (QFA)	Menor incidência de asma no mais alto quintil de consumo de vitamina E (vs. mais baixo quintil) (OR:0.53; IC95%: 0.33-0.86). Efeito foi atenuado após exclusão da contribuição das nozes para o consumo de vitamina E. Mais baixa incidência de asma no mais alto quintil de consumo de carotenos (vs. mais baixo quintil) (OR:0.82; IC95%: 0.65-1.1.05).	Ajustado para idade, tabagismo, IMC, área de residência, número de visitas médicas, consumo calórico total e consumo de vitamina C e carotenos

Tabela 12. Achados de estudos epidemiológicos observacionais do consumo de nutrientes, hiperresponsividade brônquica e asma em populações livres de sintomas * (continuação)

Nutriente(s) e estudo	Desenho	População	Desfecho(s)	Fator(es)	Resultados	Comentários
Cook et al.,1997	Estudo transversal em crianças escolares	2.650 crianças de 8 a 11 anos de idade de 10 cidades da Inglaterra e País de Gales	VEF ₁ ↑ e sibilância	Frutas frescas e vegetais (QFA) Níveis plasmáticos de vitamina C	VEF ₁ foi 79 ml (4.3%) mais baixo para aqueles que nunca consumiam frutas frescas (IC95%: 22-136) comparados com aqueles que comiam mais de uma vez ao dia. Efeito maior foi verificado entre os sibilantes. Nenhum efeito no nível plasmático de vitamina C foi observado.	Ajustado para classe social e tabagismo passivo
Forastiere et al.,2000	Estudo transversal em crianças escolares	18.737 crianças de 6 a 7 anos de idade, Itália	Sibilância, tosse, taquipnéia, rinite	Freqüência de consumo de frutas cítricas/kiwi	Redução no registro de sintomas de sibilância (OR:0.66; IC95%: 0.55-0.78) para os que comiam 5 a 7 vezes por semana vs. menos que uma vez por semana. Efeito maior foi visto em crianças com história de asma (OR:0.46; IC95%: 0.27-0.81) para as que comiam pelo menos uma vez por semana vs. menos que uma vez por semana.	Ajustado para sexo, área de estudo, educação paterna, casas lotadas, tabagismo passivo, umidade e mofo e asma familiar

Tabela 12. Achados de estudos epidemiológicos observacionais do consumo de nutrientes, hiperresponsividade brônquica e asma em populações livres de sintomas * (continuação)

Nutriente(s) e estudo	Desenho	População	Desfecho(s)	Fator(es)	Resultados	Comentários
<i>Magnésio</i>						
Britton et al., 1994	Estudo transversal de base populacional	2.415 adultos com idades entre 18 e 70 anos, Inglaterra	Reatividade brônquica (à metacolina) e sibilância	Magnésio (QFA)	Aumento de 100mg/dia no consumo de magnésio na dieta foi associado com uma redução na hiperreatividade brônquica (OR:0.82; IC95%: 0.72-0.93). Redução na sibilância auto-registrada nos últimos 12 meses (OR:0.85; IC95%: 0.76-0.95).	Ajustado para idade, sexo, tabagismo, atopia e consumo calórico
<i>Sódio</i>						
Burney et al., 1986	Estudo transversal de base populacional	138 homens com idades entre 18 e 64 anos, Inglaterra	Reatividade brônquica (PD20) _φ (à metacolina)	Sódio (excreção de urina em 24 horas)	Diferença de 10 vezes no PD20 sobre 95% da variação da excreção de sódio	Ajustado para idade, atopia, tabagismo e níveis de creatinina e potássio
Tribe et al., 1994	Estudo transversal	52 homens jovens com idades entre 18 e 35 anos, Inglaterra	Reatividade brônquica (PD20) (à metacolina)	Sódio e potássio (excreção de urina em 24 horas)	PD20 aumentou com a excreção de sódio e diminuiu com a excreção urinária de potássio	Ajustado para tamanho corporal, sensibilidade da pele, imunoglobulina E sérica, sintomas e níveis de creatinina

Tabela 12. Achados de estudos epidemiológicos observacionais do consumo de nutrientes, hiperresponsividade brônquica e asma em populações livres de sintomas * (continuação)

Nutriente(s) e estudo	Desenho	População	Desfecho(s)	Fator(es)	Resultados	Comentários
<i>Magnésio</i>						
Pistelli et al., 1993	Estudo transversal de base populacional	2.593 crianças escolares com idades entre 9 e 16 anos, Itália	Sibilância	Sódio (excreção na urina), consumo de sal (pessoal e familiar- sim ou não)	Sibilância fora gripe e consumo de sal= OR:2.71 (IC95%: 1.44-5.10) entre meninos. Hiperresponsividade brônquica: associada com mais elevada excreção de creatinina/potássio em meninos, mas não com excreção de sódio/potássio	Ajustado para idade, educação dos pais, tabagismo paterno, asma familiar e atopia
Devereux et al., 1995	Estudo transversal	234 trabalhadores da marinha de 16 a 27 anos de idade 232 homens residentes na zona urbana (n=111) e rural (n=121) de 22 a 44 anos, Inglaterra	Reatividade brônquica (à metacolina)	Sódio (excreção de urina em 24 horas)	Nenhuma associação entre excreção de sódio e PD20 em trabalhadores da marinha ou residentes de áreas rurais. Associação positiva entre moradores urbanos e excreção de sódio	Ajustado para idade, tabagismo, atopia e níveis de creatinina e potássio
Schwartz et al., 1990	Estudo transversal de base populacional	NHANES II ‡ (9.074 adultos > 30 anos, EUA)	Sibilância e bronquite	Sódio, potássio, peixe, vitamina C sérica e zinco sérico (recordatório de 24 horas)	Sibilância: Vitamina C sérica (alteração de 12mg/l: OR‡:0.71; IC95%‡: 0.58-0.88); consumo de niacina (alteração de 22.8 MG/dia: OR:0.74; IC95%: 0.59-0.93); zinco sérico (alteração de 0.4; OR:0.70; IC95%: 0.58-0.94)	Ajustado para idade, sexo, raça, tabagismo, consumo calórico total e consumo de outros nutrientes

Tabela 12. Achados de estudos epidemiológicos observacionais do consumo de nutrientes, hiperresponsividade brônquica e asma em populações livres de sintomas * (continuação)

Nutriente(s) e estudo	Desenho	População	Desfecho(s)	Fator(es)	Resultados	Comentários
Britton et al., 1994	Estudo transversal de base populacional	1.702 adultos de 18 a 70 anos de idade, Inglaterra	Reatividade brônquica (PD20) (à metacolina)	Sódio (excreção de urina em 24 horas)	Nenhuma relação entre PD20 e sódio e excreção de potássio	Ajustado para idade, sexo, tabagismo, atopia e níveis de creatinina
Sparrow et al., 1991	Estudo transversal de base populacional	273 homens de 44 a 82 anos de idade Participantes na <i>Normative Aging Study</i> , EUA	Reatividade brônquica (à metacolina)	Sódio e potássio (excreção de urina em 24 horas)	Significante relação dose-resposta entre responsividade brônquica e excreção de potássio. Nenhuma associação com a excreção de sódio	Ajustado para idade, porcentagem do VEF ₁ predito, tabagismo, teste cutâneo de reatividade e níveis de creatinina, sódio e potássio

* Adaptado de Romieu I e colaboradores.¹⁴¹

† OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; NHANES II: Second National Health and Nutrition Examination Survey; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

‡ QFA: Questionário de frequência alimentar

φ PD20: Dose provocativa (dose estimada para causar uma redução de 20% no VEF₁, durante o teste de provocação brônquica)

Tabela 13. Mecanismos propostos e fontes na dieta dos nutrientes supostamente protetores de doenças pulmonares. *

Nutriente	Mecanismos	Fontes na dieta	Comentários
Vitamina C (ácido ascórbico)	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxidante solúvel em água - <i>Scavenges</i> O_2^- - Regenera vitamina E oxidada - Presente em neutrófilos e linfócitos 	<ul style="list-style-type: none"> - Frutas: mamão, melão, frutas cítricas, morango - Vegetais: couve-flor, brócolis, repolho e pimenta 	<ul style="list-style-type: none"> - Humanos são incapazes de sintetizar vitamina C
Vitamina E (α- tocoferol)	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxidante solúvel em lipídios - Reage com radicais livres de peroxil para terminar a peroxidação da membrana lipídica 	<ul style="list-style-type: none"> - Vegetais e óleos de grãos - Ovos - Vegetais verdes 	<ul style="list-style-type: none"> - Nível de vitamina E nos melhores alimentos correlaciona-se com o nível de gorduras insaturadas
β-caroteno, licopeno e outros carotenóides	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxidante solúvel em lipídios - Reage com radicais livres de peroxil, diminuindo a peroxidação lipídica - <i>Scavenges</i> O_2^- - Regulação do crescimento de células malignas (via efeitos da vitamina A) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frutas: vermelhas, amarelas e laranjas - Vegetais: batata doce, cenoura, abóbora - Vegetais verdes 	<ul style="list-style-type: none"> - Atividade antioxidante dos carotenóides pode ser mais importante nas doenças pulmonares que os efeitos da pró-vitamina A
Ácidos graxos n-3	<ul style="list-style-type: none"> - Reduz a síntese de leucotrienos - Inibe a síntese de prostaglandinas E_2 - Regula o crescimento de células malignas 	<ul style="list-style-type: none"> - Óleos de peixes - Peixes e ostras - Óleo de soja e canola - Vegetais em folhas 	<ul style="list-style-type: none"> - Relação de ácidos n-3:n-6 na dieta pode ser mais importante que os níveis absolutos de consumo

* Adaptado de Romieu I e colaboradores.¹⁴¹

Estudos epidemiológicos em crianças¹⁴² e adultos mostraram associação do consumo habitual de frutas, vegetais e peixe com a melhora da função pulmonar¹⁸ ou redução na prevalência de asma.¹⁷ Estudos em recém-nascidos sugeriram, por sua vez, que respostas imunes favoráveis à atopia ocorreriam ainda no ambiente uterino, que seria influenciado, em parte, pelo padrão alimentar com baixo consumo de antioxidantes pela mãe.^{114, 142} Aparentemente, o desenvolvimento da asma pode ser influenciado pela dieta materna durante a gestação ou ainda precocemente na infância devido a alterações no desenvolvimento das vias aéreas ou interações entre alérgenos e sistema imune.¹⁴³

Dentre os nutrientes antioxidantes mais extensivamente estudados na associação com doenças respiratórias estão a vitamina C e o magnésio, cuja deficiência pode ser um

dos fatores causais de doenças pulmonares obstrutivas, especialmente asma e DPOC.⁷⁵
141, 144, 145

A redução no consumo de antioxidantes na dieta determina aumento na vulnerabilidade das vias aéreas respiratórias a espécies reativas do oxigênio.¹⁷ Normalmente, nos pulmões, ambiente rico em oxigênio, há um equilíbrio entre a toxicidade dos oxidantes (gerada através da função celular normal) e as atividades intracelulares e extracelulares protetoras dos antioxidantes.¹⁴¹

Os radicais livres do oxigênio possuem a capacidade de danificar os componentes celulares e contribuir para a inflamação. As primeiras linhas de defesa contra estes elementos são os antioxidantes, principalmente através do consumo de fontes ricas de vitamina E, vitamina C (ácido ascórbico), β -carotenos (precursor da vitamina A), flavonóides, magnésio e selênio, que são antioxidantes não-enzimáticos presentes em diversos alimentos.¹⁴⁶

Desequilíbrios entre essa estreita relação, por aumento no estresse oxidativo ou por redução das fontes antioxidantes, poderiam iniciar uma série de eventos fisiopatológicos nos pulmões que culminariam em morte celular e disfunção pulmonar. Exposição a outras fontes de oxidantes como fumaça do cigarro, poluição ambiental e fontes endógenas de alérgenos, também têm sido relacionados à incidência e gravidade da asma.⁷⁵

As vias aéreas do sistema respiratório são particularmente vulneráveis ao dano oxidativo. Em modelos experimentais os agentes oxidantes induzem a características semelhantes às provocadas pela asma, como liberação de mediadores pró-inflamatórios tais como citocinas, e ativam a expressão de genes importantes na regulação da inflamação (fator nuclear kB e fator ativador de proteína 1).⁹⁷

Entretanto, dietas com aporte adequado destes componentes diminuem o “estresse oxidativo” causado por determinadas substâncias, como, por exemplo, os radicais livres do oxigênio, reduzindo os eventos tóxicos. Por isso, pesquisadores têm hipotetizado que dietas com baixo teor de antioxidantes, tais como, β -carotenos, vitamina C e E, poderiam reduzir as defesas naturais e aumentar a suscetibilidade das vias aéreas aos agentes oxidantes.^{114,147}

Estudos conduzidos em indivíduos adultos encontraram resultados conflitantes sendo alguns favoráveis para o elevado consumo de vitamina C,^{13, 16, 148} vitamina E^{16, 17, 148} e carotenóides^{17, 148, 149} e outros não.^{20, 150}

A relação entre o consumo diário de vitamina C e o nível de função pulmonar (VEF₁) foi estudada como parte do primeiro *First National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I) entre 1971 e 1974, um estudo de base populacional.¹⁵¹ Adultos de 100 regiões dos Estados Unidos, num total de 2.526, foram avaliados através de inquéritos dietéticos (recordatório de 24 horas e questionário de frequência alimentar sobre o consumo nos últimos três meses) e espirometria para avaliação da função pulmonar. Como resultado, o baixo consumo de vitamina C foi diretamente relacionado à redução no VEF₁, após controle para sexo, raça, idade e tabagismo na análise multivariada.

O consumo de antioxidantes na dieta também apresentou importante associação com a função pulmonar de indivíduos expostos a altas concentrações de ozônio, potente oxidante que causa respostas adversas particularmente nos pulmões.¹⁵² Estudos em animais e humanos que maiores níveis de vitamina antioxidante (vitamina E) poderiam proteger contra os efeitos agudos do ozônio na função pulmonar de crianças com asma, pois as vitaminas C e E teriam potencial inibitório sobre a peroxidação lipídica, reduzindo a produção de prostaglandinas E-2 (um agente inflamatório metabólito do ácido araquidônico).¹⁵³

Trinta e um indivíduos adultos saudáveis, não fumantes, foram expostos a altas concentrações de ozônio e receberam suplementação de antioxidantes (vitamina C, alfa-tocoferol e vegetais). Reduções significativas no VEF₁ (30%) e na CVF (24%) foram encontradas no grupo que não recebeu suplementação de antioxidantes, quando comparados ao grupo com suplementação, indicando um possível efeito protetor sobre a função pulmonar.^{154, 155}

Esse potencial efeito modulador da função pulmonar, conferida pelo consumo de antioxidantes na dieta, também foi encontrado em crianças com asma.¹⁴⁶ Ensaio clínico randomizado duplo-cego, realizado em 158 crianças da Cidade do México (entre seis e 16 anos), avaliou a suplementação de vitaminas antioxidantes, como possível atenuador dos efeitos do ozônio, dióxido de nitrogênio e outras partículas na função pulmonar. No grupo placebo, crianças com asma moderada a severa apresentaram associação inversa entre os níveis de ozônio e VEF₁ (p=0,036), PFE (p=0,04) e FEF₂₅₋₇₅ (p=0,000), o que não

foi encontrado no grupo que recebeu suplementação diária de vitamina C, sugerindo que o consumo deste antioxidante poderia modular o impacto da exposição ao ozônio, nas pequenas vias aéreas de crianças com asma.¹⁴⁶

Elevado consumo de frutas frescas¹⁵⁶ e vegetais¹⁵⁷ também têm sido considerado um fator de proteção para o desenvolvimento da asma. Substâncias encontradas em frutas frescas como flavonóides, possuem um papel antiinflamatório, antialérgico e broncodilatador que reduzem a liberação de histaminas, o metabolismo do ácido araquidônico e a produção de citocinas, substâncias inflamatórias.

Estudos populacionais em adultos na Inglaterra encontraram o baixo consumo de frutas e vegetais frescos como sendo um fator de risco para redução na função pulmonar.^{158, 159} Entretanto, em outras populações, estas evidências não foram confirmadas.^{148, 160}

Shaheen e colaboradores no estudo de caso-controle realizado em Greenwich, Reino Unido, avaliaram 1.471 indivíduos adultos de 16 a 50 anos de idade. Os pacientes, provenientes de uma base de dados de pacientes asmáticos e não asmáticos (607 casos e 864 controles), responderam, por meio de correspondências, a um questionário de frequência alimentar composto por 200 itens. O consumo elevado de alimentos ricos em flavonóides na dieta (maçãs e vinho tinto OR= 0,89; IC 95%= 0,82-0,97) e um elevado consumo de selênio (OR= 0,84; IC 95%= 0,75-0,94) foram protetores para novos casos de asma. Contudo a forma como esses flavonóides antioxidantes atuam e influenciariam o sistema respiratório ainda não foi elucidada.

Grandes estudos transversais avaliaram a relação entre o consumo de determinados nutrientes e asma, através de diferentes questionários e medidas de desfechos respiratórios, em diferentes populações.^{13, 148 151, 158, 161} Nutrientes tais como os eletrólitos sódio¹¹³ e magnésio¹⁶² e os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3¹⁶³ e ômega-6¹⁶⁴ também têm sido implicados positiva ou negativamente na hiperreatividade das vias aéreas ou no desenvolvimento de asma.

O consumo elevado de sódio na dieta de indivíduos adultos tem sido associado positivamente com asma e negativamente com a função pulmonar em estudos transversais^{113, 165} e em outros não foi encontrada nenhuma relação.^{13, 166}

Em crianças e adolescentes poucos estudos foram realizados. Pistelli e colaboradores¹⁶⁷ encontraram associação positiva entre o elevado consumo de sal e

sintomas de asma. O consumo de sal na dieta, os níveis de sódio e potássio urinário e sua relação com sintomas respiratórios e hiperreatividade das vias aéreas (à metacolina) foram investigados em 2.593 crianças de nove a 16 anos. O consumo de sal foi fortemente relacionado à tosse sem estar resfriado (OR=1,87; IC 95% 1,20 – 2,90), sibilância sem estar resfriado (OR=2,90; IC 95% 1,27 – 3,77), sibilância com dispnéia (OR=1,45; IC 95% 0,98 – 2,12) e sibilância após exercício (OR=2,16; IC 95% 1,35 – 3,44).

Em estudos experimentais, os resultados encontrados foram controversos. Alguns mostraram aumento na hiperresponsividade brônquica ¹⁶⁸, na morbidade ¹⁶⁹ e redução no VEF₁ e no pico de fluxo expiratório (PFE) ¹⁷⁰ de pacientes adultos asmáticos que receberam suplementação de sódio comparadas a placebo. Por outro lado, Lieberman e colaboradores ¹⁷¹ não encontraram efeito do baixo e alto consumo de sal no pico de fluxo expiratório de adultos com asma leve.

O consumo de magnésio na dieta, e sua relevância na etiologia da asma tem sido investigado principalmente em estudos com suplementação, quer em indivíduos com doença estável ou durante episódios de exacerbação. ⁷⁵ O magnésio possui propriedades broncodilatadoras leves e seu consumo elevado na dieta de indivíduos adultos mostrou um efeito benéfico na função pulmonar, hiperresponsividade das vias aéreas e sibilância. No estudo de Britton e colaboradores, o aumento de 100 mg/dia no consumo de magnésio através da dieta de adultos saudáveis foi independentemente associado com um aumento de 27,7 ml no VEF₁. ¹⁶⁶ Entretanto, mesmo que a associação tenha sido encontrada, a causalidade desta relação não pode ser estabelecida, e por isso, um consumo baixo de magnésio não pode ser implicado como causa direta da asma.

Porém, a suplementação parenteral de magnésio em pacientes asmáticos nem sempre têm resultado em efeitos benéficos ou realmente conclusivos. ^{172 - 174} Hill e colaboradores em um ensaio clínico cruzado em 17 asmáticos estáveis com suplementação de magnésio durante três semanas (400 mg/dia), não encontraram redução na hiperresponsividade das vias aéreas ou na função pulmonar, apenas melhora significativa nos sintomas. ¹⁷⁵

O elevado consumo de alimentos processados, ácidos graxos ômega-6, e, em contrapartida, um baixo consumo de ácido graxo ômega-3, foram considerados potenciais desencadeadores de processos inflamatórios nas vias aéreas de humanos. Esses efeitos foram mais observados em indivíduos adultos devido ao fato de seu sistema respiratório

ser menos responsivo a fatores na dieta e pelo fato que, nas crianças, as vias aéreas ainda estão em desenvolvimento.⁷⁴

Estudos em animais determinaram o papel imunológico dos ácidos graxos, porém em seres humanos, as evidências ainda são limitadas, especialmente nas doenças alérgicas.¹⁷⁶ Registros do NHANES II identificaram o elevado consumo calórico, assim como a obesidade, como fatores de risco para sibilância em crianças, embora outros nutrientes como proteínas e cálcio não tenham sido associadas.¹³

Estudos observacionais relacionados ao consumo de ácidos graxos e asma demonstraram que o consumo elevado destas gorduras poliinsaturadas ômega-3 na dieta, tal como óleo de peixe, possuem efeito benéfico sobre o sistema respiratório, conferindo proteção para o desenvolvimento de asma e alergias.^{75, 141} Entretanto, evidências em estudos experimentais foram menos conclusivas^{177, 178} ou não significativas na redução dos sintomas respiratórios e na responsividade brônquica.¹⁷⁹ Por outro lado, estudos observacionais demonstraram o efeito deletério do consumo elevado na dieta de ácido graxos poliinsaturados ômega-6, que podem aumentar o risco de desenvolver asma ou hiperreatividade brônquica.^{164, 180} Estes resultados mostraram o papel relevante dos ácidos graxos consumidos na dieta como moduladores de doenças respiratórias já que atuam sobre os marcadores inflamatórios tais como leucotrienos, neutrófilos e prostaglandinas.^{181,182}

Hodge e colaboradores¹⁶³ avaliaram os efeitos clínicos e bioquímicos da suplementação de cápsulas de ácidos graxos do grupo ômega-3 ou ácidos graxos do grupo ômega-6 em ensaio clínico controlado durante seis meses em 39 crianças (oito a 12 anos) asmáticas. No grupo que recebeu ômega-3 houve redução significativa na produção do fator de necrose tumoral, embora sem diferença entre os grupos, mas nenhuma melhora clínica foi encontrada.

Ensaio clínico randomizado realizado em recém-nascidos, reforçou os achados conflitantes dos ácidos graxos ômega 3 e 6, sobre o sistema respiratório. Níveis plasmáticos, consumo e suplementação na dieta não foram associados com qualquer doença respiratória ou alérgica, indicando que modificações precoces na dieta do consumo destas gorduras não são úteis para prevenir atopia e asma.¹⁸³

3.1 EVIDÊNCIAS DO CONSUMO DE ANTIOXIDANTES E ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Poucos estudos populacionais têm investigado a relação entre consumo de antioxidantes e função pulmonar em crianças e adolescentes.^{19, 20, 184} Assim mesmo, as evidências existentes sugerem que os achados possuem a mesma direção da observada em indivíduos adultos.

Estudos transversais encontraram associação inversa entre o elevado consumo de antioxidantes na dieta e sibilância.^{20, 23} Estudo multicêntrico realizado na Itália, entre outubro de 1994 e março de 1995, como parte da iniciativa do grupo ISAAC, teve como objetivo estimar a prevalência de problemas respiratórios em crianças de seis a sete anos de idade, e investigar o papel de fatores de risco para sibilância e asma. Inicialmente foi realizado um estudo transversal com 18.737 questionários respondidos pelos pais e, um ano após, os questionários foram reenviados para 4.104 pais. A análise de regressão logística mostrou efeito protetor do consumo de frutas cítricas (antioxidantes) cinco a sete vezes por semana, quando comparados aos que ingeriam menos do que uma vez por semana, para sibilância nos últimos 12 meses (OR=0,66; IC 95%= 0,55-0,78), taquipnéia (OR=0,68; IC 95%= 0,56-0,84), sibilância grave (OR=0,59; IC 95%= 0,40-0,85), tosse noturna (OR=0,75; IC 95%= 0,65-0,88) e rinite (OR=0,72; IC 95%= 0,63-0,83).

O consumo de frutas frescas e vegetais também tem sido utilizado para avaliação do consumo de antioxidantes por possuírem quantidades importantes desses agentes e por seu consumo ser de fácil recordação. Entretanto, a utilização deste critério não permite avaliar a quantidade específica de cada nutriente antioxidante, nem de forma isolada, nem combinada.⁹⁷ Adicionalmente, os determinantes são estabelecidos ainda no período fetal e na primeira infância e são eles que exerceriam influência sobre o desenvolvimento da asma e doenças atópicas. Portanto, têm sido postulado que o foco da hipótese da dieta deveria ser o período gestacional e a primeira infância.⁹⁷

Associações benéficas foram encontradas entre o consumo de frutas e asma,¹⁷ função pulmonar,¹⁵⁹ e sintomas respiratórios em crianças.²³ Cook e colaboradores²⁰ em estudo transversal com 2.650 crianças, em idade escolar de oito a 11 anos, de duas cidades do Reino Unido, avaliaram a associação entre função pulmonar e consumo de frutas frescas, saladas verdes e vegetais. O nível do VEF₁ foi positivamente associado com o consumo de frutas frescas. Crianças que nunca consumiam frutas tinham uma

redução de 79 ml (4,3%) no VEF₁ (IC 95%= 22-36 ml) comparadas às que consumiam mais do que uma vez ao dia. O consumo de saladas verdes e vegetais também encontrou associação positiva com o VEF₁, porém a relação foi fraca.

Estudo conduzido em 7.904 crianças e adolescentes de seis a 16 anos, em participantes do NHANES III (entre 1988 e 1994), analisou a associação entre baixo consumo de vitamina C e carotenóides, entre outros nutrientes, e o risco de desenvolver asma ou sibilância. Os autores concluíram que o baixo consumo de vitamina C e carotenóides estava associado com o risco de sibilância. (Romieu et al 2004)

Hijazi e colaboradores realizaram um estudo de caso-controle em crianças com média de idade de 12 anos na zona urbana e rural de uma cidade na Arábia Saudita. O objetivo do estudo foi avaliar os componentes da dieta e outros fatores de risco para o desenvolvimento da asma e outras doenças atópicas.¹⁴² Foram selecionados 114 casos e 202 controles através da utilização do questionário padronizado ISAAC. As avaliações incluíram teste cutâneo de alergia, questionário de frequência alimentar semi-quantitativo, questionário com informações clínicas (infecções prévias, imunizações, alergias) e fatores educacionais e ocupacionais dos pais. Na análise de regressão múltipla controlada para os fatores de confusão, consumo reduzido de vitamina E, sódio e magnésio, bem como teste de alergia positivo, residência na zona urbana e história familiar de alergia foram fatores de risco significantes e independentes para sibilância e asma. Baixo consumo de vitamina E (OR=3,00; IC 95%= 1,38-6,50), magnésio (OR=2,25; IC 95%= 1,12-4,69) e sódio (OR=2,88; IC 95%= 1,42-5,87) foram significativamente associados a aumento no risco de desenvolver asma.

Por outro lado, alguns estudos mostraram ausência de benefício no consumo de antioxidantes. Estudo de caso-controle, 37 crianças com asma e 35 sem doenças respiratórias, não encontrou diferenças significativas nas concentrações séricas de vitamina C, retinol, ou na relação alfa-tocoferol/colesterol.¹⁸⁵ Análise de subgrupo no estudo de Cook e colaboradores também não demonstrou associação entre o consumo de frutas frescas e os níveis séricos de vitamina C em 276 crianças ($r=0,13$; $p=0,55$).²⁰

3.2 SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA DE ANTIOXIDANTES

Existe disparidade entre associações benéficas consistentes dos antioxidantes, registradas em estudos epidemiológicos, e os resultados desapontadores de estudos

com suplementação, em indivíduos com asma. Uma das explicações plausíveis para a ausência de efetividade da suplementação com antioxidantes é que a intervenção só é eficaz quando há deficiência estabelecida desses componentes.^{65, 186}

Outra razão para justificar a falta de resultados satisfatórios com a suplementação de antioxidantes é que as associações observadas, em estudos epidemiológicos, podem ser consequência de outros nutrientes estreitamente ligados aos antioxidantes.⁹⁷ Fatores de confusão não controlados, como nível socioeconômico e estilo de vida também poderiam estar envolvidos em estudos que utilizaram suplementação.

No estudo de Troisi e colaboradores em 1995, as associações entre antioxidantes consumidos na dieta ou suplementados por via oral e a incidência de asma foram avaliadas. Através de um questionário de frequência alimentar semi-quantitativo, 77.866 mulheres entre 34 e 68 anos de idade foram acompanhadas por um período de 10 anos. Mulheres que consumiam maiores quantidades de alimentos ricos em vitamina E, mas não suplementos, tinham um fator de proteção para asma (RR= 0,53; IC 95%= 0,33 a 0,86) quando comparadas a mulheres com consumo mais baixo.

Estudos epidemiológicos, realizados em adultos, de suplementação de vitamina C, E, magnésio e óleo de peixe na dieta não encontraram efeitos benéficos clinicamente significativos sobre a função pulmonar.^{187 - 188} Ensaio clínico randomizado (controlado por placebo e duplo cego) de Fogarty e colaboradores, em 300 pacientes adultos (idades entre 18 e 60 anos), com diagnóstico de asma, avaliou a suplementação oral com vitamina C ou magnésio, durante 16 semanas, sobre a melhora dos sintomas clínicos da asma. Os pacientes receberam doses diárias de 1 g de vitamina C ou 450 mg de magnésio e foram comparados ao grupo placebo. Não houve nenhum benefício na função pulmonar (VEF₁ ou CVF), na hiperresponsividade das vias aéreas (a metacolina), nos sintomas ou no uso de drogas de alívio para o grupo que recebeu suplementação.⁶⁵

3.3 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO CONSUMO NA DIETA

Diferentes métodos têm sido utilizados para avaliação do consumo de nutrientes e antioxidantes na dieta. Entre os métodos de inquérito alimentar, os mais frequentemente utilizados são Inquérito Recordatório de 24 horas (IR24h), Diário Alimentar (DA) e Questionário de Frequência Alimentar (QFA).

Para avaliar o consumo na dieta de nutrientes e antioxidantes é fundamental que métodos acurados e confiáveis estejam disponíveis. A escolha do método deve levar em conta características específicas do projeto e a viabilidade. Métodos que envolvem registros detalhados de consumo, ou baseiam-se em lembrança do consumo recente, fornecem informações mais acuradas, menos suscetíveis a vieses de memória de longo prazo. Por outro lado, a variabilidade dia-a-dia das escolhas alimentares pode limitar a habilidade dos registros alimentares e dos recordatórios em capturar o consumo usual de nutrientes, problema que pode ser superado pela utilização de questionários de frequência alimentar com recordatório de um período de tempo mais prolongado.¹⁸⁹

O Inquérito Recordatório de 24 horas (IR24h) é um dos métodos mais utilizados para avaliar o consumo alimentar atual de indivíduos ou grupos populacionais. Consiste no relato de todos os alimentos e bebidas consumidos nas últimas 24 horas ou no dia anterior, com a descrição adicional do tamanho das porções consumidas. É de fácil aplicação e baixo custo, porém sujeito à memória do indivíduo, principalmente no que diz respeito às porções ingeridas.¹⁹⁰ A utilização de um único recordatório de 24 horas não é adequada para estimar a dieta usual, uma vez que há uma grande variabilidade no consumo de alimentos, especialmente de micronutrientes como os eletrólitos e vitaminas, que poderiam não ser capturados por esse método.

O Diário Alimentar (DA) também é amplamente utilizado para avaliar o consumo atual de alimentos, de um ou mais dias. Consiste no registro de todos os alimentos consumidos e suas respectivas quantidades, tendo a vantagem de não ser dependente da memória. Como limitação, há a possibilidade de sub ou superestimação dos alimentos no momento do registro, enviesando os resultados.¹⁹⁰

Os Questionários de Frequência Alimentar (QFA) têm sido utilizados em grandes estudos epidemiológicos para examinar a relação entre dieta e doenças,¹⁴⁸ para comparar o consumo da dieta entre grupos¹⁹¹ e em estudos experimentais¹⁹² para avaliar a composição total da dieta e suas mudanças. Os questionários de frequência alimentar são os mais adequados para avaliação da dieta usual, apesar de também serem suscetíveis a erros na mensuração, principalmente devido ao consumo subestimado de alguns alimentos na dieta.¹⁴¹

Apesar de amplamente utilizados, recentes publicações têm relatado que os QFA raramente são acurados o suficiente para avaliar o consumo de indivíduos ou pequenos

grupos, devido a suas limitações.¹⁵ Entretanto, os mesmos autores enfatizaram as potenciais limitações de outros instrumentos de avaliação do consumo alimentar, como os registros diários ou os registros durante o período de sete dias, que também apresentam tem o consumo diferente do consumo real.¹⁹³

Investigação de Natarajan e colaboradores examinaram as contribuições de dois métodos de avaliação do consumo na dieta, o recordatório de 24 horas e o QFA para prever a concentração plasmática de carotenóides, em mulheres.¹⁸⁹ A estimativa do consumo de carotenóides, em ambos os métodos de avaliação da dieta, foi fortemente associada com as concentrações plasmáticas destes compostos, enfatizando a importância do uso de duas medidas para avaliar o consumo alimentar, que podem ser mais informativas e menos sujeitas a erros de classificação.

Concentrações séricas de vitaminas C e β -carotenos, além da excreção urinária de sódio e potássio, também têm sido utilizados em grandes estudos, em substituição ou em conjunto com os questionários de frequência alimentar.¹⁹⁴ No entanto, existem dificuldades na utilização dos biomarcadores, uma vez que os mesmos podem sofrer alterações ambientais, como à exposição ao tabaco, por exemplo, que diminui o nível sérico da vitamina C, causando informações não confiáveis sobre o consumo alimentar.¹⁹⁵ Adicionalmente, os níveis de antioxidantes podem ser marcadores substitutos de outras variáveis como raça, pobreza ou estado nutricional.¹⁹⁴

Devido à elevada prevalência de sintomas de asma e sua associação com obesidade na população de crianças e adolescentes, é de suma importância à realização de estudos a fim de estimar a magnitude desta associação. O consumo de antioxidantes, nutrientes e gorduras na dieta parece ser um dos mecanismos ligados à obesidade nesta população, apesar do número ainda incipiente de pesquisas nesta população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Bjorksten B, Burr M, et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 2000;16(3):420-26.
2. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8(3):483-91.
3. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12(2):315-35.
4. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001;56(11):845-50.
5. Shaheen SO. Obesity and asthma: cause for concern? *Clin Exp Allergy* 1999;29(3):291-93.
6. Celedon JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST, Wang B, Fang Z, et al. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):1835-40.
7. Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol* 1999;150(3):255-62.
8. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56 Suppl 2:ii64-73.
9. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999;54(5):396-402.
10. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001;56(11):835-38.
11. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1344-49.
12. Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax* 2001;56(2):133-37.
13. Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1990;132(1):67-76.

14. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997;52(2):166-70.
15. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Block G. Relationship between dietary antioxidants and childhood asthma: more epidemiological studies are needed. *Med Hypotheses* 2004;62(2):280-90.
16. Picado C, Deulofeu R, Lleonart R, Agusti M, Mullol J, Quinto L, et al. Dietary micronutrients/antioxidants and their relationship with bronchial asthma severity. *Allergy* 2001;56(1):43-49.
17. Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PG. Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):1823-28.
18. Tabak C, Smit HA, Heederik D, Ocke MC, Kromhout D. Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study). *Clin Exp Allergy* 2001;31(5):747-55.
19. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Kim DH, Margolis HG. Dietary magnesium, potassium, sodium, and children's lung function. *Am J Epidemiol* 2002;155(2):125-31.
20. Cook DG, Carey IM, Whincup PH, Papacosta O, Chirico S, Bruckdorfer KR, et al. Effect of fresh fruit consumption on lung function and wheeze in children. *Thorax* 1997;52(7):628-33.
21. Kassaye T, Becklake MR, Receveur O, Hanley JA, Johns T. Association between vitamin A status and lung function level in children aged 6--9 years in Wukro wereda, Northern Ethiopia. *Int J Epidemiol* 2001;30(3):457-64.
22. Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001;17(3):436-43.
23. Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, Fortes C, Renzoni E, Rusconi F, et al. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment). *Thorax* 2000;55(4):283-88.
24. Sennhauser FH, Braun-Fahrlander C, Wildhaber JH. The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatr Respir Rev* 2005;6(1):2-7.
25. Fischer GB, Camargos PA. Paediatric asthma management in developing countries. *Paediatr Respir Rev* 2002;3(4):285-91.
26. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000;30(6):439-44.

27. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-38.
28. Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2):S466-72.
29. Holgate ST, Price D, Valovirta E. Asthma out of control? A structured review of recent patient surveys. *BMC Pulm Med* 2006;6 Suppl 1:S2.
30. Lenney W, Bush A. Guest editorial. *Paediatr Respir Rev* 2001;2(4):279.
31. Fischer GB, Camargos PA, Mocelin HT. The burden of asthma in children: a Latin American perspective. *Paediatr Respir Rev* 2005;6(1):8-13.
32. Goodman DC, Stukel TA, Chang CH. Trends in pediatric asthma hospitalization rates: regional and socioeconomic differences. *Pediatrics* 1998;101(2):208-13.
33. Chatkin JM, Barreto SM, Fonseca NA, Gutierrez CA, Sears MR. Trends in asthma mortality in young people in southern Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(3):287-92.
34. Rubin RN, Navon L, Cassano PA. Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in youth. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):393-98.
35. Sole D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosario NA, et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr* 2007;53(1):13-21.
36. McCarthy M. Researchers call for more research into asthma in Latin America. *Lancet* 2003;361(9371):1797.
37. Yeatts K, Sly P, Shore S, Weiss S, Martinez F, Geller A, et al. A brief targeted review of susceptibility factors, environmental exposures, asthma incidence, and recommendations for future asthma incidence research. *Environ Health Perspect* 2006;114(4):634-40.
38. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
39. Beasley R, Ellwood P, Asher I. International patterns of the prevalence of pediatric asthma the ISAAC program. *Pediatr Clin North Am* 2003;50(3):539-53.
40. Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8(6):376-82.

41. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:52-66; discussion 90-91.
42. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62(9):758-66.
43. Ward DG, Halpin DM, Seamark DA. How accurate is diagnosis of asthma in a general practice database? A review of patients' notes and questionnaire-reported symptoms. *Br J Gen Pract* 2004;54(507):753-58.
44. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989;2(10):940-45.
45. Crane J, Mallol J, Beasley R, Stewart A, Asher MI. Agreement between written and video questions for comparing asthma symptoms in ISAAC. *Eur Respir J* 2003;21(3):455-61.
46. Busquets RM, Anto JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 yrs in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996;9(10):2094-98.
47. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989;64(10):1452-56.
48. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7(5):954-60.
49. Samet JM. Epidemiologic approaches for the identification of asthma. *Chest* 1987;91(6 Suppl):74S-78S.
50. Rosario NA, Ferrari FP. Questionnaires in asthma epidemiology. *Eur Respir J* 1998;12(4):1000.
51. Weissman DN. Epidemiology of asthma: severity matters. *Chest* 2002;121(1):6-8.
52. Burney P, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987;91(6 Suppl):79S-83S.
53. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3(1):32-35.
54. Burrows B, Lebowitz MD, Barbee RA, Cline MG. Findings before diagnoses of asthma among the elderly in a longitudinal study of a general population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88(6):870-77.
55. de Marco R, Cerveri I, Bugiani M, Ferrari M, Verlato G. An undetected burden of asthma in Italy: the relationship between clinical and epidemiological diagnosis of asthma. *Eur Respir J* 1998;11(3):599-605.

56. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996;25(3):609-16.
57. Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 1999;14(4):951-57.
58. Burr ML. Diagnosing asthma by questionnaire in epidemiological surveys. *Clin Exp Allergy* 1992;22(5):509-10.
59. Sistek D, Wickens K, Armstrong R, D'Souza W, Town I, Crane J. Predictive value of respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness to diagnose asthma in New Zealand. *Respir Med* 2006;100(12):2107-11.
60. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Volmink JA, Weinberg EG, Zwarenstein M. Prevalence and reliability of asthma symptoms in primary school children in Cape Town. *Int J Epidemiol* 1995;24(6):1138-45.
61. Shaw RA, Crane J, Pearce N, Burgess CD, Bremner P, Woodman K, et al. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin Exp Allergy* 1992;22(5):561-68.
62. Biino G, Rezzani C, Grassi M, Marinoni A. ECRHS screening questionnaire scoring: a methodological suggestion for asthma assessment. European Community Health Survey. *J Outcome Meas* 2000;4(4):740-62.
63. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351(9111):1225-32.
64. Sole D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11(2):123-28.
65. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, Pacey S, Pringle M, et al. Oral magnesium and vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33(10):1355-59.
66. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14(1):32-38.
67. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996;348(9034):1060-64.
68. Chen Y. Environmental tobacco smoke, low birth weight, and hospitalization for respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(1):54-58.
69. Taylor B, Wadsworth J. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch Dis Child* 1987;62(8):786-91.

70. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94(1):136-40.
71. Wang X, Mensinga TT, Schouten JP, Rijcken B, Weiss ST. Determinants of maximally attained level of pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):941-49.
72. Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, Nel AE, Rogers CA. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ Health Perspect* 2006;114(4):627-33.
73. Peat JK, Tovey E, Gray EJ, Mellis CM, Woolcock AJ. Asthma severity and morbidity in a population sample of Sydney schoolchildren: Part II--Importance of house dust mite allergens. *Aust N Z J Med* 1994;24(3):270-76.
74. Peat JK. Prevention of asthma. *Eur Respir J* 1996;9(7):1545-55.
75. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30(5):615-27.
76. Waite DA, Eyles EF, Tonkin SL, O'Donnell TV. Asthma prevalence in Tokelauan children in two environments. *Clin Allergy* 1980;10(1):71-75.
77. Smith JM, Harding LK, Cumming G. The changing prevalence of asthma in school children. *Clin Allergy* 1971;1(1):57-61.
78. Sears MR, Burrows B, Herbison GP, Flannery EM, Holdaway MD. Atopy in childhood. III. Relationship with pulmonary function and airway responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1993;23(11):957-63.
79. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(1):78-85.
80. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5 Suppl 1:4-104.
81. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *Jama* 2004;291(23):2847-50.
82. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(1):39-47.
83. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama* 2006;295(13):1549-55.
84. Jubber AS. Respiratory complications of obesity. *Int J Clin Pract* 2004;58(6):573-80.
85. Jackson RJ. The impact of the built environment on health: an emerging field. *Am J Public Health* 2003;93(9):1382-84.

86. Lucas SR, Platts-Mills TA. Paediatric asthma and obesity. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(4):233-38.
87. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):971-77.
88. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-43.
89. Vieira Mde F, Araujo CL, Neutzling MB, Hallal PC, Menezes AM. Diagnosis of overweight and obesity in adolescents from the 1993 Pelotas Birth Cohort Study, Rio Grande do Sul State, Brazil: comparison of two diagnostic criteria. *Cad Saude Publica* 2007;23(12):2993-99.
90. Quattrin T, Liu E, Shaw N, Shine B, Chiang E. Obese children who are referred to the pediatric endocrinologist: characteristics and outcome. *Pediatrics* 2005;115(2):348-51.
91. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *Jama* 2001;286(22):2845-48.
92. Popkin BM, Conde W, Hou N, Monteiro C. Is there a lag globally in overweight trends for children compared with adults? *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(10):1846-53.
93. Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev* 2001;2(2):99-106.
94. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
95. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53(4):839-46.
96. James PT. Obesity: the worldwide epidemic. *Clin Dermatol* 2004;22(4):276-80.
97. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1109-17.
98. Ulger Z, Demir E, Tanac R, Goksen D, Gulen F, Darcan S, et al. The effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness. *Turk J Pediatr* 2006;48(1):43-50.
99. Chinn S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J Asthma* 2003;40(1):1-16.
100. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *J Asthma* 2001;38(6):509-15.
101. Epstein LH, Wu YW, Paluch RA, Cerny FJ, Dorn JP. Asthma and maternal body mass index are related to pediatric body mass index and obesity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Obes Res* 2000;8(8):575-81.

102. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91(4):334-39.
103. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56(1):4-8.
104. Update: prevalence of overweight among children, adolescents, and adults--United States, 1988-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(9):198-202.
105. Seidell JC, de Groot LC, van Sonsbeek JL, Deurenberg P, Hautvast JG. Associations of moderate and severe overweight with self-reported illness and medical care in Dutch adults. *Am J Public Health* 1986;76(3):264-69.
106. Camargo CA, Jr., Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159(21):2582-88.
107. Raby BA, Celedon JC, Litonjua AA, Phipatanakul W, Sredl D, Oken E, et al. Low-normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age. *Pediatrics* 2004;114(3):e327-32.
108. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(2):185-93.
109. Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):959-67.
110. Gil FR, Lauzon AM. Smooth muscle molecular mechanics in airway hyperresponsiveness and asthma. *Can J Physiol Pharmacol* 2007;85(1):133-40.
111. Varner AE. An immunologic mechanism for the association between obesity and asthma. *Arch Intern Med* 2000;160(15):2395-6; author reply 2396-97.
112. Degano B, Mourlanette P, Valmary S, Pontier S, Prevost MC, Escamilla R. Differential effects of low and high-dose estradiol on airway reactivity in ovariectomized rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;138(2-3):265-74.
113. Burney PG. The causes of asthma--does salt potentiate bronchial activity? Discussion paper. *J R Soc Med* 1987;80(6):364-67.
114. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994;49(2):171-74.
115. 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):661-66.
116. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999;29(3):323-29.

117. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Hirakata VN, Maldonado M, et al. [Prevalence and severity of asthma among adolescents and their relationship with the body mass index]. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(4):305-9.
118. Del-Rio-Navarro BE, Fanghanel G, Berber A, Sanchez-Reyes L, Estrada-Reyes E, Sienra-Monge JJ. The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13(2):118-23.
119. Hedberg A, Rossner S. Body weight characteristics of subjects on asthma medication. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(9):1217-25.
120. Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. *Eur Respir J* 2000;16(5):866-70.
121. Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA, Cerny F. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(12):1197-200.
122. Luder E, Melnik TA, DiMaio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr* 1998;132(4):699-703.
123. Mai XM, Nilsson L, Axelson O, Braback L, Sandin A, Kjellman NI, et al. High body mass index, asthma and allergy in Swedish schoolchildren participating in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Phase II. *Acta Paediatr* 2003;92(10):1144-48.
124. Thomson CC, Clark S, Camargo CA, Jr. Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department. *Chest* 2003;124(3):795-802.
125. Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):963-68.
126. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003;158(5):406-15.
127. Sood A. Does obesity weigh heavily on the health of the human airway? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):921-24.
128. Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004;160(10):969-76.
129. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):925-27.
130. Inselma LS, Milanese A, Deurloo A. Effect of obesity on pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol* 1993;16(2):130-37.

131. Sampson MG, Grassino AE. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J Appl Physiol* 1983;55(4):1269-76.
132. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006;110(1):83-102.
133. Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(3):281-89.
134. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997;10(1):6-12.
135. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320(7238):827-32.
136. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125(6):2046-52.
137. Sanguinetti CM. Oxidant/antioxidant imbalance: role in the pathogenesis of COPD. *Respiration* 1992;59 Suppl 1:20-23.
138. Lands LC. Nutrition in pediatric lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2007;8(4):305-11.
139. Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. *Arch Intern Med* 1997;157(1):23-34.
140. Currie GP, Devereux GS, Lee DK, Ayres JG. Recent developments in asthma management. *BMJ* 2005;330(7491):585-9.
141. Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev* 2001;23(2):268-87.
142. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax* 2000;55(9):775-9.
143. Devereux G. Early life events in asthma--diet. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(8):663-73.
144. Greene LS. Asthma, oxidant stress, and diet. *Nutrition* 1999;15(11-12):899-907.
145. Baker JC, Ayres JG. Diet and asthma. *Respir Med* 2000;94(10):925-34.
146. Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Tellez-Rojo MM, Moreno-Macias H, Reyes-Ruiz NI, et al. Antioxidant supplementation and lung functions among children with asthma exposed to high levels of air pollutants. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):703-9.
147. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(2):531-54.
148. Troisi RJ, Willett WC, Weiss ST, Trichopoulos D, Rosner B, Speizer FE. A prospective study of diet and adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1401-8.

149. Schunemann HJ, McCann S, Grant BJ, Trevisan M, Muti P, Freudenheim JL. Lung function in relation to intake of carotenoids and other antioxidant vitamins in a population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;155(5):463-71.
150. Shaheen SO, Newson RB, Rayman MP, Wong AP, Tumilty MK, Phillips JM, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium supplementation in adult asthma. *Thorax* 2007;62(6):483-90.
151. Schwartz J, Weiss ST. Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Am J Clin Nutr* 1994;59(1):110-14.
152. Pryor WA. Can vitamin E protect humans against the pathological effects of ozone in smog? *Am J Clin Nutr* 1991;53(3):702-22.
153. Sharma MK, Buettner GR. Interaction of vitamin C and vitamin E during free radical stress in plasma: an ESR study. *Free Radic Biol Med* 1993;14(6):649-53.
154. Samet JM, Hatch GE, Horstman D, Steck-Scott S, Arab L, Bromberg PA, et al. Effect of antioxidant supplementation on ozone-induced lung injury in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):819-25.
155. Grievink L, Jansen SM, van't Veer P, Brunekreef B. Acute effects of ozone on pulmonary function of cyclists receiving antioxidant supplements. *Occup Environ Med* 1998;55(1):13-17.
156. Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. Fresh fruit intake and asthma symptoms in young British adults: confounding or effect modification by smoking? *Eur Respir J* 1999;13(4):744-50.
157. La Vecchia C, Decarli A, Pagano R. Vegetable consumption and risk of chronic disease. *Epidemiology* 1998;9(2):208-10.
158. Britton JR, Pavord ID, Richards KA, Knox AJ, Wisniewski AF, Lewis SA, et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1383-87.
159. Strachan DP, Cox BD, Erzinclioglu SW, Walters DE, Whichelow MJ. Ventilatory function and winter fresh fruit consumption in a random sample of British adults. *Thorax* 1991;46(9):624-29.
160. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, Tockman MS, Comstock GW, Shimakawa T, et al. Does dietary vitamin A protect against airway obstruction? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):978-82.
161. Grievink L, Smit HA, Ocke MC, van 't Veer P, Kromhout D. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGEN study. *Thorax* 1998;53(3):166-71.

162. Britton J, Pavord I, Richards K, Wisniewski A, Knox A, Lewis S, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994;344(8919):357-62.
163. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* 1996;164(3):137-40.
164. Heinrich J, Holscher B, Bolte G, Winkler G. Allergic sensitization and diet: ecological analysis in selected European cities. *Eur Respir J* 2001;17(3):395-402.
165. Devereux G, Beach JR, Bromly C, Avery AJ, Ayatollahi SM, Williams SM, et al. Effect of dietary sodium on airways responsiveness and its importance in the epidemiology of asthma: an evaluation in three areas of northern England. *Thorax* 1995;50(9):941-47.
166. Britton J, Pavord I, Richards K, Knox A, Wisniewski A, Weiss S, et al. Dietary sodium intake and the risk of airway hyperreactivity in a random adult population. *Thorax* 1994;49(9):875-80.
167. Pistelli R, Forastiere F, Corbo GM, Dell'Orco V, Brancato G, Agabiti N, et al. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness are related to dietary salt intake and urinary potassium excretion in male children. *Eur Respir J* 1993;6(4):517-22.
168. Burney PG, Neild JE, Twort CH, Chinn S, Jones TD, Mitchell WD, et al. Effect of changing dietary sodium on the airway response to histamine. *Thorax* 1989;44(1):36-41.
169. Carey OJ, Locke C, Cookson JB. Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men. *Thorax* 1993;48(7):714-18.
170. Medici TC, Schmid AZ, Hacki M, Vetter W. Are asthmatics salt-sensitive? A preliminary controlled study. *Chest* 1993;104(4):1138-43.
171. Lieberman D, Heimer D. Effect of dietary sodium on the severity of bronchial asthma. *Thorax* 1992;47(5):360-62.
172. Bernstein WK, Khastgir T, Khastgir A, Hernandez E, Miller J, Schonfeld SA, et al. Lack of effectiveness of magnesium in chronic stable asthma. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in normal subjects and in patients with chronic stable asthma. *Arch Intern Med* 1995;155(3):271-76.
173. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996;129(6):809-14.
174. Green SM, Rothrock SG. Intravenous magnesium for acute asthma: failure to decrease emergency treatment duration or need for hospitalization. *Ann Emerg Med* 1992;21(3):260-65.
175. Hill J, Micklewright A, Lewis S, Britton J. Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma. *Eur Respir J* 1997;10(10):2225-29.

176. Huang SL, Pan WH. Dietary fats and asthma in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT). *Clin Exp Allergy* 2001;31(12):1875-80.
177. Mickleborough TD, Murray RL, Ionescu AA, Lindley MR. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(10):1181-89.
178. Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(12):1335-46.
179. Thien FC, Atkinson BA, Khan A, Mencia-Huerta JM, Lee TH. Effect of dietary fish oil supplementation on the antigen-induced late-phase response in the skin. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(4):829-35.
180. Dunder T, Kuikka L, Turtinen J, Rasanen L, Uhari M. Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood. *Allergy* 2001;56(5):425-28.
181. Payan DG, Wong MY, Chernov-Rogan T, Valone FH, Pickett WC, Blake VA, et al. Alterations in human leukocyte function induced by ingestion of eicosapentaenoic acid. *J Clin Immunol* 1986;6(5):402-10.
182. Arm JP, Horton CE, Mencia-Huerta JM, House F, Eiser NM, Clark TJ, et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988;43(2):84-92.
183. Almqvist C, Garden F, Xuan W, Miharshahi S, Leeder SR, Oddy W, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1438-44.
184. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman WJ, McConnell R, Peters J. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice, and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 2003;158(6):576-84.
185. Powell CV, Nash AA, Powers HJ, Primhak RA. Antioxidant status in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1994;18(1):34-38.
186. Pearson PJ, Lewis SA, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax* 2004;59(8):652-56.
187. Ram FS, Rowe BH, Kaur B. Vitamin C supplementation for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD000993.
188. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD001283.
189. Natarajan L, Rock CL, Major JM, Thomson CA, Caan BJ, Flatt SW, et al. On the importance of using multiple methods of dietary assessment. *Epidemiology* 2004;15(6):738-45.
190. Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. *J Nutr* 1994;124(11 Suppl):2245S-2317S.

191. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000;72(4):912-21.
192. Kristal AR, Feng Z, Coates RJ, Oberman A, George V. Associations of race/ethnicity, education, and dietary intervention with the validity and reliability of a food frequency questionnaire: the Women's Health Trial Feasibility Study in Minority Populations. *Am J Epidemiol* 1997;146(10):856-69.
193. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, Block D, Block G. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr* 2002;12(1):17-31.
194. Harik-Khan RI, Muller DC, Wise RA. Serum vitamin levels and the risk of asthma in children. *Am J Epidemiol* 2004;159(4):351-57.
195. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2):341-57.

Paper to be submitted to the Journal of Asthma

PERFORMANCE OF THE ISAAC QUESTIONNAIRE TO ESTABLISH THE PREVALENCE OF ASTHMA IN ADOLESCENTS: A POPULATION-BASED STUDY

Lukrafka JL¹, Fuchs SC^{2,7}, Moreira LB^{3,7}, Picon RV⁴, Fischer GB⁵, Fuchs FD^{6,7}

¹ Assistant Professor, School of Physiotherapy, Rede Metodista de Educação do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Cel. Joaquim Pedro Salgado 80. PA, RS, Brazil. CEP 90420-060.

² Associate Professor, Department of Social Medicine, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003.

³ Associate Professor, Department of Pharmacology, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003.

⁴ Undergraduating, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003.

⁵ Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médica, Porto Alegre, RS, Brazil. Address: R. Cel. Bordini 830/509. CEP 90440-003.

⁶ Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine and Cardiology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003.

⁷ Researcher of Hospital de Clínica de Porto Alegre – INCT-ATS. Address: Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa. CEP 90035-003.

Corresponding author:

Prof. Dr. Sandra Costa Fuchs
Centro de Pesquisa Cardiolab - Hipertensão
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 90035-003
Porto Alegre, RS, Brasil
Fax: +55 (XXX) 51 21017621
E-mail: scfuchs@terra.com.br

Funding: Brazilian National Research Council (CNPq; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), including a grant from the Program for Centers of Excellence (PRONEX), FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul; researchers in charge: Dr. Sandra C. Fuchs, Dr. Leila B. Moreira, and Dr. Flavio D. Fuchs), and FIPE/HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Abstract

Background: The epidemiology of asthma has been investigated through standardized questionnaires, such as the ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) protocol. The diagnostic performance of their questions was not established to date in Brazil, since it partially depends on prevalence rates.

Aim: To investigate the association between positive answers to the questions of the ISAAC questionnaire with the medical diagnosis of asthma.

Methods: This is a population-based cross-sectional study of adolescents of both sexes, aged between 12 and 19 years, investigated in the project Syndrome of Obesity and Risk Factors for Cardiovascular Disease Study (SOFT Study). Asthma symptoms were evaluated through the ISAAC protocol. The validity of each questionnaire item was assessed by calculating sensitivity (Se), specificity (Sp), and positive and negative post-test probabilities, as well as the concordance index (Youden's Index), taking as gold standard a medical diagnosis of asthma.

Results: Among 615 adolescents enrolled in the SOFT study, 575 were investigated using the ISAAQ protocol. Overall, 28.1% of adolescents reported a lifetime medical diagnosis of asthma and 41.4% reported at least one episode of wheezing. Ever wheezing presented higher sensitivity and Youden's index in comparison to the diagnosis of asthma. Among the predictive symptoms of ever having had asthma, adolescents who reported ever wheezing were at about eight times more likely (8.3 CI 95%=4.9-14.2) to have ever had asthma, independently of age and sex. Among symptoms reported for the last 12 months, dry cough at night without cold or respiratory infection, was the strongest independent predictor (8.8 95%CI: 6.1-12.7).

Conclusions: Ever wheezing was the most sensitive and concordant symptom with the medical diagnosis of asthma. Predictive symptoms of the medical diagnosis of asthma were coughing (without cold or respiratory infection) and wheezing during the last 12 months, independently of sex or age.

Keywords: asthma, epidemiology, sensitivity, specificity, positive post-test probability, ISAAC questionnaire

Introduction

The prevalence of asthma among children and adolescents increased in the last two decades in both developed ^{1,2} and developing ³ countries. Although in some countries the prevalence of asthma seems to be stable or even had been reduced in the last years, high prevalence of asthma symptoms has been reported in Latin America. ^{4,5} Difficulties to estimate the prevalence of asthma include the definition ⁵ and the criteria of abnormality. ^{6,7}

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 1 - used eight core questions in order to assess the prevalence and severity of asthma in populations. ⁸ Among the symptoms of asthma, the word wheezing is not mentioned in only two questions: “dry cough at night, with no concurrent cold or respiratory infection” and “have you ever had asthma”. The last question is based on the previous diagnosis of asthma. Since not all children with asthma are referred to medical care, the ISAAC protocol uses wheezing to detect asthma in children without a previous diagnosis. However, there are other diseases manifesting through wheezing, ⁹ and its perception varies across people and cultures. ¹⁰ The performance of the ISAAC questionnaire in other than English-speaking countries depends on whether the wording was good enough to capture the meaning of wheezing and asthma in the everyday language, accounting for the prevalence of symptoms.

The absence of a reference test to detect asthma in population-based studies has led to the use of previous diagnosis both for validation of tools ^{11,12} and for comparison with functional test results. ¹³ In this analysis, we assessed the diagnostic performance of symptoms of asthma, through questions of the ISAAC questionnaire, in relation to diagnosis of asthma by a physician. In addition, we evaluated symptoms as predictors of diagnosis of asthma, independently of age, sex, and other symptoms, in a population-based sample of adolescents from Southern Brazil.

Participants and Methods

Study design

This population-based cross-sectional study enrolled 12-19 year-olds boys and girls living in Porto Alegre, the capital of Rio Grande do Sul state, Brazil. Participants were

selected through a multistage population-based sampling, based on geographic subdivisions of the city, defined by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (census sectors of 2000). A systematic random sample of 106 census sectors, out of 2,157, was conducted, followed by a simple random sample of one block in each sector and, using a systematic random sample, 32 houses in each block were picked up, enrolling all adolescents of each house.

Previously to the data collection, these houses were visited by the supervisors in order to update the residents and provide data to create the age strata. At each sampling frame a different probability of selection was generated by the sample plan in order to conduct the analysis taking into account the effect of design.

This study is part of the Syndrome of Obesity and Risk Factors for cardiovascular disease study (SOFT Study), conducted between Jan 2005 and Nov 2007. The SOFT study included a representative sample of the adolescent, adult and elderly population from Porto Alegre to study risk factors for cardiovascular disease and other chronic diseases. The study was approved by the Research Ethical Committee of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre, and all participants or their legal representatives signed a written consent form.

Variables under study

Trained interviewers conducted household visits to apply the standardized questionnaire inquiring about education (years at school), lifestyle behaviors, previous medical diagnoses, and other conditions. Adolescent age was calculated by subtracting the date of birth from the date of interview. Skin color was self-reported. Education was assessed through the number of successfully completed grades at school.

The prevalence of asthma was investigated using the ISAAC questionnaire, validated to Portuguese,¹⁴ composed of standardized questions related to symptoms of asthma and of wheezing. The core questions of the ISAAC protocol include: “ever wheezing”, “wheezing in the last 12 months”, “attacks of wheezing in the last 12 months”, “cough with no cold or respiratory infection”, “sleep disturbed due to wheezing”, “wheezing due to exercise”, “speech limited due to wheezing” and “ever had asthma”. Four additional questions related to the severity of asthma – “asthma attacks in the last 12 months”, “attende in emergency service in the last 12 months because of asthma”, “hospitalization

in the last 12 months due to asthma” and “use of medications to treat asthma” – were asked.¹⁴

Lifetime asthma diagnosis was defined by a positive response to the question: “Have you ever been told by a physician that you have asthma or bronchitis?”,^{12, 15, 16} which was used as a reference test.¹⁶

Research Team and Quality Control

The research team included 2 coordinators, 8 supervisors and 50 certified interviewers that cross-examined participants. The interviewers were blinded to the hypotheses and outcomes used in the study. Quality control was performed by supervisors who followed the interviews, checked questionnaire fulfilling, and reviewed the encoded answers. A random sample of about 10% of the participants was interviewed again to ensure the quality of information.

Sample size calculation

It was calculated that at least about 452 adolescents should be investigated in order to test the diagnostic performance of the asthma symptoms. It was assumed to detect sensitivity of 0.75 and specificity of 0.90, with 95% confidence interval, 5% of precision and non-cases / cases ratio of three. The Epidat, version 3.1, 2006, from the Pan American Health Organization (PAHO/WHO), was adopted to calculate the sample size.

Data entry and statistical analyses

The data entry was carried out using Epiinfo 2000, (version 3.3.2, Atlanta, GA, USA), in duplicate, and controlling for amplitude and consistence. The analysis was carried out using statistical tests in the complex sample module of the Statistical Package for Social Sciences (SPSS 16.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA), using the Complex Sampling module, in order to account for the effect design. Prevalence of different

operational definitions of asthma was calculated using the whole sample as the denominator.

The validity of each question was assessed by calculating sensitivity (Se; the true positive according to the reference test), specificity (Sp; the true negative according to the lifetime asthma diagnosis) and positive post-test probability (PPPT; "true" asthmatics - lifetime asthma diagnosis - among all those who had a positive symptom) and negative post-test probability (NPPT; probability of lifetime asthma diagnosis among participants without asthma symptoms). The concordance between symptoms and diagnosis of asthma was calculated through Youden's Index (sensitivity + specificity - 1). The closest values of the unit reflect the agreement between the symptom used as a diagnostic test and the reference test.¹⁷

Cox's regression analysis, with time equal to one, was used to evaluate predictive symptoms of lifetime asthma diagnosis, adjusting for intervenient variables such as sex and age. The results were presented through the adjusted ratio risk (RR) and confidence intervals of 95% (95% CI).

Results

A total of 700 adolescents were contacted, 615 were interviewed and a subsample of 575 was investigated using the ISAAC questionnaire. Adolescents were, on average, 16.0 years old (95% CI: 15.9-16.2) and 49.8% were males. Overall, 28.1% of the adolescents reported lifetime asthma diagnosis and 41.4% had had wheezing ever (Table 1). Among symptoms reported in the last 12 months, wheezing was the most prevalent (17.6%), followed by dry cough at night, but no concurrent cold or respiratory infection (12.5%), and 9.4% adolescents had wheezing severe enough to limit speech.

Table 2 shows that among the symptoms, ever wheezing presented the highest sensitivity (81.4%) and Youden's index (0.56), but low positive post-test probability. All other symptoms had lower sensitivity, but specificity higher than 92.0%.

Table 3 shows the symptoms predictors of lifetime asthma diagnosis, adjusting for age and sex. Adolescents who reported ever wheezing were at about eight times more likely to report the diagnosis of asthma made by a physician, independently of age and sex. Among symptoms reported for the last 12 months, dry cough at night without

concurrent cold or respiratory infection, was the strongest independent predictor.

Wheezing during or after exercise and sleep disturbed by wheeze one or more nights per week were also predictors of lifetime diagnosis of asthma.

Discussion

This study showed that the diagnosis of asthma based on a report of a physicians diagnosis and positive answers to the core questions of the ISAAC protocol were quite frequent in adolescents in our city. In addition, there was strong association between some positive answers to the questions of the ISAAC protocol and the diagnosis of asthma by a physician, particularly of the “Ever wheezing”, “wheezing and in the last 12 months” and “cough with no cold or respiratory infection”.^{4, 9, 18} We did not intend to formally validate the symptoms of asthma, which had already been done^{14, 19} but to analyze their diagnostic performance in the detection of asthma, using a large population-based sample of adolescents. The ISAAC questionnaire has been largely adopted to investigate prevalence and severity of asthma,^{3, 4, 7} but it does not specify the performance of the different questions or a combination of questions to report asthma prevalence rates. Ever wheezing and lifetime asthma have identical time frames, but the construct of these symptoms is different.

This study confirmed the high prevalence of ever wheezing (41%) and lifetime asthma diagnosis (28%). Similar prevalence rates of 42% and 31%, respectively, had already been reported among southern Brazilian children.²⁰ These results suggest that most adolescents with symptoms were not labeled as asthmatics, and that wheezing is probably used to describe other respiratory sounds. Among the symptoms of asthma, ever wheezing was both sensitive and specific for reporting a physician diagnosis of asthma, and 81% of adolescents were correctly screened by that question. However, ever wheezing was able to identify correctly nearly 55% of lifetime asthma diagnosis (positive post-test probability) and the Youden index was 0.56. Therefore, interpreting ever wheezing as being asthma, overestimates the prevalence of asthma among adolescents. In spite of a lower positive post-test probability, sensitivity was reasonably high (81%), indicating that the majority of asthmatic adolescents would be detected by ever wheezing. The use of ever wheezing question, instead of medical diagnosis of asthma, would be worthy where there is no universal access to health care.

All symptoms reported during the last 12 months had low sensitivity, but very high specificity. It suggests that they are not as useful as ever wheezing for detecting lifetime asthma diagnosis. However, the reports of cough without cold or respiratory infection, sleep disturbed due to wheezing, wheezing due to exercise, and speech limited due to wheezing during the last month had nearly 98% specificity. Therefore, these questions are rarely positive in the absence of a lifetime asthma diagnosis. Consequently, a positive result for any of them might be useful to confirm a diagnosis that has been suggested by ever or wheezing in the last 12 months.

All symptoms were predictors of lifetime asthma diagnosis independently of age and sex. However, cough without cold or respiratory infection and wheezing due to exercise were more strong predictors of lifetime asthma diagnosis, and since they were independent of age and sex it is epidemiologically relevant for all age range of adolescents.

Epidemiological studies have adopted questionnaires of symptoms to discriminate between asthmatic and non-asthmatic children and adolescents.^{11, 21, 22} The low cost and handiness of questionnaires are advantageous over laboratory testing for large population-based studies. In practice, an evaluation performed by an experienced physician can be the closest one to a gold standard and, in the ISAAC protocol, it is likely to be captured by the answer to the “ever had asthma”.^{11, 23, 24} In this study, the role of a physician in the diagnosis was clearly stated, but the criteria to label an adolescent as asthmatic or non-asthmatic remained somewhat arbitrary.^{12, 23} A diagnosis made in the past does not preclude from the remission of symptoms and, thus, originating a bias in the prevalence of the disease. In addition, questions regarding wheezing, asthma may be still biased by the recognition or recall of the symptoms and the previous diagnosis. Even so, Wolf et al found sensitivity of 75% and specificity of 81% for asthma investigated through a self-administered questionnaire in a group of 90 school-aged children, in comparison to a medical examination.²⁵ Wheezing in the last 12 months had been validated in comparison to diagnosis of asthma made by a respiratory physician, reaching 85% sensitivity and 81% specificity.¹¹

However, symptoms present in the last 12 months are correlated manifestations of disease, and co-linearity report between the questions is seldom described. Thus, a positive answer to any of the symptoms in the last 12 months – except coughing – is dependent on the answer about wheezing. On the other hand, dry cough at night was the

strongest independent predictor of asthma, and it was less likely to be affected by other symptoms.

In conclusion, the report of ever wheezing is the most sensitive symptom and concordant with the physician diagnosis of asthma, but carried out the burden of falsely label the non-asthmatics adolescents. In addition, symptoms during the last 12 months are able to predict the diagnosis of asthma by a physician, regardless of sex or age. The high specificity of the symptoms during the last 12 months confirms their usefulness facing a positive result.

Table 1. Prevalence of different operational definitions of asthma (N=575)

	Prevalence (95% CI)
Lifetime asthma diagnosis	28.1 (24.1-32.4)
Ever wheezing	41.4 (36.3-46.7)
<i>Symptoms in the last 12 months</i>	
Wheezing	17.6 (13.9-21.9)
Asthma attacks (≥ 1)	9.7 (7.3-12.7)
Cough without cold or respiratory infection	12.5 (9.0-17.2)
Sleep disturbed due to wheezing	9.4 (6.7-13.1)
Wheezing due to exercise	6.8 (5.1-8.9)
Speech limited due to wheezing (≥ 2 words)	2.7 (1.6-4.6)
Emergency room attendee due to asthma	4.4 (3.0-6.3)
Often use of medicine for asthma	1.8 (0.9-3.4)
Hospital admission due to asthma	0.8 (0.3-2.3)

Table 2. Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive (PPPT) and negative posttest probability (NPPT) and Youden index (YI) of operational definitions of asthma

	Se (%)	Sp (%)	PPPT (%)	NPPT (%)	YI
Ever wheezing	81.4	74.2	55.2	8.9	0.56
Wheezing in the last 12 months	42.0	92.0	67.1	19.8	0.34
Cough without cold or respiratory infection	44.7	100.0	100.0	17.8	0.45
Sleep disturbed due to wheezing	25.3	96.7	75.2	23.2	0.22
Wheezing due to exercise	19.6	98.3	81.5	24.2	0.18
Speech limited due to wheezing (≥ 2 words)	7.4	99.1	76.6	26.7	0.06

Table 3. Symptoms predictors of lifetime diagnosis of asthma

	Risk ratio (95%CI)*
Ever wheezing	8.3 (4.9-14.2)
<i>Symptoms in the last 12 months</i>	
Wheezing	4.9 (3.5-6.8)
Cough without cold or respiratory infection	12.5 (9.5-16.4)
Sleep disturbed due to wheezing	4.8 (3.2-7.1)
Wheezing due to exercise	5.2 (3.9-7.0)
Speech limited due to wheezing (≥ 2 words)	4.3 (2.8-6.5)

* Risk ratio adjusted for age and sex

References

1. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989;64(10):1452-56.
2. Currie GP, Devereux GS, Lee DK, Ayres JG. Recent developments in asthma management. *BMJ* 2005;330(7491):585-89.
3. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000;30(6):439-44.
4. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62(9):758-66.
5. Anderson H, Gupta R, Kapetanakis V, Asher M, Clayton T, Robertson C, et al. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *Int J Epidemiol* 2008;13:13.
6. Goodman DC, Stukel TA, Chang CH. Trends in pediatric asthma hospitalization rates: regional and socioeconomic differences. *Pediatrics* 1998;101(2):208-13.
7. Sole D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosario NA, et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr* 2007;53(1):13-21.
8. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8(3):483-91.
9. Clark NM, Brown R, Joseph CL, Anderson EW, Liu M, Valerio M, et al. Issues in identifying asthma and estimating prevalence in an urban school population. *J Clin Epidemiol* 2002;55(9):870-81.

10. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12(2):315-35.
11. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996;25(3):609-16.
12. Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 1999;14(4):951-57.
13. Burr ML. Diagnosing asthma by questionnaire in epidemiological surveys. *Clin Exp Allergy* 1992;22(5):509-10.
14. Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8(6):376-82.
15. McGill KA, Sorkness CA, Ferguson-Page C, Gern JE, Havighurst TC, Knipfer B, et al. Asthma in non-inner city Head Start children. *Pediatrics* 1998;102(1 Pt 1):77-83.
16. Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP, et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur Respir J* 2001;17(2):214-19.
17. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3(1):32-35.
18. Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Mellis CM. Continuing the debate about measuring asthma in population studies. *Thorax* 2001;56(5):406-11.
19. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Bjorksten B, Burr M, et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 2000;16(3):420-26.

20. Chatkin MN, Menezes AM. [Prevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil]. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(5):411-16.
21. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:52-66; discussion 90-91.
22. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7(5):954-60.
23. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989;2(10):940-45.
24. Samet JM. Epidemiologic approaches for the identification of asthma. *Chest* 1987;91(6 Suppl):74S-78S.
25. Wolf RL, Berry CA, Quinn K. Development and validation of a brief pediatric screen for asthma and allergies among children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(5):500-7.

PREVALENCE OF ASTHMA SYMPTOMS AMONG ADOLESCENTS FROM SOUTHERN BRAZIL: A POPULATION-BASED STUDY

Lukrafka JL¹, Fuchs SC^{2,6}, Moreira LB^{3,6}, Bassani T⁴, Fischer GB⁵

¹ Assistant Professor, School of Physiotherapy, Rede Metodista de Educação do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Cel. Joaquim Pedro Salgado 80. PA, RS, Brazil. CEP 90420-060.

² Associate Professor, Department of Social Medicine, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003.

³ Associate Professor, Department of Pharmacology, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003.

⁴ Undergraduating, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003.

⁵ Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médica, Porto Alegre, RS, Brazil. Address: R. Cel. Bordini 830/509. CEP 90440-003.

⁶ Researcher of Hospital de Clínica de Porto Alegre – INCT-ATS. Address: Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa. CEP 90035-003.

Corresponding author:

Prof. Dr. Sandra Costa Fuchs
Centro de Pesquisa Cardiolab - Hipertensão
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 90035-003
Porto Alegre, RS, Brasil
Fax: +55 (XXX) 51 21017621
E-mail: scfuchs@terra.com.br

Funding: Brazilian National Research Council (CNPq; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), including a grant from the Program for Centers of Excellence (PRONEX), FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul; researchers in charge: Dr. Sandra C. Fuchs, Dr. Leila B. Moreira, and Dr. Flavio D. Fuchs), and FIPE/HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Abstract

Background: The rise in the prevalence of asthma in children and adolescents in different populations seems to have stabilized or even though reduced in recent years. However, in Latin America it remains in rise. Studies epidemiologicals in South-American countries show that the prevalence is one of the highest in the world, varying of 5.5% to 28% within 13-14 years old adolescents. The Objective of this study was to evaluate the prevalence of symptoms and the gravity of the asthma in accordance with the age and gender, in adolescents of 12 the 19 years selected randomly in the population of Porto Alegre.

Methods: Cross-sectional population-based study in adolescents of both genders, 12 to 19 years of age, investigated as part of the Syndrome of Obesity and Risk Factors for Cardiovascular Disease Study (SOFT Study). The adolescents were selected through multistage random sampling and interviewed at their residences. Demographic and behavioral characteristics were evaluated, as well as previous diseases and symptoms of asthma, through the specific questionnaire from protocol ISAAC - International Study of Asthma and Allergies in Childhood. To evaluate the gravity of the asthma four questions were enclosed in the specific questionnaire.

Results: Among contacted adolescents, aged 12-19, 615 (88%) were interviewed and a subsample of 577 were investigated using the ISAAC questionnaire (94%). The age average was of 15.8 ($\pm 2,2$) years, with a similar distribution between gender. The asthma symptoms had not significantly differed with the age in both the genders. The raised prevalence of asthma was observed with the question "Ever wheezing", followed by "Lifetime asthma diagnosis". The prevalence of "Wheezing in the last 12 months" presented the trend to reduce with the age, between boys ($p=0.06$). No significant difference between boys and girls was found related to the severity of the symptoms.

Conclusion: In conclusion, this study confirmed the elevated prevalence of symptoms of asthma between adolescents in a representative sample of Porto Alegre's population. The female gender obtained a higher predominance of serious symptoms of asthma among them.

Keywords: asthma, epidemiology, ISAAC questionnaire, obesity

Introduction

Asthma is the most frequent chronic disease in childhood and one of the main causes of morbidity, particularly in developing countries.^{1,2} The elevated prevalence of asthma in children and adolescents was described in different populations.^{3,4} However, it presents variations; in some regions, the prevalence of asthma seems to have been stabilized or even reduced, but it keeps increasing in others, such as Latin America.^{5,6} Epidemiological studies conducted in South American countries show that the prevalence is one of the most elevated in the world, ranging from 5.5% to 28% in adolescents of 13-14 years of age.² Despite the plenty studies of prevalence, the etiology of asthma has not been clearly elucidated, and environmental factors, such as pollution, changes in lifestyle and food intake pattern seem to be involved in the variation.⁷

Prevalence rates and potential triggering factors were investigated through a standardized protocol in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), created in 1995, which enabled the comparison of results between countries.⁸ The phase one of the ISAAC⁹ studied children, identified at schools, aged 6-7, and adolescents, aged 13-14, randomly selected in representative samples of populations from specific geographical areas. The prevalence of asthma symptoms ranged from 1.8 to 36.7% in 463,801 adolescents and 257,800 children, assessed in 56 countries. In Latin America, prevalence rates of 5 to 10% were found in Mexico and Argentina, and 20 to 25% in Brazil, Peru and Costa Rica - one of the highest in the countries evaluated in the ISAAC.^{10,11} Brazil presented prevalence of 22.7% among adolescents of 13-14 years of age.³

The third phase of ISAAC, conducted five to ten years later, showed that the prevalence of symptoms increased from 13.2% to 13.7% among adolescents¹², but in Brazil there was a reduction from 27.7% to 19.9%.⁷ Most epidemiological studies were based on the ISAAC protocol and prevalence of asthma was conducted among representative samples of school children and adolescents at specific ages.⁸

This study investigated the prevalence of asthma symptoms in adolescents of 12 to 19 years old, randomly selected from a population-base of Porto Alegre. The secondary objective was to determine the prevalence of severity symptoms according to age and gender.

Participants and methods

Study design

This population-based cross-sectional study enrolled boys and girls of 12 to 19 year old adolescents living in Porto Alegre, the capital of Rio Grande do Sul state, Brazil. Participants were selected through a multistage population-based sampling, based on geographic subdivisions of the city, defined by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (census sectors of 2000). A systematic random sample of 106 census sectors, out of 2,157, was conducted, followed by a simple random sample of one block in each sector and, using a systematic random sample, 32 houses in each block were picked up, enrolling all adolescents of each house.

Before the data collection, these houses were visited by the supervisors to update the residents and provide data to create the age strata. At each sampling frame, a different probability of selection was generated by the sample plan in order to conduct the analysis taking the effect of design into account.

This study is part of the Syndrome of Obesity and Risk Factors for cardiovascular disease study (SOFT Study), conducted between Jan. 2004 and Nov. 2007. This study included a representative sample of the adolescent, adult and elderly population from Porto Alegre to study risk factors for cardiovascular disease and other chronic diseases. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre, and all participants or their legal representatives signed a written consent form.

Variables under study

Certified interviewers conducted household interviews about education (years at school), lifestyle behaviors, previous medical diagnoses and other conditions. Adolescent age was calculated by subtracting the birth date from the date of interview. Skin color was self-reported. Education was assessed through the number of successfully completed grades at school.

The prevalence of asthma was investigated using the ISAAC questionnaire, validated in Portuguese, composed of standardized questions related to symptoms of asthma and wheezing. The core questions of the ISAAC protocol include: “ever wheezing”, “wheezing in the last 12 months”, “attacks of wheezing in the last 12 months”, “cough without cold or respiratory infection”, “sleep disturbed due to wheezing”, “wheezing due to exercise”, “speech limited due to wheezing” and “lifetime diagnosis of asthma”. Four additional questions related to the severity of asthma – “asthma attacks in the last 12 months”, “attendee in emergency service in the last 12 months because of asthma”, “hospitalization in the last 12 months due to asthma” and “use of medications to treat asthma” – were asked.

Research Team and Quality Control

The research team included 2 coordinators, 8 supervisors and 50 certified interviewers that cross-examined participants. The interviewers were blinded to the hypotheses and outcomes used in the study. Quality control was performed by supervisors who followed the interviews, checked questionnaire fulfilling and reviewed the encoded answers. A random sample of about 10% of the participants was interviewed again to ensure the information quality.

Sample size calculation

The sample size calculation defined that it would require the investigation of 180 adolescents to detect the prevalence of 16%, ranging from 12 to 24%, with power of 80% and level of significance of 1% (bivariate), considering the design effect of 2.9.

Data analysis

The collected data were entered in databases created in Epiinfo 2000 (Atlanta, GA, USA), with dual input. The prevalence rates were calculated using the total number of adolescents as denominator and the severity among those who reported asthma or wheezing. The characteristics of the adolescents were presented as mean \pm standard error (SE) or percentage. These data were described through percentage and confidence interval (CI 95%). Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®, Chicago, Il., version 16.0) taking into account the design effect and

using the complex sample module to adjust for the complex multistage sample design. For all statistical tests, bivariate $p < 0.05$ was considered as significant.

Results

A total of 700 adolescents were contacted, 615 were interviewed and a subsample of 575 was investigated using the ISAAC questionnaire. Adolescents were, on average, 16.0 years old (95% CI: 15.9-16.2) and 49.8% were males. Table 1 shows that boys and girls were similar in most characteristics, except for obesity, which was more prevalent among boys.

Table 2 highlights that the prevalence rates did not significantly differ according to age, in both boys and girls. Lifetime diagnosis of asthma was more prevalent among boys. Overall, high prevalence rates of asthma were observed in “Ever wheezing”, followed by lifetime diagnosis of asthma.

The prevalence of “wheezing in the last 12 months” presented a tendency towards reduction according to the age among boys ($p=0.06$). These findings were similar in the answer for lifetime diagnosis of asthma of boys ($p=0.07$). Table 3 shows that there was no significant difference between boys and girls for symptoms of severity.

Discussion

This study aimed at describing the prevalence of asthma symptoms and severity in adolescents between 12 and 19 years old. Our study compared the prevalence of asthma according to the three most commonly accepted definitions.^{5,13} High prevalence rates were found for “Ever wheezing” among both, boys and girls. Asthma prevalence rates were similar among boys and girls, except for lifetime diagnosis of asthma. These results confirmed that about two thirds of children with asthma or wheezing are males, with the risk of 1.4 to 1.6 times as much in boys.^{14, 15}

When observing the prevalence rates of “Ever wheezing” and asthma at younger ages, higher prevalence is found among boys. This result differs from the higher prevalence of wheezing or asthma in females.^{16, 17} Venn et al., in a cross-sectional study conducted in 27,826 British school children and adolescents from 11 to 16 years old,

showed that the inversion of prevalence when comparing both genders occurred at the age of 12.¹⁷ In this study, symptoms in the last 12 months were more frequent in girls, although some superposition occurred in the confidence intervals of prevalence.

In adolescence, girls are more likely to develop asthma due to hormonal alterations and different exposures and/or higher susceptibility to allergens, such as smoking.¹⁷ According to age and gender, it has been suggested that improvement of asthma symptoms in adolescence is a result of reduced clinical and immunological responsiveness related to hormonal changes that occur in this phase. Alterations to the size of airways, inflammatory conditions and even vascular and smooth muscle functions could also be altered by hormonal changes.¹⁸

Another hypothesis to this inversion in prevalence in the initial phase of adolescence is related to the enlarged airways of boys, which are proportionally smaller in childhood than in female children.¹⁹

Asthma severity does not seem to have different patterns when comparing boys to girls. This study did not show more frequent hospitalizations among boys, which did not confirm previously published data.²⁰ In adolescence, the highest prevalence among girls seems to justify the high number of emergency room consultations and use of medications, indicators of severity, when comparing to boys.²¹ Hospitalization rates due to asthma also follow the inversion pattern of adolescence, with a higher risk among girls.²⁰,
22

The ISAAC study utilized a sample of children and adolescents at specific ages to detect the maintenance of symptoms along this period with important hormonal changes. Epidemiological studies that utilized the standardized methodology of the ISAAC protocol have shown wide variations in prevalence rates of asthma symptoms, reported by the adolescents, mainly resulting from the criterion utilized for the definition of asthma.²³ However, there is no universal agreement on the best criterion to define asthma and the utilization of standardized questionnaires enables to identify different subgroups of asthmatic patients, depending on the methodology utilized.²⁴

The determination of criteria to classify adolescents as asthmatic or non-asthmatic is somehow arbitrary and is mainly dependent on the methods and objectives of the study.²⁵ Wheezing symptoms are highly correlated with asthma symptoms and the most frequently utilized in the characterization of asthmatic patients in population-based

studies. In practice, the clinical assessment can be the closest to a gold standard among the measured variables, and for this reason, the answer to “Have you ever had asthma diagnosis?” has been utilized as a reference test for asthma definition.^{13, 26, 27} Individually, the clinical diagnosis of asthma is obtained from a combination of clinical history, physical examination and pulmonary function tests. However, in population-based studies, the clinical diagnosis is not feasible, and instead the self-report of adolescents on asthma symptoms is utilized. The validation of these study instruments in terms of disease classification is dependent on the study objectives, the effect measurement (relative risk or risk difference) being utilized²⁵, the sample size and the percentage of positive answers.²⁸

The absence of a clinical assessment to detect asthma or an incorrect interpretation of wheezing are other explanations for the different prevalence rates, according to the symptom. The questionnaire validated in the idiom and the reproduction of the standardized questions are strategies to minimize the possibility of biases.⁷ On the other hand, the answers are subjective and can be influenced by cultural and psychological variations and social factors. However, this is a limitation of the method.⁸

The answers provided by parents or people in charge tend to underestimate or overestimate the symptoms of their children, if compared to the adolescents' self-report.²⁴ Our study included adolescents only, and for this reason the questions on asthma symptoms and severity were answered by the adolescents, which can reflect more reliable data, and the analysis through age group enables to assess the possibility of recall bias. Mallol et al.²⁹ compared the independent answers of a sample of 3,178 school adolescents of 13 to 14 years old, and another sample of 3,387 children, whose parents answered the questions from the ISAAC questionnaire. The prevalence of asthma was significantly higher when the questionnaires were fulfilled by the adolescents, and not when fulfilled by the parents, particularly in the symptoms of higher severity, such as wheezing due to exercise practice, severe episodes of wheezing and nocturnal cough. The tendency towards prevalence reduction as the age increases could be a result of the recall bias. However, the same tendency is observed in “wheezing in the last 12 months”, when this bias is less likely to affect the answers.²⁸

On the other hand, the utilization of questionnaires as instruments for the identification asthmatic patients present advantages such as convenient application, security, low cost and the possibility of being self-administered. Therefore, neither the

temporal conditions involved in asthma seasonality, neither the presence of infections in the studied individuals can affect the application of questionnaires.²⁴

In conclusion, this study confirmed the elevated prevalence of asthma symptoms among adolescents in a representative sample from the population of Porto Alegre. The female adolescents presented higher prevalence of asthma severity symptoms.

**Table 1. Characteristics of adolescents from the SOFT study (n=615)
[Percentage (IC 95%) or Mean \pm SE]^{*}**

	Boys	Girls
Age (years)	15.8 \pm 0.1	15.9 \pm 0.1
Years at school	7.5 \pm 0.2	7.5 \pm 0.2
White skin	62.4 (56.0 - 68.4)	66.8 (59.2 - 73.6)
Ever smoking	9.6 (6.4 - 14.0)	13.6 (9.8 - 18.5)
Alcohol consumption	25.5 (21.3 - 30.3)	25.4 (20.7 - 30.9)
Physical activity \geq 150 min/week	53.7 (49.6 - 57.8)	46.3 (42.2 - 50.4)
Overweight	13.1 (9.5 - 17.8)	13.9 (10.7 - 17.9)
Obesity	9.2 (6.0 - 13.9)	5.4 (3.4 - 8.6)

* Estimates adjusted due to the design effect

Table 2. Prevalence of asthma according to the operational definitions of the ISAAC questionnaire [Percentage (95% CI)]*

	Ever wheezing	Wheezing in the last 12 months	Lifetime asthma diagnosis
Boys			
12-14 y	48.6 (39.0 - 58.4)	22.5 (15.7 - 31.2)	39.6 (30.4 - 49.7)
15-17 y	40.8 (32.4 - 49.8)	18.3 (12.4 - 26.2)	29.2 (21.1 - 38.9)
18-19 y	37.3 (25.0 - 51.4)	9.8 (4.4 - 20.5)	27.5 (17.3 - 40.6)
P value	0.3	0.08	0.07
Girls			
12-14 y	37.1 (28.0 - 47.3)	21.9 (15.0 - 30.9)	25.7 (18.5 - 34.5)
15-17 y	41.2 (32.6 - 50.4)	22.9 (16.1 - 31.4)	23.7 (17.3 - 31.5)
18-19 y	35.6 (25.2 - 47.6)	15.3 (8.3 - 26.5)	23.7 (15.2 - 35.1)
P value	0.7	0.5	0.9
Boys	44.7 (37.7-51.8)	16.1 (11.6-21.8)	32.6 (26.4-39.6)
Girls	38.7 (31.9-46.0)	18.8 (13.7-25.3)	24.2 (19.3-29.8)
Total	41.4 (36.3-46.7)	17.6 (13.9-21.9)	28.1 (24.1-32.4)

* Estimates adjusted due to the design effect

Table 3. Severity of symptoms in the last 12 months according to the gender [Percentage (95% CI)] *

	Boys	Girls	P value
Wheezing in the last 12 months			0.2
1-3 crises	82.7 (70.3 - 90.6)	72.6 (58.2 - 83.4)	
≥4 crises	17.3 (9.4 - 29.7)	27.4 (16.6 - 41.8)	
Wheezing due to physical activity	50.0 (37.8 - 62.2)	40.3 (29.5 - 52.1)	0.2
Sleep interrupted by wheezing			0.4
< 1 day per week	76.9 (64.5 - 86.0)	71.0 (57.0 - 81.8)	
≥1 days per week	23.1 (14.0 - 35.5)	29.0 (18.2 - 43.0)	
Speech limited by wheezing	11.5 (5.0 - 24.6)	21.0 (12.0 - 34.0)	0.2
Emergency room consultation	16.1 (10.0 - 25.0)	19.4 (12.2 - 29.6)	0.5
Hospital admission	2.2 (0.5 - 8.3)	2.8 (0.7 - 10.8)	0.8
Daily use of medicine	3.2 (1.0 - 9.5)	1.4 (0.2 - 9.3)	0.6

* Estimates adjusted due to the design effect

References

1. Sennhauser FH, Braun-Fahrlander C, Wildhaber JH. The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatr Respir Rev* 2005;6(1):2-7.
2. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000;30:439-44.
3. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:52-66.
4. Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S466-72.
5. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, 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* 2006;368:733-43.
6. Anderson H, Gupta R, Kapetanakis V, Asher M, Clayton T, Robertson C, et al. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *Int J Epidemiol* 2008;13:13.
7. Sole D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosario NA, et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr* 2007;53:13-21.
8. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
9. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.

10. Beasley R, Ellwood P, Asher I. International patterns of the prevalence of pediatric asthma the ISAAC program. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:539-53.
11. Fischer GB, Camargos PA. Paediatric asthma management in developing countries. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:285-91.
12. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
13. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996;25:609-16.
14. Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:45-54.
15. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
16. Nicolai T, Illi S, Tenborg J, Kiess W, v Mutius E. Puberty and prognosis of asthma and bronchial hyper-reactivity. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:142-8.
17. Venn A, Lewis S, Cooper M, Hill J, Britton J. Questionnaire study of effect of sex and age on the prevalence of wheeze and asthma in adolescence. *BMJ* 1998;316:1945-6.
18. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001;56:835-8.
19. Hernandez Rodriguez M. [Growth and development. Physiological variations of the growth pattern: diagnostic criteria and therapeutic approach]. *An Esp Pediatr* 1984;21 Suppl 20:58-62.

20. Almqvist C, Garden F, Xuan W, Mihrshahi S, Leeder SR, Oddy W, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1438-44.
21. Schatz M, Cook EF, Joshua A, Petitti D. Risk factors for asthma hospitalizations in a managed care organization: development of a clinical prediction rule. *Am J Manag Care* 2003;9(8):538-47.
22. Yeatts K, Sly P, Shore S, Weiss S, Martinez F, Geller A, et al. A brief targeted review of susceptibility factors, environmental exposures, asthma incidence, and recommendations for future asthma incidence research. *Environ Health Perspect* 2006;114:634-40.
23. Crane J, Mallol J, Beasley R, Stewart A, Asher MI. Agreement between written and video questions for comparing asthma symptoms in ISAAC. *Eur Respir J* 2003;21:455-61.
24. Clark NM, Brown R, Joseph CL, Anderson EW, Liu M, Valerio M, et al. Issues in identifying asthma and estimating prevalence in an urban school population. *J Clin Epidemiol* 2002;55:870-81.
25. Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 1999;14:951-7.
26. Burney PG, Neild JE, Twort CH, Chinn S, Jones TD, Mitchell WD, et al. Effect of changing dietary sodium on the airway response to histamine. *Thorax* 1989;44:36-41.
27. Samet JM. Epidemiologic approaches for the identification of asthma. *Chest* 1987;91 (Suppl):74S-78S.
28. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Bjorksten B, Burr M, et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 2000;16:420-6.
29. Mallol J, Castro-Rodriguez JA. Differences in prevalence of asthma, rhinitis, and eczema between parental and self-completed questionnaires in adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:482-7.

ASSOCIATION OF ASTHMA WITH OBESITY, NUTRIENT AND ANTIOXIDANT INTAKE IN ADOLESCENTS

Lukrafka JL¹, Fuchs SC^{2,6}, Moreira LB^{3,6}, Fischer GB⁴, Henn RL⁵

¹ Assistant Professor, School of Physiotherapy, Rede Metodista de Educação do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Cel. Joaquim Pedro Salgado 80. PA, RS, Brazil. CEP 90420-060.

² Associate Professor, Department of Social Medicine, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003.

³ Associate Professor, Department of Pharmacology, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Address: R. Ramiro Barcelos 2600 sala 415. CEP 90035-003.

⁴ Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médica, Porto Alegre, RS, Brazil. Address: R. Cel. Bordini 830/509. CEP 90440-003.

⁵ Assistant Professor, Nutrition Program, Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brazil. Address: Av. Unisinos, 950. CEP 93.022-000.

⁶ Researcher of Hospital de Clínica de Porto Alegre – INCT-ATS. Address: Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa. CEP 90035-003.

Corresponding author:

Profª Drª Sandra Costa Fuchs

Centro de Pesquisa Cardiolab - Hipertensão

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 90035-003

Porto Alegre, RS, Brasil

Fax: +55 (XXX) 51 21017621

E-mail: scfuchs@terra.com.br

Funding: Brazilian National Research Council (CNPq; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), including a grant from the Program for Centers of Excellence (PRONEX), FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul; researchers in charge: Dr. Sandra C. Fuchs, Dr. Leila B. Moreira, and Dr. Flavio D. Fuchs), and FIPE/HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Abstract

Introduction: The association of obesity with asthma has been described in cross-sectional and longitudinal studies in children and adolescents. High consumption of lipids and low consumption of antioxidants may link dietary pattern, obesity and the risk for asthma. The objective of this study was to evaluate the association of asthma with obesity and the dietary consumption of antioxidants and nutrients.

Methods: This is a cross-sectional population-based study of adolescents of both genders, 12 to 19 years of age, investigated as part of the Syndrome of Obesity and Risk Factors for Cardiovascular Disease Study (SOFT Study). The adolescents were selected through multistage random sampling and interviewed at their residences. Demographic and behavioral characteristics were evaluated, as well as previous diseases and symptoms of asthma, through –the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) protocol. Diet was assessed through the Food Frequency Questionnaire of (FFQ) and weight and height were measured to determine body mass index, and categorized according to the international cutoffs.

Results: The study evaluated 615 adolescents and a subsample of 575 answered to the ISAAC questionnaire. Their mean age was 16.7 ± 0.2 , and 49.8% were males. Overweight (risk ratio: 4.5 95%CI: 1.5-13.7) and obesity (risk ratio: 6.0 95%CI: 1.7-20.8) were independent risk factors for asthma. The prevalence of asthma symptoms was higher among adolescents who consumed larger amounts of lipids ($P = 0.02$) and saturated fat ($P=0.01$). Individuals at the top intake of vitamin E, folate and potassium presented a trend for high prevalence of asthma symptoms. Risk ratios for asthma, adjusted for the effect design, age, sex, calories, and body mass index, were significant for lipids (risk ratio: 1.63 95%CI: 1.05-2.53) and saturated fat (risk ratio: 1.62 95%CI: 1.00-2.62). In analyses stratified by gender, the association between the consumption of lipids, potassium, folate and micronutrients with the prevalence of asthma were stronger or restricted to boys.

Conclusion: Obesity and overweight are strong risk factors for asthma. High consumption of lipids and saturated fat are risk factors for asthma, particularly among boys. High consumption of zinc, vitamin E, folate and potassium are associated with higher prevalence of asthma exclusively in boys.

Key words: Asthma; Antioxidants; Obesity; Overweight; Fats.

Introduction

Asthma is one of the most important chronic respiratory diseases whose prevalence has increased substantially in the last 30 years in both developed¹ and developing countries.² The prevalence of asthma seems to have been stabilized or even reduced in some European western countries, while it has increased in countries of Latin America, Africa and Asia.³

The raise in asthma prevalence has been associated with increasing trends of⁴ overweight and obesity.^{5, 6, 7} Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), carried out in the United States, in 2003-2004, detected an increase in overweight prevalence from 13.8% to 16.0% among girls and from 14.0% to 18.2% among boys, aged two to 19 years old.⁸ The association of obesity with asthma has been described in cross-sectional and longitudinal studies in adults⁹⁻¹², adolescents and children.^{6, 13-16} There are robust evidences about this association in adults, while among children the relationships are less consistent.^{17, 18}

Components of the diet are plausible biological mechanisms by which overweight could trigger asthma.¹⁹ The common ground is that diet is one of the main environmental factors related to atopy and development of asthma.^{20, 21} Fatty acids and antioxidants could modulate inflammatory and immunological responses.²² The elevated consumption of fatty acids in the diet, particularly the omega-3 polyunsaturated fats, seems to ensure protection against the development of asthma and allergies.^{4, 23} On the other hand, they might have harmful effect, as well as high calorie consumption,²⁰ which has been implicated as risk factor for the development of asthma and bronchial hyperresponsiveness.^{24, 25}

The consumption of antioxidant, in turn, has a putative protective effect on pulmonary function and, possibly, prevents the symptoms of asthma. An adequate consumption of fruits and green vegetables, rich in antioxidant vitamins A, C and E, could protect against the development of atopic diseases and asthma, or even relieve the symptoms in those predisposed to the disease.²⁶⁻²⁸ One of the most consistent factors linking diet with asthma is its inverted relation with the consumption of fruits.^{29, 30} In adults, the consumption of antioxidants, mainly fruits and vitamin C, were protective against the appearance of wheezing and bronchitis.^{20, 31} In children and adolescents, there is controversial information regarding pulmonary function.³²⁻³⁵ Lower frequency of atopic symptoms and wheezing^{32, 36} were associated with high levels of antioxidants in the diet.

This study aimed to evaluate the association of overweight, obesity and the dietary consumption of micro and macronutrients with asthma in boys and girls from a representative sample of adolescents of Porto Alegre, southern Brazil.

Participants and methods

Study design

Adolescents between 12 and 19 years of age were enrolled in a cross-sectional study, using a multistage probability sampling. The exposure – overweight, obesity and nutrients of the diet – and the outcome – asthma – were simultaneously evaluated. A representative sampling of boys and girls were randomly selected from a population-based general frame, starting in the selection of census sector of the Brazilian Institute of Geography and Statistics and ending at the households. Details on the sampling procedures were described elsewhere.^{37, 38} This study was conducted as part of the Syndrome of Obesity and Risk Factors for Cardiovascular Disease Study (SOFT Study), carried out in Porto Alegre, the capital state of Rio Grande do Sul, in southern Brazil, between Jan 2004 and Nov 2007. The Research Ethical Committee of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre approved the protocol and all participants and their legal representatives, for those underage, signed a written consent form.

Data collection and variables under study

Fieldwork started in 2004 with the development of the instruments, testing, pilot studies, and visiting the houses in order to update the residents and provide data to create the age strata. The data were gathered using a standardized questionnaire with information on demographic, socioeconomic, lifestyle characteristics, such as smoking, abusive consumption of alcohol, level of physical activity, risk factors for cardiovascular disease, and other variables. Among demographic variables, age was calculated by subtracting the date of birth from the date of interview and skin color was self-reported. Education was assessed through the number of grades successfully completed at school.

Lifestyle characteristics include the consumption of alcoholic beverages in a pattern of binge drinking ” (five drinks or more on a single occasion).³⁹ Adolescents who had smoked 100 cigarettes or more in their lives were considered as smokers⁴⁰ Physical activity was evaluated through the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), short version, with questions about walking, moderate and vigorous physical activities performed in the seven days previously to the interview.⁴¹ A standardized evaluation of weight, height, waist and hip circumferences and other measurements were performed twice by the interviewer. Body mass index (BMI; kg/m²) was calculated and the cutoffs were established for age and sex according to international standards^{42, 43} as of thinness, normal, overweight, and obesity.

Adolescents were interviewed using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire,⁴⁴ validated to Portuguese,⁴⁵ composed of standardized questions related to symptoms of asthma and of wheezing. Core questions of the ISAAC include eight questions about the prevalence of symptoms, and four additional questions regarding their severity. The definition of current asthma was established for adolescents who reported either have had asthma attacks or dry cough, without concurrent cold or respiratory infection, during the last 12 months.

The macro and micronutrients consumption were investigated using a quantitative food frequency questionnaire (FFQ), validated through two 24-hour recall.⁴⁶ The phase 1 of the SOFT study was the development and validation of the FFQ with a 135-food item list. Adolescents were asked to provide information regarding the average intake of food consumed in the 12 months previously to the interview. The calculation of the amount of nutrients consumed was carried out using the software “Programa de Apoio à Nutrição” (NUTWIN), developed by the Universidade Federal de São Paulo and Escola Paulista de Medicina⁴⁷. The nutrients assessed in this analysis were lipids, saturated fat, cholesterol, iron, calcium, folate, magnesium, potassium, sodium, as well as nutrients with antioxidant function, such as vitamins A, C, E and zinc.

Quality control and sample size calculation

The research team included 2 coordinators, 8 supervisors and 50 certified interviewers that cross-examined participants. The interviewers were blinded to the main hypotheses. Quality control was performed by supervisors who followed the interviews,

checked questionnaire fulfilling, and review the encoded answers. A random sample of about 10% of the participants was interviewed again to ensure the quality of information.

The sample size calculation was based on the association between obesity (exposure) and asthma (outcome). A sample of 540 adolescents would be required to estimating a 1.67 risk ratio the prevalence of the disease, over 15% non-exposed individuals and, with 80% power and 5% level of significance (bivariate). EPI-info 2000 (Atlanta, GA, USA) was used for data storage and handling. Data entered in dual-input independent databases for subsequent comparison.

Statistical Package for Social Sciences (SPSS 16.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was adopted in the statistical analysis, using the Complex Sample analyses to take the effect design into account. The descriptive analysis of continuous variables utilized mean \pm standard error (SE) and chi-square test was used to compare nominal variables. All statistical tests with P value <0.05 (two tailed) were considered as significant, and tests with P value between 0.05 and 0.1 were considered as a trend to significance.

Cox proportional-hazard regression model, with time equal to one, ⁴⁸ was used to control for confounding, such as age, sex and total calorie intake. Analyses both adjusted and not adjusted for BMI are presented.

Results

A total of 700 adolescents were contacted, 615 were interviewed and a subsample of 575 was investigated using the ISAAC questionnaire. Adolescents were, on average, 16.7 years old (95% CI: 16.5-17.0) and 49.8% were males.

Table 1 shows that boys and girls had similar lifestyle characteristics. The overlapping between 95% confidence intervals for the prevalence rates, according to sex, indicate that there were no statistically significant differences. Intake of micronutrients and macronutrients showed no sex differences, except in the total intake of calories. The current asthma prevalence was detected among 18.4% (95%CI: 13.5-24.6) of boys and 20.7% (95%CI: 15.5-27.0) of girls (P=0.5).

Obesity and overweight were associated with asthma, independently of age and sex. Obese adolescents were six times more likely to have current asthma than those with body mass index of thinness (Table 2).

Table 3 shows the intake of each nutrient, categorized using the cutoff of the 75th Percentile, and the prevalence of current asthma in the bivariate analysis. Prevalence of current asthma was higher among adolescents with high lipid and saturated fat intake. There was a trend towards significance for elevated prevalence of asthma among adolescents with high intake of Vitamin E, folate and potassium.

Tables 4 shows the independent risk for asthma according to the intake of nutrients, using the <75th percentile as the reference. The intake of lipids increased at about 61% the prevalence of asthma, independently of sex, age and calorie intake. The additional adjustment for body mass index did not change the risk ratio at all. Adolescents who consumed high saturated fat also had higher risk of asthma, even taking into account several confounding factors.

The risk for asthma according to the micro and macronutrients intake was also detected in the analysis by sex, independently of age, calorie intake and body mass index. High intake of lipids and saturated fat more than doubled the risk of asthma for boys, but not for girls. Zinc intake increased the risk of asthma among boys, but there was a trend on the opposite direction in girls. Vitamins A and C intakes tend to be associated with lower frequency of asthma symptoms, but vitamin E, folate, and potassium were associated with increased risk of asthma in boys.

Discussion

In this population-based study of adolescents aged 12-19 years, the diagnosis of asthma based on the ISAAC protocol was strongly associated with overweight and obesity. Obese adolescents were more likely to have symptoms than thin ones, independently of confounding factors. Regarding macronutrients, the intake of lipids and saturated fat increased the risk of asthma, particularly among boys, independently of excessive weight, age, and calories. The association of asthma with the intake of micronutrients varied by gender and tended to be more consistent in boys. High intake of zinc, vitamin E, folate, and potassium more than double the prevalence of asthma among

boys; and vitamin A and C had a trend toward lower prevalence of asthma symptoms in girls.

This study confirms previous finding that adolescents with elevated intake of saturated fat and lipids had an increased risk of asthma.⁴⁹ Similar result was reported among 1,166 adolescents, aged 13 to 17 years old, investigated in the Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT). Adolescents who consumed deep-fried food at the 75th percentile had an odds ratio of 2.13 (95%CI: 1.06-4.30) of having a medical diagnosis of asthma, in comparison to those below it, independently of the urbanization level and sex.⁵⁰ The NAHSIT results were also confirmed when the specific macronutrients were computed, and saturated fat, analyzed as a continuous variable, accounted for an odds ratio = 2.02, for an increase of one SD (95%CI 1.40-2.90), independently of age and urbanization level.⁵¹ A high saturated fat intake increases the levels of arachidonic acid in membranes, which is the precursor for a broad of lipid inflammatory mediators, including leukotrienes and prostaglandins, potent generators of bronchospasm and airway inflammation. The exact mechanism through which saturated fats interfere in airway inflammation remains unknown. However, it is plausible that a large precursor pool might promote airway inflammation through generation of proinflammatory mediators.⁵²

The limited evidence between saturated fat in the diet and symptoms of asthma, unlike polyunsaturated fat, suggests that the evaluation of the source of consumption of antioxidants and fats can be important to define the specific role of macro and micronutrients.³³ The high polyunsaturated fat seems to be associated with risk of asthma among children, even adjusting for confounding factors.⁵³ On the other side, studies conducted in children also found reduced risk of asthma in those whose regular diet included fish oil, polyunsaturated fat rich in omega-3.⁵⁴ In addition, there also are negative results between dietary fat and atopy, asthma and bronchial hyperreactivity, in studies conducted in young adults.⁵⁵ Fat intakes include consumption of fats and oils on bread or toast, margarines with lower fat content or increased monounsaturated fat, and the type of oil adopted in food preparations, which are poorer predictors of polyunsaturated fat intake than saturated fat in populations with no usual consumption of fish.

This study also confirmed the independent association between obesity and asthma. Besides the relatively elevated risk ratios, there was a dose-response relationship. Therefore, the increasing of the body mass index corresponds to a greater

risk of asthma. Obesity was a strong predictor of persistence of asthma from childhood to adolescence, mainly in girls, in the NHANES study.⁵¹

The data analysis and the control for confounding factors also are part of the unsounded results. Data from NHANES II (Second National Health and Nutritional Examination Survey) found elevated calorie consumption and obesity as risk factors for wheezing in children. So, the adjustment for calorie intake and body mass index should be considered in the analysis. However, a few studies take into account these variables when presenting the results.

The lack of association between micronutrients and asthma might have to prevent from analyzing its relationship among boys and girls. However, as an exploratory analysis, we conducted a crude (not shown) and multivariate analysis using the Cox regression, with time equal to one,⁴⁸ in order to verify the risk of asthma according to each micronutrient intake, independent of age, calorie, and body mass index. Even that some results are concordant with previous publications,^{35, 57, 58} the differences between boys and girls were not expected and the role of chance might not be disregarded.

Finally, food frequency questionnaire is a valid method, utilized in nutritional epidemiology, and it is able to capture the long-time consumption and the variation in the diet among individuals. However, FFQ also introduces measurements bias, such as recall and misclassification of the portion sizes, over or under-reporting the consumption. However, it was previously validated in a random sample population-based of adolescents from Porto Alegre, southern Brazil,⁴⁶ and had good reliability. This was a cross sectional study and our results can not establish cause and effect, and reverse causality is also a potential bias if adolescents with asthma modified their diets in response to the symptoms. It is important to stress that the results should be replicated in the context of well-design longitudinal studies.

In conclusion, we did not find significant associations between the consumption of antioxidants and symptoms of asthma. However, we did find association of saturated fats, lipids, overweight and obesity with the symptoms of asthma, in adolescents. We have found evidences to suggest that saturated fat and obesity are associated with an increased risk of asthma among adolescents. Indeed, the association between micronutrients and asthma according to sex is a good hypothesis for further studies to test.

**Table 1.Characteristics of adolescents according to sex (n=615)
[Mean \pm SE or Percentage (95% CI)] ***

	Boys	Girls
Age (years)	16.6 \pm 0.20	16.8 \pm 0.18
Years at school	7.2 \pm 0.2	8.1 \pm 0.2
White skin color	63.9 (56.7-70.6)	68.5 (59.6-76.3)
Ever smoking	8.6 (5.1-13.8)	13.4 (9.2-19.2)
Binge drinking	28.4 (21.4-36.7)	34.1 (27.5-41.3)
>150min activities/week	53.7 (49.6 - 57.8)	46.3 (42.2 - 50.4)
Body Mass Index (kg/m ²)		
Overweight	13.3 (9.3-18.7)	12.2 (8.7- 16.7)
Obesity	11.8 (7.0-19.1)	4.8 (2.7-8.4)
Lipids	146.7 \pm 5.7	124.1 \pm 6.9
Saturated fat	44.5 \pm 1.9	40.2 \pm 2.4
Cholesterol	333.8 \pm 11.7	269.5 \pm 13.7
Iron	23.5 \pm 0.8	19.2 \pm 0.9
Calcium	1283.2 \pm 60.33	1174.3 \pm 67.6
Zinc	12.8 \pm 0.5	10.3 \pm 0.5
Vitamin A	1128.2 \pm 60.6	1105.3 \pm 61.1
Vitamin E	22.4 \pm 0.9	18.9 \pm 0.8
Vitamin C	155.5 \pm 12.1	144.4 \pm 7.9
Folate	335.9 \pm 12.2	289.0 \pm 14.1
Magnesium	376.6 \pm 13.2	333.7 \pm 17.0
Potassium	3668.6 \pm 134.8	3251.1 \pm 158.4
Sodium	4763.7 \pm 171.0	3738.0 \pm 180.7
Calorie consumption (kcal)	3596.7 \pm 138.0	3074.6 \pm 158.1 [♦]

* Estimates adjusted for the effect design

♦ Anova test; P value=0.007

Table 2. Risk of current asthma according to the nutritional status

	Prevalence rate (95%CI) [^]	RR (95%CI) [^]
Thinness	5.9 (2.1-15.4)	1.0
Normal	23.6 (18.5-29.5)	4,1 (1,5-11,2)
Overweight	26.6 (18.2-37.2)	4,5 (1,5-13,7)
Obesity	31.9 (14.7-56.2)	6,0 (1,7-20,8)
P value	0.04	0.035

[^] Prevalence rate adjusted for the effect design

[^] Risk ratio adjusted for effect design, sex and age

Table 3. Prevalence of asthma according to the 75th Percentile of the micronutrient and macronutrient intake in adolescents [75thP (95%CI)]

	Current asthma*		P value
	<75 th P	≥75 th P	
Lipids	20.5 (16.1-25.8)	31.4 (23.8-40.1)	0.01
Saturated fat	20.5 (16.1-25.6)	31.3 (22.7-41.3)	0.02
Cholesterol	22.4 (17.6-27.9)	25.7 (18.1-35.3)	0.5
Iron	21.4 (16.4-27.5)	28.5 (19.9-39.0)	0.2
Calcium	22.9 (17.9-28.9)	24.0 (16.8-33.2)	0.8
Zinc	21.5 (17.2-26.5)	28.0 (19.1-39.0)	0.18
Vitamin A	23.5 (18.7-29.1)	22.2 (15.8-30.4)	0.8
Vitamin E	21.5 (17.2-26.4)	28.0 (20.8-36.4)	0.06
Vitamin C	23.9 (18.9-29.6)	21.1 (13.7-31.1)	0.6
Magnesium	21.8 (16.6-28.0)	27.4 (19.4-37.2)	0.3
Folate	21.1 (16.6-26.5)	29.3 (21.0-39.2)	0.08
Potassium	20.9 (16.5-26.2)	29.7 (20.9-40.3)	0.08
Sodium	22.1 (17.6-27.3)	26.3 (18.6-35.7)	0.3

* Adjusted for the effect design

Table 4. Dietary consumption of micro and macronutrients according to the 75th Percentile and risk of asthma [^] among adolescents [Risk ratio (95% CI)]

	Adjusted RR (95%CI) [^]	P value	Adjusted RR (95%CI) [*]	P value
Lipids	1.61 (1.03-2.51)	0.04	1.63 (1.05-2.53)	0.03
Saturated fat	1.63 (1.01-2.66)	0.048	1.62 (1.00-2.62)	0.05
Cholesterol	0.92 (0.55-1.57)	0.8	0.95 (0.57-1.57)	0.8
Iron	1.25 (0.62-2.51)	0.5	1.25 (0.62-2.54)	0.5
Calcium	0.79 (0.46-1.36)	0.4	0.81 (0.48-1.34)	0.4
Zinc	1.27 (0.66-2.38)	0.5	1.25 (0.68-2.30)	0.5
Vitamin A	0.76 (0.48-1.19)	0.2	0.75 (0.48-1.18)	0.2
Vitamin E	1.27 (0.82-1.98)	0.3	1.27 (0.81-1.98)	0.3
Vitamin C	0.75 (0.41-1.38)	0.4	0.75 (0.41-1.38)	0.4
Magnesium	1.08 (0.55-2.15)	0.8	1.10 (0.56-2.17)	0.8
Folate	1.34 (0.80-2.26)	0.3	1.33 (0.80-2.21)	0.3
Potassium	1.43 (0.83-2.49)	0.2	1.45 (0.84-2.61)	0.18
Sodium	1.04 (0.67-1.62)	0.9	1.02 (0.65-1.60)	0.9

[^] Reference category <75th Percentile

[^] Risk ratio adjusted for the effect design, age, sex, and calories

^{*} Risk ratio adjusted for the effect design, age, sex, calories, and body mass index for overweight and obesity

Table 5. Dietary consumption of micro and macronutrients according to the 75th Percentile and risk of asthma[^] among boys and girls [Risk ratio (95% CI)]^{*}

	Boys		Girls	
Lipids	2.24 (1.16-4.31)	0.02	1.30 (0.65-2.58)	0.5
Saturated fat	2.13 (1.04-4.33)	0.04	1.31 (0.68-2.52)	0.4
Cholesterol	1.47 (0.70-3.11)	0.3	0.59 (0.26-1.37)	0.2
Iron	1.52 (0.44-5.23)	0.5	1.05 (0.46-2.40)	0.9
Calcium	0.77 (0.35-1.68)	0.5	0.86 (0.44-1.68)	0.6
Zinc	3.11 (1.34-7.20)	0.009	0.45 (0.18-1.16)	0.09
Vitamin A	1.07 (0.51-2.26)	0.9	0.55 (0.28-1.07)	0.08
Vitamin E	2.51 (1.31-4.80)	0.006	0.78 (0.38-1.62)	0.5
Vitamin C	1.22 (0.61-2.41)	0.6	0.47 (0.21-1.09)	0.08
Folate	2.48 (1.32-4.67)	0.005	0.73 (0.35-1.50)	0.4
Magnesium	1.23 (0.41-3.66)	0.7	1.05 (0.51-2.17)	0.9
Potassium	3.09 (1.60-5.94)	0.001	0.77 (0.37-1.64)	0.5
Sodium	1.75 (0.83-3.70)	0.14	0.58 (0.24-1.38)	0.2

[^] Reference category <75thP

^{*} Risk ratio adjusted for age, calories, and body mass index for overweight and obesity

References

1. Currie GP, Devereux GS, Lee DK, Ayres JG. Recent developments in asthma management. *Bmj* 2005;330(7491):585-9.
2. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000;30(6):439-44.
3. Anderson H, Gupta R, Kapetanakis V, Asher M, Clayton T, Robertson C, et al. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *Int J Epidemiol* 2008;13:13.
4. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30(5):615-27.
5. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001;56(11):845-50.
6. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999;54(5):396-402.
7. Wofford LG. Systematic review of childhood obesity prevention. *J Pediatr Nurs* 2008;23(1):5-19.
8. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama* 2006;295(13):1549-55.
9. Celedon JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST, Wang B, Fang Z, et al. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1835-40.
10. Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol* 1999;150(3):255-62.
11. Seidell JC, de Groot LC, van Sonsbeek JL, Deurenberg P, Hautvast JG. Associations of moderate and severe overweight with self-reported illness and medical care in Dutch adults. *Am J Public Health* 1986;76(3):264-9.

12. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56(1):4-8.
13. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001;56(11):835-8.
14. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1344-9.
15. Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax* 2001;56(2):133-7.
16. Epstein LH, Wu YW, Paluch RA, Cerny FJ, Dorn JP. Asthma and maternal body mass index are related to pediatric body mass index and obesity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Obes Res* 2000;8(8):575-81.
17. Chinn S. Obesity and asthma. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(3):223-8.
18. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *Bmj* 2000;320(7238):827-32.
19. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91(4):334-9.
20. Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1990;132(1):67-76.
21. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997;52(2):166-70.
22. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997;10(1):6-12.
23. Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev* 2001;23(2):268-87.
24. Dunder T, Kuikka L, Turtinen J, Rasanen L, Uhari M. Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood. *Allergy* 2001;56(5):425-8.

25. Heinrich J, Holscher B, Bolte G, Winkler G. Allergic sensitization and diet: ecological analysis in selected European cities. *Eur Respir J* 2001;17(3):395-402.
26. Schwartz J, Weiss ST. Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Am J Clin Nutr* 1994;59(1):110-4.
27. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Block G. Relationship between dietary antioxidants and childhood asthma: more epidemiological studies are needed. *Med Hypotheses* 2004;62(2):280-90.
28. Picado C, Deulofeu R, Leonart R, Agusti M, Mullol J, Quinto L, et al. Dietary micronutrients/antioxidants and their relationship with bronchial asthma severity. *Allergy* 2001;56(1):43-9.
29. Britton JR, Pavord ID, Richards KA, Knox AJ, Wisniewski AF, Lewis SA, et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1383-7.
30. Farchi S, Forastiere F, Agabiti N, Corbo G, Pistelli R, Fortes C, et al. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children. *Eur Respir J* 2003;22(5):772-80.
31. Grievink L, Smit HA, Ocke MC, van 't Veer P, Kromhout D. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGEN study. *Thorax* 1998;53(3):166-71.
32. Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, Fortes C, Renzoni E, Rusconi F, et al. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment). *Thorax* 2000;55(4):283-8.
33. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman WJ, McConnell R, Peters J. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice, and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 2003;158(6):576-84.
34. Kassaye T, Becklake MR, Receveur O, Hanley JA, Johns T. Association between vitamin A status and lung function level in children aged 6--9 years in Wukro wereda, Northern Ethiopia. *Int J Epidemiol* 2001;30(3):457-64.

35. Cook DG, Carey IM, Whincup PH, Papacosta O, Chirico S, Bruckdorfer KR, et al. Effect of fresh fruit consumption on lung function and wheeze in children. *Thorax* 1997;52(7):628-33.
36. Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001;17(3):436-43.
37. Lukrafka JL FS, Moreira LB, Picon R, Fischer GB, Fuchs FD. Performance of the ISAAC questionnaire to establish the prevalence of asthma in adolescents: a population-based study. 2008.
38. Lukrafka JL FS, Moreira LB, Bassani T, Fischer GB. Prevalence os asthma symptoms among adolescents from souther Brazil: a population-based study. 2008.
39. Wechsler H, Nelson TF. Binge drinking and the American college student: what's five drinks? *Psychol Addict Behav* 2001;15(4):287-91.
40. Behavioral risk factor surveillance system survey questionnaire. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* 2000.
41. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381-95.
42. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj* 2000;320(7244):1240-3.
43. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *Bmj* 2007;335(7612):194.
44. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8(3):483-91.
45. Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8(6):376-82.

46. Henn RL GA, Lukrafka JL, Ritter L, Silva D, Frantz C, Barreiros A, Raenck C, Barcellos M, Moreira L, Fuchs S. Validação de um questionário de frequência alimentar em população adulta de porto alegre. in: 14º congresso latinoamericano de nutrição. 2006;1:1.
47. Medicina EPd. Programa de Apoio à Nutrição - NutWin.
48. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:21.
49. Spector SL, Surette ME. Diet and asthma: has the role of dietary lipids been overlooked in the management of asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(4):371-7; quiz 377-8, 421.
50. Huang SL, Lin KC, Pan WH. Dietary factors associated with physician-diagnosed asthma and allergic rhinitis in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 2001;31(2):259-64.
51. Huang SL, Pan WH. Dietary fats and asthma in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT). *Clin Exp Allergy* 2001;31(12):1875-80.
52. Yaqoob P, Calder PC. Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. *Br J Nutr* 2007;98 Suppl 1:S41-5.
53. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax* 2001;56(8):589-95.
54. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* 1996;164(3):137-40.
55. Woods RK, Raven JM, Walters EH, Abramson MJ, Thien FC. Fatty acid levels and risk of asthma in young adults. *Thorax* 2004;59(2):105-10.
56. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994;49(2):171-4.
57. Harik-Khan RI, Muller DC, Wise RA. Serum vitamin levels and the risk of asthma in children. *Am J Epidemiol* 2004;159(4):351-7.

58. Bodner C, Godden D, Brown K, Little J, Ross S, Seaton A. Antioxidant intake and adult-onset wheeze: a case-control study. Aberdeen WHEASE Study Group. *Eur Respir J* 1999;13(1):22-30.

L954a Lukrafka, Janice Luisa

Associação entre asma e obesidade e o consumo de nutrientes antioxidantes na dieta de adolescentes / Janice Luisa Lukrafka ; orient. Sandra Costa Fuchs. – 2008.

135 f.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Asma 2. Obesidade 3. Antioxidantes 4. Adolescente 5. Epidemiologia 6. Sobrepeso I. Fuchs, Sandra Cristina Pereira Costa II. Título.

NLM: WD 210

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA