



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

ANA CLARA PAIXÃO CAMPOS

**CURSO DOS SINTOMAS DE ASMA ENTRE A INFÂNCIA E
ADOLESCÊNCIA: ESTRATÉGIAS DE ANÁLISE EM ESTUDOS
LONGITUDINAIS**

Salvador, 2019

ANA CLARA PAIXÃO CAMPOS

**CURSO DOS SINTOMAS DE ASMA ENTRE A INFÂNCIA E
ADOLESCÊNCIA: ESTRATÉGIAS DE ANÁLISE EM ESTUDOS
LONGITUDINAIS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública, área de concentração Epidemiologia.

Orientador: Prof^ª.Dr^ª. Leila Denise A. F. Amorim
Coorientador: Prof. Dr. Maurício Lima Barreto

Salvador, 2019

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Paixão Campos, Ana Clara
Curso dos sintomas de asma entre a infância e
adolescência: estratégias de análise em estudos
longitudinais / Ana Clara Paixão Campos. -- Salvador,
2019.
221 f. : il

Orientadora: Leila Denise Alves Ferreira Amorim.
Coorientador: Maurício Lima Barreto.
Tese (Doutorado - Saúde Pública) -- Universidade
Federal da Bahia, Instituto de Saúde Coletiva, 2019.

1. Análise de Transição Latente. 2. Chiado/piado.
3. Dados longitudinais. 4. Dados faltantes. 5.
Sintomas de asma. I. Alves Ferreira Amorim, Leila
Denise. II. Lima Barreto, Maurício. III. Título.



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva – ISC
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

ANA CLARA PAIXÃO CAMPOS

Curso dos sintomas de asma entre a infância e adolescência: usos, limites e perspectivas de estratégias de análise em estudos longitudinais.

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a tese, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 29 de abril de 2019.

Banca Examinadora:

Leila Denise Alves Ferreira Amorim

Prof. Leila Denise Alves Ferreira Amorim - Orientadora - MAT/UFBA

Mauricio Lima Barreto

Prof. Mauricio Lima Barreto – ISC/UFBA

Rosemeire Leovigildo Fiaccone

Prof. Rosemeire Leovigildo Fiaccone – MAT/UFBA

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Prof. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho – FAMEB/UFBA

Aline Araújo Nobre

Prof. Aline Araújo Nobre - FIOCRUZ/RJ

**Salvador
2019**

À minha querida mãe e minha filha Sophia,
meus grandes presentes de Deus.

AGRADECIMENTOS

Início meus agradecimentos por **DEUS**, já que Ele me concedeu mais essa oportunidade e para completar colocou pessoas tão especiais ao meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta.

A meus pais, Clélia e Carlos Alberto que souberam me educar e colocar no rumo certo, alcançando mais essa vitória. Amo vocês! Um agradecimento especial à minha mãe por sempre acreditar em minha capacidade e me acolher com todo amor quando pensei em desistir. Obrigada por me apoiar e sempre estar ao meu lado principalmente no momento mais especial da minha vida que foi o nascimento da minha filha. Agradeço pela paciência e compreensão com minha ausência e meus momentos de estresse e nervosismo durante essa longa jornada.

À minha princesa Sophia, minha amiga, companheira, tão carinhosa e compreensiva mesmo tão pequenina. Meu muito obrigada pelos momentos de alegria e por me fazer tão feliz mesmo nos momentos de cansaço total. Você é o anjinho que Deus me mandou para fazer a minha vida ter sentido. Mamãe te ama! Aos meus irmãos Abílio e Manuela e minha sobrinha Malu, pelo companheirismo, pelos momentos de bagunça e diversão e pela paciência nos momentos de estresse. À minha amada vó Clara pelo exemplo de determinação e honestidade e que tanto torceu por mim e agora poderá finalmente ver os frutos da sua contribuição na minha vida. À minha prima Lucyla por todo apoio, carinho, conselhos e pela força nos momentos difíceis.

Aos amigos da graduação: Cacau, Mara, Mari, Dani, Samila e Valmar, obrigada por estarem sempre presentes e dispostos a me acolher. Às novas amigas feitas durante o doutorado, Yadira e Lucas e em especial ao grupo BOOM: Camila, Jerusa, Adryanna, Maísa e Vanessa. Obrigada pelos bons momentos, conhecimentos compartilhados, risadas, companheirismo e compreensão. À querida amiga Andrea Lopo, pelo carinho e paciência nos momentos em que estive ausente. À Waldelice, dinda de Sophia, por todo apoio e cuidado com Sophia. A meu querido companheiro Ricardo Luz, pelo carinho, paciência e apoio nos momentos de insegurança e tristeza, pelo incentivo pra que eu sempre fizesse o meu melhor.

À minha querida orientadora, amiga, mãe (emprestada), prof.^a Leila Denise A. F. Amorim, obrigada pelas cobranças, ensinamentos, acolhimento, carinho, dedicação e por se colocar sempre à disposição para ajudar. Poder tê-la como orientadora foi, sem dúvidas, um grande privilégio. São mais de 10 anos de parceria que eu espero não acabar. Ao prof.^o Maurício

Lima Barreto, pelas excelentes contribuições e pela confiança em mim depositada para a realização da presente tese. À professora Rosemeire Fiaccone pelo incentivo e amizade.

À equipe do Projeto SCAALA Salvador, pelas ótimas discussões nas reuniões que tanto me ajudaram a elaborar esse trabalho. Aos funcionários do Instituto de Saúde Coletiva, especialmente Lane, Lene, Vilminha e Anunciação, pelo carinho e disposição em ajudar. Aos professores do Programa de Pós-Graduação do ISC pela excelência acadêmica e contribuições valiosas, especialmente à professora Vilma Sousa Santana pelo exemplo de profissional e ser humano.

Ninguém vence sozinho... Obrigada a todos(as)!

RESUMO

Apesar dos esforços para identificar fatores de risco/proteção para a asma/sintomas de asma, a etiologia da doença permanece pouco compreendida, bem como a sua dinâmica ao longo do tempo, especialmente na transição da infância para a adolescência. Inicialmente, realizou-se uma revisão sistemática sobre o uso de métodos estatísticos em estudos longitudinais de asma nos últimos 20 anos. Identificaram-se 45 estudos epidemiológicos, que demonstraram uma utilização incipiente de métodos estatísticos para dados longitudinais com medidas repetidas do desfecho e, por conseguinte, de estudos que avaliaram longitudinalmente os fatores de risco associados à ocorrência de asma/sintomas de asma em diversas fases da vida, como infância e adolescência. Seguiu-se com um estudo envolvendo dados longitudinais de asma provenientes do Projeto *Social Changes, Asthma and Allergy in Latin América* (SCAALA-Salvador), com participantes acompanhados desde a infância até a adolescência, com o intuito de avaliar os fatores de risco associados à ocorrência longitudinal de asma/sintomas de asma da infância à adolescência, através da aplicação de três técnicas estatísticas avançadas para modelagem de dados com medidas repetidas. Adicionalmente, avaliou-se o impacto dos dados ausentes na análise dos dados longitudinais de asma, bem como o uso da imputação múltipla como estratégia para lidar com os dados ausentes em covariáveis e no desfecho, considerando diferentes percentuais e mecanismos de dados ausentes. No geral, as estimativas dos modelos logístico GEE e logístico multinível foram consistentes na mesma direção, demonstrando que atopia, asma materna e transtorno mental comum materno são fatores de risco importantes para a ocorrência de sibilos ao longo do tempo. As análises com dados ausentes e imputação múltipla demonstraram que o pior cenário é quando existem dados ausentes nas covariáveis do que no desfecho, e que, se uma única covariável apresenta alto percentual de dado ausente as estimativas obtidas com o uso da imputação podem ser inválidas. Por fim, utilizou-se a Análise de Classes Latentes (LCA, *Latent Class Analysis*) para definir fenótipos de asma na infância e adolescência, assim como Análise de Transição Latente (LTA, *Latent Transition Analysis*) para explorar os padrões longitudinais dos sintomas de asma, avaliando as transições entre tais fenótipos e o efeito de preditores que foram associados à ocorrência longitudinal de sintomas de asma. Os fenótipos encontrados foram nomeados de “Assintomático” e “Sintomático”. Cerca de 5% de indivíduos assintomáticos na infância passaram a ser sintomáticos na meia infância, o mesmo tendo sido observado na transição da meia infância para a adolescência. Transtorno mental comum materno foi apontado como fator de risco para estados menos saudáveis tanto na infância quanto na adolescência. Estudos longitudinais são essenciais para o estudo da asma, uma vez que a sua história natural permanece pouco compreendida, assim como ainda não há consenso sobre os fatores que contribuem para a sua dinâmica ao longo do tempo. Sendo a asma a doença mais comum na infância, e responsável por altos custos para o sistema de saúde, a identificação de fatores associados pode contribuir substancialmente para formulação de estratégias visando não só a prevenção da doença, mas seu controle ao longo do desenvolvimento infantil e na adolescência.

Palavras-chave: Análise de Transição Latente, Chiado/piado, Dados longitudinais, Dados faltantes, Sintomas de asma.

ABSTRACT

Despite efforts to identify risk / protective factors for asthma / asthma symptoms, the etiology of the disease remains poorly understood, as well as its dynamics over time, especially in the transition from childhood to adolescence. Initially, a systematic review was conducted on the use of statistical methods in longitudinal studies of asthma over the last 20 years. We identified 45 epidemiological studies that demonstrated the limited use of statistical methods for longitudinal data, where repeated measurements of the outcome are available, and, consequently, of studies that longitudinally assessed the risk factors associated with the occurrence of asthma / asthma symptoms at various stages of life, such as childhood and adolescence. We also analyzed data from a longitudinal study about asthma called Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America Project (SCAALA-Salvador), where participants were followed up from childhood to adolescence in order to evaluate the effect of risk factors on the longitudinal occurrence of asthma / asthma symptoms throughout the childhood and adolescence. For data analysis we used three advanced statistical techniques for modeling data with repeated measures. Additionally, the impact of missing data on the analysis of longitudinal asthma data was evaluated. We used multiple imputation as a strategy to deal with missing data on the covariates and in the outcome, considering different missing percentages and missing data mechanisms. In general, estimates from the logistic GEE and from the multilevel logistic models were consistent in the same direction, demonstrating that atopy, maternal asthma and maternal common mental disorder are important risk factors for wheezing over time. The analysis with missing data and multiple imputation showed that the worse scenario is when there are missing data on the covariate rather than the outcome, and that if a single variable presents a high percentage of missing data, the estimates obtained using the imputation can be invalid. Finally, Latent Class Analysis (LCA) was used to define asthma phenotypes in childhood and adolescence. Latent Transition Analysis (LTA), in its turn, was used to explore the longitudinal patterns of asthma, evaluating the transitions between such phenotypes and the effect of predictors associated with the longitudinal occurrence of asthma symptoms. The phenotypes were named healthy and symptomatic. About 5% of healthy individuals in childhood became symptomatic in middle childhood, the same having been observed in the transition from middle childhood to adolescence. Common maternal mental disorder was pointed out as a risk factor for less healthy states in both childhood and adolescence. Longitudinal studies are essential for the study of asthma, since its natural history remains poorly understood, as there is still no consensus on the factors that contribute to its dynamics over time. Asthma is the most common disease in childhood, and responsible for high costs to the health system, thus the identification of associated factors can substantially contribute to the formulation of strategies aimed not only at the prevention of the disease, but its control during children and adolescent's development.

Keywords: Asthma symptoms, Longitudinal data, Missing data, Latent Transition Analysis, Wheezing.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Modelos causais de curso de vida, com adaptações para o português.

FIGURA 2. Dinâmica dos sintomas de asma durante a infância e adolescência (adaptado).

FIGURA 3. Estrutura hierárquica dos dados longitudinais de asma para um modelo multinível com dois níveis.

ARTIGO I – MÉTODOS ESTATÍSTICOS PARA ANÁLISE DE DADOS LONGITUDINAIS DE SINTOMAS DE ASMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

FIGURA 1. Fluxo de seleção dos artigos selecionados para análise

FIGURA 2. Linha do tempo dos métodos estatísticos utilizados pelos artigos analisados.

ARTIGO II – DADOS FALTANTES NA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA: IMPLICAÇÕES NA AVALIAÇÃO DE DADOS LONGITUDINAIS

FIGURA 1. Disponibilidade de dados do SCAALA. 2005-2013.

FIGURA 2. Impacto das imputações para cada covariável dos modelos GEE logístico e multinível logístico, usando MCAR e MAR, no: (a) Viés médio e (b) no Erro de classificação de diferentes covariáveis.

FIGURA 3. Impacto das imputações no desfecho e nas covariáveis para os modelos GEE logístico e multinível logístico, usando MCAR e MAR, no: (a) Viés médio e (b) no Erro de classificação de diferentes variáveis.

FIGURA 4. Impacto das imputações no desfecho para os modelos GEE logístico e multinível logístico, usando MCAR e MAR, no: (a) Viés médio e (b) no Erro de classificação de diferentes variáveis.

FIGURA 5. Impacto das imputações na covariável TMC materno para os modelos GEE logístico e multinível logístico, usando MCAR e MAR, no: (a) Viés médio e (b) no Erro de classificação.

ARTIGO III – ANÁLISE DE TRANSIÇÃO LATENTE NA AVALIAÇÃO DA MUDANÇA DOS SINTOMAS DE ASMA ENTRE A INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

FIGURA 1. Representação gráfica do modelo de transição latente com três pontos do tempo para dados de asma, considerando os cinco indicadores de sintomas de asma (x_1 a x_5): (A) sem covariáveis e (B) com covariáveis.

FIGURA 2. Prevalência dos estados latentes e probabilidades de transição do modelo LTA assumindo invariância da mensuração. SCAALA 2005, 2007e 2013. Salvador-BA.

LISTA DE QUADROS

ARTIGO I – MÉTODOS ESTATÍSTICOS PARA ANÁLISE DE DADOS LONGITUDINAIS DE SINTOMAS DE ASMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

QUADRO 1. Critérios de exclusão dos artigos (n=22).

QUADRO 2. Características dos estudos longitudinais de asma publicados nos últimos 20 anos.

QUADRO 3. Principais características dos dados e métodos estatísticos utilizados em estudos longitudinais de asma nos últimos 20 anos.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO II – DADOS FALTANTES NA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA: IMPLICAÇÕES NA AVALIAÇÃO DE DADOS LONGITUDINAIS

TABELA 1. Tabela 1 - Padrões mais frequentes de dados, SCAALA 2005-2013 (n=1445).

TABELA 2. Percentual de dados faltantes para todas as variáveis tempo-independentes e dependentes, SCAALA 2005-2013.

TABELA 3. Associações entre ocorrência de sibilos nos últimos 12 meses e covariáveis tempo dependentes (BAZ) e independentes (no baseline) usando Equações de Estimação Generalizadas. SCAALA, Salvador, Bahia, Brasil, 2005-2013.

TABELA 4. Associações entre ocorrência de sibilos nos últimos 12 meses e covariáveis tempo dependentes (BAZ) e independentes (no baseline) usando modelo logístico Multinível. SCAALA, Salvador, Bahia, Brasil, 2005-2013.

TABELA 5. Estimativas dos modelos GEE e multinível logístico usando dados artificiais, com mecanismo MCAR e 70% de dados faltantes, com e sem imputação múltipla.

TABELA 6. Estimativas dos modelos GEE e multinível logístico usando dados artificiais com mecanismo MAR e 70% de dados faltantes, com e sem imputação múltipla.

ARTIGO III – ANÁLISE DE TRANSIÇÃO LATENTE NA AVALIAÇÃO DA MUDANÇA DOS SINTOMAS DE ASMA ENTRE A INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

TABELA 1. Frequência dos indicadores de sintomas de asma (relato positivo dos últimos 12 meses) nos três pontos do tempo. SCAALA 2005, 2007 e 2013. Salvador-BA.

TABELA 2. Probabilidades de resposta ao item do modelo LTA com dois estados latentes assumindo invariância da mensuração. SCAALA 2005, 2007 e 2013. Salvador-BA.

TABELA 3. *Odds Ratios* (ORs) e Intervalos de confiança (IC 95%) do modelo LTA ajustado para os preditores do pertencimento ao estado latente no Tempo 1. SCAALA 2005, 2007 e 2013. Salvador-BA.

TABELA 4. Estimação do efeito das covariáveis (ORs e IC95%) na transição entre os estados latentes da infância à adolescência. SCAALA 2005, 2007 e 2013. Salvador-BA.

LISTA DE ABREVIACOES

AIC	Criterio de Informação de Akaike
ALSWH	Estudo Longitudinal Australiano sobre Saúde da Mulher
ANOVA	Análise de Variância
BIC	Criterio de Informação Bayesiano
BAZ	Escore Z do indice de massa corporal por idade
CAPS	Estudo de Prevenção da Asma na Infância
CIC	Criterio de Informação de Correlação
DP	Desvio padrão
EC	Erro de Classificação
FIML	Máxima Verossimilhança de Informação Completa
GEE	Equações de Estimacão Generalizadas
GINA	Iniciativa Global para Asma
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Coeficiente de Correlação Intraclasse
IgE	Imunoglobulina E
ISAAC	Estudo Internacional de Asma e Alergias na infância
LCA	Análise de Classes Latentes
LTA	Análise de Transição Latente
LOCF	Método do ultimo valor referido
MAR	Dado Faltante Aleatório
MANOVA	Análise de Variância Multivariada
MCAR	Dado faltante Completamente Aleatório
MI	Imputação Múltipla
MICE	Imputação Múltipla via Equações Encadeadas
MLG	Modelos Lineares Generalizados
MNAR	Dado faltante Não Aleatório
OR	Odds Ratio
QIC	Criterio de Quasi-verossimilhança sob o modelo de Independência
SCAALA	Mudanças Sociais, Asma e Alergia na America Latina
SRQ	Questionário de Auto-Relato sobre Transtornos Mentais Comuns
TMC	Transtornos Mentais Comuns

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	19
2.OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVO GERAL.....	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3.1. CURSO DE VIDA E SUA ABORDAGEM EM SAÚDE.....	25
3.2 ASMA E FATORES ASSOCIADOS: MECANISMOS ENVOLVIDOS.....	28
3.3 MÉTODOS PARA ANÁLISE DE DADOS LONGITUDINAIS APLICADOS AO CURSO DE VIDA	31
4. METODOLOGIA.....	39
4.1 DESENHO DO ESTUDO	39
4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO	39
4.3 INSTRUMENTOS DE MEDIDAS UTILIZADOS	39
4.4. VARIÁVEIS.....	41
4.5. ANÁLISE DOS DADOS	42
4.6. PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	42
RESULTADOS	44
ARTIGO 1.....	44
MÉTODOS ESTATÍSTICOS PARA ANÁLISE DE DADOS LONGITUDINAIS DE SINTOMAS DE ASMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	44
RESUMO.....	45
ABSTRACT	46
1. INTRODUÇÃO.....	47
2. MÉTODOS	49
3. RESULTADOS	50
4. DISCUSSÃO.....	66
5. CONCLUSÃO.....	69
REFERÊNCIAS	71
ARTIGO 2.....	94

DADOS FALTANTES NA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA: IMPLICAÇÕES NA AVALIAÇÃO DE DADOS LONGITUDINAIS	94
RESUMO.....	95
ABSTRACT	96
1. INTRODUÇÃO	97
2. METODOLOGIA.....	101
2.1 DADOS DO SCAALA.....	101
2.2 ESTRATÉGIAS DE ANÁLISE DE DADOS.....	103
2.2.1 Modelagem de dados longitudinais.....	104
2.3. MÉTODOS DE IMPUTAÇÃO.....	105
2.3.1. Imputação múltipla	105
2.3.1.1 Imputação múltipla usando equações encadeadas (<i>mice</i>).....	106
2.4.1 Avaliação do desempenho do método de imputação.....	109
3. RESULTADOS	110
3.1 ANÁLISE DE DADOS DO SCAALA	110
3.2 SIMULAÇÃO	115
3.2.1 Dados faltantes nas covariáveis.....	115
3.2.3 Dados faltantes apenas no desfecho	120
3.2.4 Dados faltantes apenas na covariável TMC materno.....	121
4. DISCUSSÃO	122
5. CONCLUSÃO.....	125
REFERÊNCIAS	127
ARTIGO 3.....	149
ANÁLISE DE TRANSIÇÃO LATENTE NA AVALIAÇÃO DA MUDANÇA DOS SINTOMAS DE ASMA ENTRE A INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA	149
RESUMO.....	150
1. INTRODUÇÃO.....	152
2. METODOLOGIA.....	154
2.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO E DADOS UTILIZADOS	154
2.2 MODELOS DE MISTURA.....	156
3. RESULTADOS	162

4. DISCUSSÃO	168
5. CONCLUSÃO.....	172
REFERÊNCIAS	175
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	197
ANEXOS	212
Anexo A –Material suplementar do artigo 2	212
Anexo B – Material suplementar do artigo 3	215

APRESENTAÇÃO

A asma é a doença respiratória mais comum tanto em crianças quanto em adultos e é comumente referida como uma síndrome complexa em vez de uma única doença. Configura-se atualmente como um problema de saúde pública e o aumento da sua prevalência representa um ônus substancial para a saúde global de pessoas de todas as idades e etnias. A realização de investigações científicas sobre a asma implica em importantes desafios, particularmente por conta da existência de múltiplos fenótipos da doença, que se alteram ao longo do tempo, além do caráter etiológico multifatorial da asma, no qual diversos fatores, desde os ambientais ao genéticos, contribuem para ocorrência e curso da doença.

Apesar da alta prevalência na infância, um percentual pequeno de indivíduos persiste com os sintomas ao longo da adolescência e idade adulta. Os fatores de risco para isso incluem componentes genéticos, histórico familiar de asma e atopia, infecções no início da vida, doenças alérgicas, dentre outros. Além disso, uma grande proporção de crianças com asma torna-se assintomática e uma menor quantidade persiste com os sintomas durante a idade escolar e adolescência, embora ainda não existem evidências concretas que expliquem tal comportamento.

Mesmo com o acúmulo de informações sobre a fisiopatologia da asma, ainda há muito a ser aprendido sobre sua etiologia e dinâmica ao longo do tempo, principalmente na transição da infância para a adolescência. Nesse sentido, os métodos estatísticos avançados podem contribuir substancialmente para produção de evidências mais robustas sobre os fatores de risco associados à ocorrência de asma/sintomas de asma ao longo do tempo, levando em consideração a complexidade dos desenhos de estudo em epidemiologia. No entanto, esses métodos têm sido pouco utilizados em investigações sobre o tema.

Esta tese traz uma discussão sobre as principais ferramentas estatísticas utilizadas em estudos longitudinais de asma, bem como demonstra a sua aplicação para investigar fatores associados à ocorrência de sintomas da doença em diferentes etapas do desenvolvimento humano. Dessa forma, apresenta inicialmente um estudo de revisão de literatura, mapeando o uso de técnicas de análises estatísticas em estudos longitudinais sobre asma nos últimos 20 anos. Além disso, a tese avalia a aplicabilidade, limites e perspectivas de três métodos

estatísticos distintos para avaliação do efeito de diferentes covariáveis na ocorrência de sintomas de asma, levando em consideração o caráter longitudinal do desfecho.

Primeiramente, os métodos de modelagem multinível e Equações de Estimação Generalizadas (GEE) foram utilizados para avaliação multifatorial do efeito das características socioeconômicas, psicossociais, nutricionais, maternas e ambientais na ocorrência de sibilos, durante a infância e adolescência, etapas do desenvolvimento marcadas por uma série de transformações físicas, emocionais, cognitivas e sociais. Avaliou-se também como os dados faltantes podem impactar os resultados, quando estes estão distribuídos em covariáveis e/ou no desfecho e o uso da imputação múltipla como estratégia para lidar com os dados faltantes.

Posteriormente, foi utilizada a Análise de Classes latentes (LCA, *Latent Class Analysis*) para definir fenótipos de asma na infância e adolescência, assim como Análise de Transição Latente (LTA, *Latent Transition Analysis*) para explorar os padrões longitudinais dos sintomas de asma, avaliando as transições entre tais fenótipos e o efeito dos principais preditores associados à doença.

Espera-se, com o trabalho desenvolvido na presente tese, contribuir para o melhor entendimento e maior disseminação de métodos estatísticos para análise de dados provenientes de estudos longitudinais, além de contribuir, com seu uso, para confirmação de hipóteses a respeito da importância de diversos fatores de risco na dinâmica da asma entre a infância e adolescência.

1.INTRODUÇÃO

A asma é entendida como um conjunto de desordens que geralmente causa sintomas como chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse que podem variar ao longo do tempo em sua ocorrência, frequência e intensidade. Estes sintomas estão comumente ligados à dificuldade em respirar ar para fora dos pulmões devido ao estreitamento das vias aéreas, espessamento da parede das vias aéreas e aumento do muco (GINA, 2016). Configura-se como um grave problema de saúde pública em todo o mundo, afetando pessoas de todas as idades, especialmente as crianças (Asher e Pearce, 2014; Barreto *et al.*, 2006; GINA, 2016; Nunes, Pereira e Morais-Almeida, 2017). Quando não controlada, a asma pode colocar limites severos na vida diária e é por vezes fatal (GINA, 2016). Estima-se que 300 milhões de pessoas de todas as idades e etnias sofram com sintomas da doença e projeta-se incremento de mais de 100 milhões de casos de asma até 2025 (Neto *et al.*, 2012). O impacto socioeconômico da asma é importante, sendo uma das doenças que mais consomem recursos no Brasil (Brasil, 2010; GINA, 2016).

Dados do ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Fase 3 apontaram para um aumento da prevalência de asma em várias regiões do mundo (Asher *et al.*, 2006). Os resultados evidenciaram um crescimento desta morbidade no grupo de escolares em algumas localidades, que incluem América do Norte (+0,32%), Europa Ocidental (+0,05%) e Mediterrâneo Oriental (+0,79%). Entre adolescentes, esta tendência é observada principalmente em países da América Latina (+0,32%), Europa do Norte (+0,26%) e Europa Oriental (+0,26) (Neto *et al.*, 2012). No Brasil, a asma emergiu como um importante problema onde a prevalência de sintomas de asma variou, no período de 1995 a 2002, de 21,3% para 24,4% (ISAAC Fases I e III) (Pearce *et al.*, 2007). Salvador foi identificado como um dos locais de maior prevalência da doença (24,6%), sendo 25,6% entre adolescentes de 13 a 14 anos, e de 17,3% para crianças de 6 a 7 anos. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde de Escolares Adolescentes (PeNSE) realizada em 2012 com estudantes de todos os estados brasileiros e do Distrito Federal apontaram para altas prevalências de sintomas de asma (23,2%) e do relato de diagnóstico de asma no passado (12,4%) em escolares com idades entre 13 e 15 anos. Em Salvador - Bahia, a prevalência de sintomas de asma foi de 18,8%, e 13,4% para aqueles que apresentaram diagnóstico de asma alguma vez na vida (Barreto *et al.*, 2014). Resultados de publicações do estudo *Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America* (SCAALA) desenvolvido em Salvador-BA demonstraram uma prevalência de asma infantil entre 18,6% e 22,6% (Cunha *et al.*, 2010; Feitosa *et al.*, 2011; Santos *et al.*, 2012; Costa *et al.*, 2015) e os

dados do mesmo estudo conduzido no Equador (cidade de Esmeraldas) apontou que 32,5% dos participantes (6-16 anos) apresentaram sintomas de asma alguma vez na vida (Moncayo *et al.*, 2010). Este cenário define a importância da doença e expõe a necessidade de mais esforços em pesquisas que contribuam para a explicação das razões deste aumento, bem como ao melhor entendimento do papel dos fatores de risco e proteção associados à ocorrência deste fenômeno.

Pesquisas epidemiológicas têm demonstrado que a asma é uma doença complexa, que pode ser expressa por diferentes fenótipos, cujos sintomas podem variar, aparecer e desaparecer em qualquer fase da vida e com interação entre fatores de diversas naturezas (Sears *et al.*, 2003; Guerra *et al.*, 2004; Stein e Martinez, 2004; Chung, 2011). Por conta disso a causa da asma ainda não está completamente esclarecida e não há consenso sobre sua etiologia. Um vasto conjunto de pesquisas enfatiza o papel dos fatores ambientais, socioeconômicos, genéticos, hábitos de vida, contexto familiar, imunológicos, nutricionais e mais recentemente os psicossociais (Duran-Tauleria e Rona, 1999; Klinnert *et al.*, 2001; Asher *et al.*, 2010; Feitosa *et al.*, 2011; Matos *et al.*, 2011; Alcantara-Neves *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2012; Figueiredo *et al.*, 2013; Cooper *et al.*, 2014; DInnocenzo *et al.*, 2014; Strina *et al.*, 2014; Lind *et al.*, 2015; Costa *et al.*, 2015).

Por outro lado, existe bastante discussão sobre a falta de consenso na definição de asma (Hargreave e Nair, 2009; Schroeder *et al.*, 2009; Weinmayr *et al.*, 2013; Depner *et al.*, 2014). Na década de 90 iniciou-se o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), considerado um marco no estudo epidemiológico da asma e de outras doenças alérgicas. O ISAAC possibilitou, pelo uso de questionários padronizados, comparações válidas de prevalência e gravidade da asma entre crianças e adolescentes de diferentes cidades e países (Asher *et al.*, 1995). Apesar de avanços, ainda permanece difícil comparar muitos estudos, uma vez que pesquisadores nacionais e internacionais baseiam-se nos mais diferentes critérios, os quais incluem sintomas de sibilos/chiado (Savenije *et al.*, 2011; Depner *et al.*, 2014), eczema, chiado e rinite (Buchan *et al.*, 2014) e sensibilização atópica (Barreto *et al.*, 2010; Cano-Garcinuño *et al.*, 2014). Por outro lado, reconhece-se que a "asma" é um termo abrangente para vários fenótipos da doença, sendo que cada um destes pode ter caminhos causais diferentes na sua etiologia (Doherty e Walford, 2014), podendo também depender da idade do indivíduo (Sears, 1997, 2015).

Embora haja uma grande quantidade de estudos que avaliaram asma e seus fatores determinantes, estas pesquisas, em sua maioria, são provenientes de desenhos de estudo

transversais. Este tipo de delineamento geralmente não esclarece a história natural da doença, tampouco explica como a exposição cumulativa de fatores pode influenciar tal curso. Nesse contexto, os estudos longitudinais apresentam-se como uma alternativa mais apropriada.

Acompanhando o desenvolvimento dos conhecimentos sobre asma, observam-se avanços na definição de novas ferramentas estatísticas para análise de dados provenientes de desenhos longitudinais, que incluem metodologias nas áreas, por exemplo, relacionadas à análise de sobrevivência, equações de estimação generalizadas, modelos multiníveis, análise de curvas de crescimento e, mais recentemente, metodologias envolvendo modelagem com variáveis latentes, como a análise de transição latente (Liang e Zeger, 1986; Verbeke e Molenberghs, 2000; Diggle *et al.*, 2002; Fitzmaurice, Laird e Ware, 2008; Collins e Lanza, 2010; Belgrave *et al.*, 2014; Amorim e Cai, 2015). Entretanto, métodos mais simples como a (M)ANOVA para medidas repetidas ainda são empregados na literatura para análise de dados provenientes de estudos longitudinais (Garcia e Marder, 2017; McFarquhar *et al.*, 2016).

Outra questão bastante discutida em estudos longitudinais refere-se à perda de dados. Dados faltantes constituem um dos problemas mais comuns nesse tipo de desenho de estudo e é um desafio para pesquisadores de diversas áreas, especialmente na área de saúde, onde também tem havido maior interesse em métodos capazes de lidar com a presença desses dados faltantes (Karahalios *et al.*, 2013; Roberts, Sullivan e Winchester, 2017). Três classificações foram propostas para descrever o tipo de dado faltante: (a) dados faltantes completamente ao acaso (MCAR = *missing completely at random*), definido assim quando a probabilidade da ocorrência de um dado ausente não depende das respostas observadas e nem das não observadas; (b) os dados faltantes aleatórios (MAR = *missing at random*), que é quando a probabilidade de ocorrência do dado faltante depende apenas das respostas observadas; (c) dados faltantes não aleatórios (MNAR = *missing not at random*), que são aqueles que dependem de valores não mensurados (Little & Rubin, 2002). Os diferentes métodos de análise para dados longitudinais têm como suposição um desses mecanismos de perda de dados para que sejam válidos.

Muitos métodos para lidar com dados faltantes estão disponíveis (Schafer, 1997; Schafer e Graham, 2002; Buuren, Van e Groothuis-Oudshoorn, 2011; Schmitt, Mandel e Guedj, 2015) e uma das abordagens comumente utilizadas em estudos longitudinais são a análise de caso completo (CC = *Complete Case*), o método do último valor referido (LOCF = *Last Observation Carry Forward*) e a imputação múltipla (MI = *Multiple Imputation*). Dentre estes, o LOCF é o

único com limitação para lidar com covariáveis que não variam no tempo (tempo-independentes). A abordagem CC usa os dados completos, ou seja, sem dado faltante, para todos os indivíduos, enquanto o princípio da abordagem MI é substituir observações faltantes por valores plausíveis M vezes, e criar M conjuntos de dados completos. Cada conjunto de dados completo é analisado independentemente e os resultados das análises são então combinados usando a regra de Rubin (Rubin, 1976; Carpenter e Kenward, 2007; Sterne *et al.*, 2009; Noorae *et al.*, 2018). Ao ignorar a presença do dado faltante no conjunto de dados o pesquisador pode deparar-se com diversos problemas, como, por exemplo, estimativas tendenciosas de parâmetros, diminuição do poder estatístico, aumento dos erros padrão e dificuldade para generalização dos resultados (Diggle *et al.*, 2002; Dong e Peng, 2013; Twisk, 2003).

Estudos longitudinais relacionados à asma tem sido realizados principalmente em pesquisas internacionais (Burgess *et al.*, 2011; Carroll *et al.*, 2006; Sears *et al.*, 2003; Soto-Ramírez *et al.*, 2013). No Brasil, foram identificados dois estudos longitudinais associados ao estudo de sintomas de asma, sendo um deles o Projeto SCAALA (*Social Changes, Asthma and Allergy in Latin América*), que vem sendo conduzido por pesquisadores do Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) (Barreto *et al.*, 2006). Este estudo enfrentou desafios conceitual e analítico na investigação de fatores de risco para asma e outras doenças alérgicas, incluindo marcadores imunológicos, uso de medicamentos, atividade física, aspectos nutricionais e fatores psicossociais, numa coorte de participantes residentes em uma área urbana da cidade de Salvador, que têm informações coletadas sobre asma desde a infância até a adolescência.

Apesar da existência desses estudos longitudinais, até a presente data não foram encontradas na literatura descrições de fatores relacionados à asma/sintomas de asma que potencialmente possam afetar o curso da doença no período de transição entre infância e adolescência. Entender como a interação entre diferentes exposições em diferentes períodos da vida pode afetar a dinâmica dos sintomas associados à asma é uma lacuna na discussão sobre esse tema. A compreensão dos mecanismos envolvidos no processo de desenvolvimento e/ou causação da asma também ainda é limitada, talvez pela escassez de estudos que incorporem múltiplas medidas da doença em um mesmo indivíduo ao longo do tempo. Outra limitação na discussão sobre asma e sintomas associados diz respeito à falta de um consenso em sua

definição (Hargreave e Nair, 2009; Schroeder *et al.*, 2009; Weinmayr *et al.*, 2013; Depner *et al.*, 2014).

A inclusão das múltiplas medições de um mesmo desfecho em uma mesma unidade amostral ao longo do tempo é um desafio adicional à análise em estudos longitudinais, pois implica em uma estrutura de dependência nos dados, demandando o uso de métodos estatísticos mais sofisticados e complexos para responder a modelos teóricos mais realistas. Diante do exposto, esta pesquisa utilizou ferramentas estatísticas que incorporam a estrutura complexa das medidas repetidas provenientes de estudos longitudinais para entender melhor o curso de sintomas de asma em crianças e adolescentes.

2.OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar que fatores estão associados ao curso de sintomas de asma entre a infância e a adolescência.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar e sistematizar a literatura sobre os principais métodos estatísticos utilizados em estudos longitudinais para avaliar fatores de risco associados à asma.
- Investigar longitudinalmente o efeito de importantes preditores na ocorrência de asma entre a infância e a adolescência por meio de duas abordagens de modelagem estatística para dados com medidas repetidas do desfecho.
- Avaliar as implicações da presença de dados faltantes na análise de dados longitudinais binários e o uso da imputação múltipla como estratégia para lidar com os dados ausentes.
- Definir fenótipos de asma na infância e adolescência e avaliar as transições entre esses fenótipos e os potenciais fatores de risco associados ao processo de transição.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. CURSO DE VIDA E SUA ABORDAGEM EM SAÚDE

Curso de vida é também conhecido como teoria do curso de vida, paradigma do curso de vida ou perspectiva do curso de vida, sendo conceitualmente definido como "uma sequência de eventos socialmente definidos e papéis que o indivíduo assume ao longo do tempo" (Giele e Elder, 1998). Esta abordagem é uma forma de conceituar as vidas dentro de microcontextos, como os familiares, e macrocontextos, como os sociais, inserindo nesta relação a história temporal. Sua importância para a epidemiologia se deve ao fato de permitir entender como interagem os múltiplos determinantes da saúde ao longo das diversas fases de vida do indivíduo e das gerações e é enriquecida pelo modo como o tempo em relação ao crescimento físico, reprodução, infecção, mobilidade social e transições comportamentais influencia a ocorrência de doenças de diferentes maneiras. Essa perspectiva considera a saúde como o produto de comportamentos de risco, fatores de proteção e agentes ambientais encontrados ao longo da vida e que têm impactos cumulativos, aditivos e até multiplicativos em resultados de saúde específicos (Yu, 2006).

A teoria foi inicialmente desenvolvida na década de 60 para analisar a vida das pessoas dentro de contextos estruturais, sociais e culturais, embora estudos pioneiros envolvendo esta temática possam ser resgatados da década de 20 (Elder, Johnson e Crosnoe, 2003). Na perspectiva da epidemiologia das doenças crônicas, esta abordagem surgiu na década de 80 com os resultados de vários estudos de coorte, que postulavam que muitas doenças não transmissíveis, como os problemas cardiovasculares e a diabetes, não são determinadas apenas por exposições a fatores de risco na fase adulta, mas por exposições iniciadas na infância ou adolescência e, potencialmente, na vida *in-útero* (Hardy, Lawlor e Kuh, 2015). Pesquisadores internacionais vêm enfatizando a necessidade de estudos longitudinais em áreas multidisciplinares para ajudar a compreender os efeitos de exposições no início da vida sobre os desfechos de saúde no futuro. Quando bem planejados, esses estudos têm o potencial de aprofundar a compreensão da saúde e bem-estar de populações mais vulneráveis ao adoecimento (Yu, 2006). Para melhor compreender a dinâmica dos sintomas de asma ao longo do tempo, este trabalho alicerça-se sobre a teoria do curso de vida, que será abordada a seguir.

Curso de vida trabalha com três conceitos chave: transição, trajetória e mudança de trajetória (ponto de transição) (Elder, Johnson e Crosnoe, 2003). Transição refere-se a mudanças

ocorridas a qualquer momento no estado, posição ou situação. Essas transições não são fixas e podem estar contidas nas trajetórias. Por outro lado, a trajetória refere-se a "padrões de estabilidade e mudança de longo prazo, muitas vezes incluindo transições múltiplas, que podem ser diferenciadas de forma confiável de padrões alternativos" (George, 1993). É um caminho ao longo da vida, que pode variar ou mudar de direção, grau ou proporção. Não supõe sequências, nem velocidade no processo, e engloba diversos campos de estudo, tais como escolaridade, trabalho, migração, etc. Ponto de transição muitas vezes envolve um evento particular que resulta em mudanças importantes, vantajosas ou não, na direção de um percurso ou trajetória persistente em longo prazo. Esse conceito é bastante aplicado em pesquisas que envolvem processos complicados, como o uso de drogas, e podem ajudar a revelar porque, por exemplo, o mesmo evento de vida (obter emprego, tornar-se pai, etc) acentua o uso de drogas para alguns, mas não para outros (Teruya e Hser, 2010).

A epidemiologia do ciclo de vida assume como princípio que, embora muitas doenças sejam primariamente diagnosticadas na vida adulta/velhice, tais condições podem, no entanto, refletir danos (ou benefícios) decorrentes de exposições em fases mais iniciais da vida. A finalidade subjacente desta perspectiva é construir e testar modelos teóricos que postulam vias que ligam exposições ao longo do ciclo de vida aos desfechos em saúde (Ben-Shlomo e Kuh, 2002). Esses modelos exigem uma explícita ordenação temporal das exposições bem como a definição das suas inter-relações (Kuh *et al.*, 2003).

Os principais modelos conceituais para ilustrar as associações longitudinais entre as exposições e os desfechos de saúde são: o modelo do período crítico, o modelo de risco acumulado (Ben-Shlomo e Kuh, 2002; Cable, 2014; Lynch e Smith, 2005), o modelo do período crítico com efeito modificador e o modelo efeito de gatilho.

Guiado pela hipótese de programação biológica de Barker, que postula que várias doenças crônicas na vida adulta provêm de ambientes adversos durante a vida fetal e a primeira infância, o modelo do período crítico (Figura 1a) refere-se a uma janela de tempo limitada e importante para o desenvolvimento, em que uma exposição pode interferir de forma adversa ou protetora, proporcionando mudanças na organização dos sistemas biológicos e sobre o desenvolvimento e consequente evolução da doença (Kuh, *et al.*, 2003). O modelo de riscos acumulativos (Figura 1b) centra-se nos padrões de exposição a múltiplos fatores de risco, independentes ou correlacionados, que gradualmente se acumulam causando danos a longo prazo aos sistemas biológicos e, conseqüentemente, propiciam o aparecimento de doenças à medida que os

sistemas tornam-se menos capazes de reparar estes danos (Kuh & Ben-Shlomo, 2003). Existe também o modelo de período crítico com efeito modificador (Figura 1c), no qual eventos críticos independentes entre si estão influenciados por uma condição em comum. Esses eventos podem-se modificar de forma favorável ou desfavorável, variando segundo os níveis de exposição através do tempo. No modelo efeito de gatilho (*Trigger Effect*) (Figura 1d), o elo final da cadeia tem um efeito marcante sobre o risco de doença, sendo o primeiro elemento apenas o desencadeador do processo (Kuh *et al.*, 2003). Por exemplo, ter vivido em circunstâncias adversas, como o tabagismo passivo durante a infância, eleva o risco de desenvolver doenças respiratórias em idades futuras.

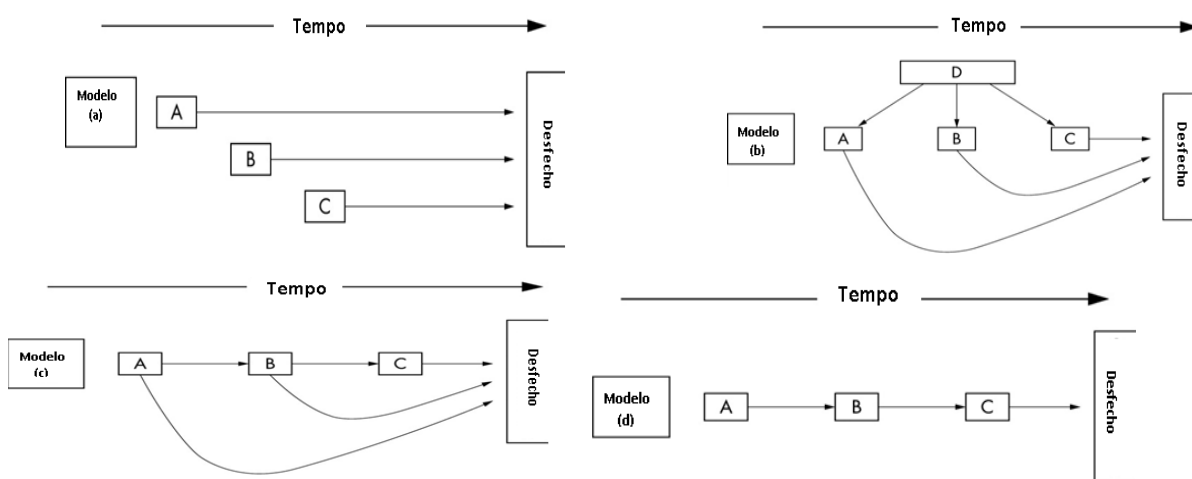


Figura 1. Modelos causais de curso de vida (Kuh *et al.*, 2003), com adaptações para o português.

Do ponto de vista da asma, o que se sabe até o momento é que muitas crianças iniciam os sintomas da doença antes dos 5 anos de idade. Este seria um período de rápido crescimento físico, emocional e cognitivo, em que há integração de uma ampla gama de respostas comportamentais (Weiss *et al.*, 2005). Em alguns casos, os sintomas na primeira infância desaparecem na idade escolar, mas alguns seguem durante toda a vida (Sears, 1997; Horak *et al.*, 2003). A identificação de crianças cujos sintomas persistirão, particularmente na adolescência, é um esforço em progresso. Além disso, os mecanismos para desencadeamento dos sintomas da asma parecem não ser os mesmos segundo os grupos etários, particularmente em crianças e adolescentes. Em crianças, a predisposição genética é um fator importante, que somado a uma variedade de determinantes individuais e ambientais as tornam mais susceptíveis ao aparecimento da asma. Já os adolescentes são um grupo distinto com diferentes problemas, necessidades e fatores de risco específicos para a persistência dos sintomas, com grande

contribuição dos problemas emocionais, tanto do indivíduo quanto do cuidador (Cashin, Small e Solberg, 2008; Havland *et al.*, 2013).

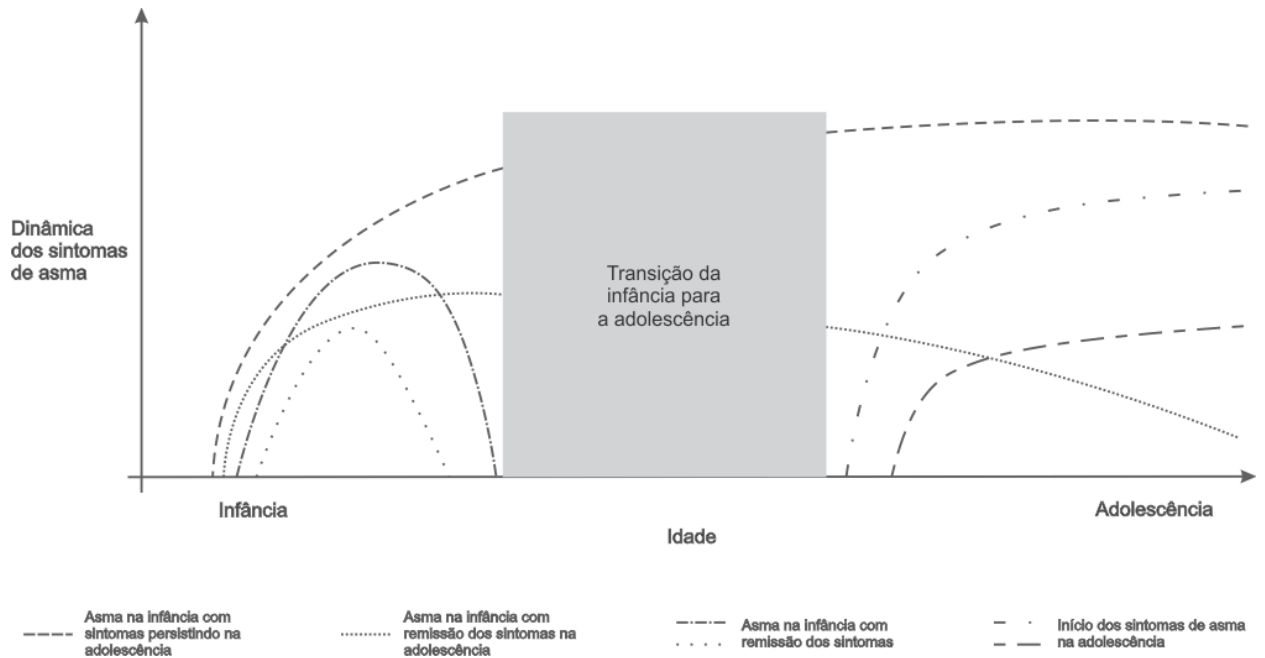


Figura 2. Dinâmica dos sintomas de asma da infância à adolescência (adaptado)

3.2 ASMA E FATORES ASSOCIADOS: MECANISMOS ENVOLVIDOS

De forma geral, os fatores que influenciam o risco de asma podem ser agrupados em dois grupos: individual e ambiental. Esses elementos em conjunto contribuem tanto para a susceptibilidade quanto para a expressão da doença, e adicionalmente podem sofrer influência de outros determinantes sociais, como por exemplo, as condições socioeconômicas. Os fatores individuais são aqueles responsáveis pelo desenvolvimento da doença, tais como obesidade, gênero, hereditariedade, fatores gestacionais. Por outro lado, os fatores ambientais são os desencadeadores dos sintomas da asma e mantêm uma estreita relação com o meio ambiente (GINA, 2016). Numa outra perspectiva se encaixam os fatores psicossociais, que também interagem com esses dois grandes grupos de fatores, tornando melhores ou piores (em sua maioria) as condições da doença (Lieshout e J, 2008; Santos *et al.*, 2012).

Dentre os diversos fatores individuais que foram associados à ocorrência de sintomas de asma, podem-se destacar o status educacional do cuidador, fumo materno na gestação, histórico de asma materno e os fatores nutricionais como o IMC. O tabagismo materno durante a gestação tem sido associado à sibilância na primeira infância (Barreto *et al.*, 2010; Litonjua *et al.*, 1998;

Strachan e Cook, 1997; Zacharasiewicz, 2016) e há uma relação dose-resposta entre a exposição e a diminuição do calibre das vias aéreas no início da vida (Subbarao, Mandhane e Sears, 2009). Estudos têm mostrado um efeito cumulativo do tabagismo materno quando combinado com a exposição ao fumo pós-natal (Subbarao, Mandhane e Sears, 2009). O excesso de peso (medido pelo IMC) configura-se como um dos fatores nutricionais mais importantes para o desenvolvimento da asma, embora se desconheça o completo mecanismo fisiopatológico, fenotípico e ambiental envolvido neste processo. Existem vários mecanismos pelos quais a obesidade pode potencialmente piorar a asma, incluindo seus efeitos sobre a fisiologia pulmonar e mecânica (Sin e Sutherland, 2008). A obesidade é capaz de reduzir a função pulmonar, volume e diâmetro das vias respiratórias periféricas, assim como alterar o volume sanguíneo. A função pulmonar é afetada pela compressão e infiltração de gordura na caixa torácica incrementando o volume sanguíneo e aumentando dispneia (Sutherland, 2014). Por outro lado, os diferentes graus de obesidade determinam os diferentes níveis de inflamação, levando a um aumento de citocinas que participam de diversas funções metabólicas endócrinas, além de modular o processo inflamatório e a resposta do sistema imune (Beuther, Weiss e Sutherland, 2006; Matos *et al.*, 2011).

Por outro lado, a relação entre fatores sociais e asma não está totalmente compreendida. Algumas pesquisas relatam que fatores sociais adversos, como a baixa escolaridade materna, não exercem um efeito direto sobre o trato respiratório da criança, mas tendem a atuar como fatores distais que estruturam o desenvolvimento, a manutenção e o impacto de fatores mais proximais, como o tabagismo parental (Spencer, 2005). Outros estudos encontraram que crianças asmáticas cujas mães têm baixo nível educacional são mais propensas a apresentarem sintomas de asma, quando ajustado por potenciais confundidores (Lewis *et al.*, 2017). A asma materna é um dos mais fortes fatores de risco para asma infantil, com estudos sugerindo que crianças nascidas de mães com história de asma têm 3 vezes mais chance de desenvolver asma do que aquelas nascidas de mães sem história de asma (Lim, Kobzik e Dahl, 2010; Litonjua *et al.*, 1998; Xu, DeMauro e Feng, 2015). Além disso, foi associada com persistência de sibilância (Martinez *et al.*, 1995).

No que diz respeito aos fatores ambientais, tem-se discutido o impacto negativo da exposição ao fumo parental, especialmente o materno, na ocorrência de asma infantil. Os resultados têm apontado para um aumento das doenças sibilantes e o aumento da gravidade dos sintomas nos asmáticos. Adicionalmente, relata-se que os efeitos adversos do tabagismo no crescimento dos pulmões têm um impacto na saúde respiratória da criança ao longo do tempo

(Landeu, 2001), com alguns resultados apontando para maiores efeitos na infância e na primeira infância do que na infância tardia (Strachan e Cook, 1997; Spencer, 2005). A relação entre sensibilização a aeroalérgenos (ácaros da poeira doméstica, alérgenos de gato e barata) (atopia) e ocorrência de sintomas de asma está bem documentada (Carroll *et al.*, 2006; Lama, Chatterjee e Chaudhuri, 2013). As respostas imunes dos indivíduos, especialmente em neonatais e crianças, podem afetar o desenvolvimento da asma. Uma das funções do sistema imunológico é proteger o indivíduo contra agentes infecciosos e o seu funcionamento inadequado pode causar doenças, como as alergias. O sistema imunológico atua por meio de dois padrões de resposta imune adquirida: a resposta imune mediada por linfócitos T auxiliares do tipo 1 (T helper 1, Th1, em inglês), e a resposta imune Th2. A resposta imune Th1 ocorre na reação às infecções virais e bacterianas e nas doenças auto-imunes. A resposta imune Th2 ocorre na reação às infecções helmínticas e nas doenças alérgicas, como a asma (Ponte *et al.*, 2007). A imaturidade no sistema imunológico do indivíduo pode contribuir para a persistência do fenótipo imunológico Th2 e o desenvolvimento de atopia, mas não há provas conclusivas sobre a participação na persistência da asma. Em indivíduos geneticamente susceptíveis, a resposta inflamatória nas vias aéreas envolve uma organizada interação do epitélio respiratório, do sistema imunológico inato e da imunidade adaptativa e gera uma resposta inflamatória crônica (Figueiredo *et al.*, 2013; Holgate, 2012; Subbarao, Mandhane e Sears, 2009). Atopia tem sido historicamente associada à ocorrência de asma (Jang *et al.*, 2013; Platts-Mills, 2001) e outros estudos relatam que essa associação muda com a idade, sendo ainda maior em crianças mais velhas (Cunha *et al.*, 2010).

A despeito dos fatores psicossociais, sabe-se que o estresse influencia a saúde tanto pela promoção de respostas comportamentais de afrontamento prejudicial à saúde, quanto pela ativação dos sistemas fisiológicos, como o sistema nervoso simpático e o eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal cortical. A ativação repetida desses sistemas acarreta em risco para o desenvolvimento de desordens psiquiátricas (Cohen, 2004). Há evidências de que crianças cujos pais sofrem de algum transtorno mental têm maior risco de desenvolver problemas de saúde. A via de explicação reside no fato de que há uma oferta deficiente e uma qualidade ruim do cuidado às crianças pelos pais com sintomas de sofrimento psíquico (Barreto do Carmo *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2012). Em geral, pessoas com transtornos mentais apresentam baixa autoestima e dificuldade em manter relações pessoais, o que pode contribuir para promover um contexto familiar conflituoso e estressante para a criança (Santos *et al.*, 2012). Desta forma, o convívio com esses cuidadores pode afetar a manutenção da relação entre a mãe e a criança,

que, por sua vez, transforma-se numa fonte de estresse para a criança, tornando-a vulnerável ao adoecimento (Santos *et al.*, 2012). Outro fator que vem sendo apontado na relação com a asma é o suporte social. Ele é entendido como um elemento que afeta o processo saúde-doença infantil de forma positiva por conta do benefício sobre a saúde mental e bem-estar psicológico materno. Pesquisas epidemiológicas sugerem um efeito moderador do suporte social e pressupõem que as conexões sociais oferecem recursos psicológicos e materiais, que são importantes para lidar com o estresse. Esse efeito moderador atuaria de duas formas: (i) na avaliação de uma possível ameaça, de forma que o indivíduo consiga contorná-la ou evitá-la; (ii) na oferta de ajuda para lidar com as consequências trazidas pelo elemento estressor. Portanto, mesmo que mentalmente doentes, os pais com um bom suporte social seriam capazes de oferecer melhores cuidados preventivos e curativos, com resultados positivos para a saúde infantil (Mangrio *et al.*, 2011; Santos *et al.*, 2012). Por outro lado, a falta de apoio social dos pais foi associada à asma de início precoce (Chernoff *et al.*, 2001) e também pode contribuir para o curso da doença na primeira infância (Gustafsson, Kjellman e Bjorksten, 2002).

Dado o caráter longitudinal de muitas pesquisas epidemiológicas e da complexidade dos modelos teóricos que abordam aspectos do processo de doença no curso de vida, especialmente os estudos que se debruçam em investigar o efeito de determinantes de diferentes naturezas na saúde respiratória do indivíduo ao longo da vida, faz-se necessário a incorporação de técnicas estatísticas que abordem adequadamente a complexidade de tais modelos teóricos. Nesta pesquisa fez-se uso de ferramentas estatísticas que incorporaram a estrutura das medidas repetidas provenientes de estudos longitudinais para entender melhor o curso de sintomas de asma em crianças e adolescentes.

3.3 MÉTODOS PARA ANÁLISE DE DADOS LONGITUDINAIS APLICADOS AO CURSO DE VIDA

Embora existam vários métodos estatísticos que podem ser utilizados na análise de dados longitudinais, neste trabalho são destacadas três metodologias que estão recebendo atenção tanto na literatura estatística quanto em outras áreas do conhecimento, particularmente na área de saúde: as equações de estimação generalizadas (GEE, em inglês) (Diggle *et al.*, 2002b; Liang e Zeger, 1986), os modelos multiníveis (Goldstein, 1995; Verbeke e Molenberghs, 2000; Hox,

2002; Singer e Willett, 2003; Goldstein, Carpenter e Browne, 2014) e a análise de transição latente (LTA, em inglês) (Collins e Lanza, 2010).

Equações de Estimação Generalizadas

A utilização das equações de estimação generalizadas (GEE: *Generalized Estimating Equations*, em inglês) em desenhos longitudinais vem se expandido por diversos campos do conhecimento, principalmente na literatura internacional. Aplicações podem ser encontradas em pesquisas organizacionais (Ahuja e Katila, 2014), sociais (Conaway e Lohr, 1994; Homish *et al.*, 2010), nas ciências econômicas (Çilingirtürk, 2012) e em saúde (Liy *et al.*, 2009; Pan *et al.*, 2017). Uma aplicação de particular interesse desta metodologia é na análise de dados provenientes de estudos longitudinais epidemiológicos cujo desfecho são os sintomas de asma. Lipsitz, Laird e Harrington (1991) utilizaram GEE em dados de um estudo americano (*Six Cities Study*) para determinar como o status de chiado/piado em crianças muda com a idade, além de verificar se existe associação entre a severidade do tabagismo materno e o status respiratório infantil. O estudo avaliou 300 crianças examinadas uma vez por ano dos 9 aos 12 anos. Já Tse e colaboradores (2016) (Tse *et al.*, 2016) usaram GEE para identificar fatores de risco específicos de gênero para sibilância desde o nascimento até meia infância e a ocorrência de sibilos foi verificada a partir de 1 ano de vida até os 9 anos de idade, com dados de uma grande coorte pré-natal.

As equações de estimação generalizadas são um procedimento unificado para estimar os parâmetros do modelo de regressão quando se lida com dados correlacionados provenientes de estudos longitudinais ou aqueles baseados em amostragem por conglomerados (Liang & Zeger, 1986; Zeger & Liang, 1986). GEE é um método especialmente indicado quando o interesse é estudar o comportamento médio de uma variável resposta (categórica, contínua ou de contagem) em função de um conjunto de variáveis preditoras (Twisk, 2003), além de permitir a incorporação de preditores que variam no tempo (tempo-dependentes). Na abordagem GEE, o desfecho é modelado separadamente da correlação entre as medições de cada unidade de análise (chamada correlação intra-individual) e a estrutura de dependência entre as medidas repetidas de um mesmo indivíduo é tratada através da definição da correlação de “trabalho”. A estrutura de correlação dentro do indivíduo é tratada no modelo como uma variável “perturbadora” (Twisk, 2013). Algumas formas da matriz de correlação de trabalho foram propostas, e diferem nas suposições de dependência dos dados:

- Independente: assume que as correlações para medições distintas do mesmo indivíduo são iguais a zero. Esta forma não é adequada para estudos longitudinais porque seus dados são geralmente altamente correlacionados.
- Permutável: supõe que as correlações entre todas as medidas repetidas do os mesmos indivíduos são iguais.
- Autoregressivo de ordem 1 (AR1): supõe que as correlações adjacentes sejam maiores em magnitude. A correlação intra-individual ao longo do tempo é uma função exponencial do seu comprimento. Para dados longitudinais, esta é a mais parcimoniosa estrutura de correlação, porque depende de um único parâmetro e ainda permite que as correlações diminuam com o tempo.
- Não estruturada: todas as correlações são estimadas. Essa estrutura é mais eficiente e útil quando há apenas alguns pontos de tempo. Quando existem várias medidas repetidas, a estimativa dessa estrutura é mais complicada.

Gee é considerado um método robusto mesmo quando há desvios dos verdadeiros padrões de correlação (Carr e Chi, 1992). No entanto, a seleção de uma estrutura de correlação de trabalho adequada leva a inferências estatísticas corretas (Diggle *et al.*, 2002b; Shults *et al.*, 2009). Por outro lado, sua propriedade de robustez só é garantida quando existe uma pequena fração de dados faltantes ou quando estes são completamente aleatórios (Fiaccone, 1998; Fitzmaurice, Laird e Rotnitzky, 1993).

A literatura sugere que a escolha da estrutura de correlação deve ser baseada na teoria e na natureza dos dados. No processo de seleção do melhor modelo, pode-se recorrer a critérios estatísticos como, por exemplo, o critério de quasi-verossimilhança sob o modelo de independência (QIC) (Pan, 2001) ou o Critério de Informação de Correlação (*Correlation Information Criterion* - CIC) em situações em que os valores de QIC são muito próximos (Hin e Wang, 2009).

A estimação dos parâmetros de regressão é feita através do uso de método de quasi verossimilhança (Liang & Zeger, 1986), onde precisam ser especificados: (i) a relação entre o valor esperado da resposta e a função de ligação; (ii) a relação entre a variância e a média, e (iii) um parâmetro de escala. Mesmo quando a estrutura de variância e correlação não é corretamente especificada, as GEEs fornecem estimativas consistentes dos parâmetros e os erros-padrão podem ser estimados através de um estimador robusto denominado estimador "

sanduiche" (Liang & Zeger, 1986; Lam, 2007). Entretanto, o estimador "sanduíche" fornece estimativas consistentes dos erros-padrão quando o número de indivíduos no estudo é relativamente grande e o número de ondas é relativamente pequeno. Caso contrário, recomenda-se o uso dos erros-padrão baseados no modelo "naive", que assumem que as correlações especificadas são boas aproximações das verdadeiras correlações subjacentes (Lam, 2007).

A inferência para os parâmetros de regressão usando GEEs é feita assintoticamente via distribuições amostrais normais associadas a seus estimadores. GEE é um procedimento válido se o mecanismo de dados faltantes for completamente aleatório (MCAR) (Preisser, Lohman e Rathouz, 2002 Liang, Zeger e Apr, 2007).

A abordagem GEE requer três especificações: uma função média (componente sistemático), uma função de variância e a estrutura de correlação de trabalho. Para um modelo logístico GEE, o componente estocástico é dado pela distribuição conjunta (Lam, 2007):

$$Y_{it} \sim f(y_i | \pi_i)$$

onde f é uma distribuição multivariada não especificada. As distribuições marginais de f , que caracterizam cada observação Y_{it} dependente do tempo para nosso estudo é dada por:

$$Y_{it} \sim \text{Bernoulli}(y_{it} | p_{it}) = p_{it}^{y_{it}} (1 - p_{it})^{1 - y_{it}}$$

onde Y_{it} refere-se ao relato de chiado/piado no peito (desfecho) para o indivíduo i no tempo t , $p_{it} = \Pr(Y_{it} = 1)$, é a probabilidade de ocorrência de sibilos para o i -ésimo indivíduo no tempo t , com $t = 1, 2, 3$ denotando as ondas do SCAALA. As correlações dentro de cada indivíduo são modeladas definindo a estrutura da matriz de correlação de "trabalho" com dimensão $t \times t$, que é especificada a priori pelo usuário. Vale salientar que o modelo assume dependência entre medidas de um mesmo indivíduo, mas independência entre os indivíduos. Assim, a matriz de correlação é inserida no termo da variância (V) para cada i , cuja expressão é dada por (Lam, 2007):

$$V_i = \phi A_i^{\frac{1}{2}} R_i(\alpha) A_i^{\frac{1}{2}}$$

onde A_i é uma matriz diagonal de dimensão $t \times t$, com $Var(p_{it}) = p_{it}(1 - p_{it})$ denotando o t -ésimo elemento da sua diagonal, $R_i(\alpha)$ é a matriz de correlação “de trabalho” e φ é um parâmetro de escala.

Já o componente sistemático pode ser expresso por:

$$p_{it} = \frac{1}{1 + \exp(-x_{it}\beta)}$$

onde x_{it} é um vetor de k variáveis explicativas para o i -ésimo indivíduo no tempo t e β é um de coeficientes.

Modelos Multiníveis

Os modelos multiníveis são também conhecidos como modelos de efeitos aleatórios, modelos de efeitos mistos ou modelos hierárquicos (Goldstein, 1995; Verbeke e Molenberghs, 2000; Gelman e Hill, 2007). Modelos multiníveis são particularmente indicados se o interesse é considerar medidas repetidas de uma variável resposta em um mesmo indivíduo ao longo do tempo, com o objetivo de avaliar, por exemplo, o crescimento ou trajetória individual. O uso inicial deste tipo de metodologia foi motivado pela análise de dados de um estudo conduzido na Inglaterra para avaliar formas de ensino para crianças. Bennet (1976), utilizando modelos de regressão tradicionais, concluiu que crianças expostas ao método tradicional de ensino de leitura e escrita apresentavam desempenho superior de aprendizado a aquelas crianças não expostas a este método de ensino. Entretanto, reanálises posteriores destes dados, considerando-se a potencial dependência do desempenho de estudantes de um mesmo professor, de uma mesma classe e de uma mesma escola através do uso de modelos multiníveis, encontrou resultados estatisticamente não significativos para esta relação (Aitkin, Anderson e Hinde, 1981). Discussões sobre os achados deste estudo motivaram o desenvolvimento teórico de uma ampla gama de modelos multiníveis.

A utilização dos modelos multiníveis é relatada em pesquisas sociais, comportamentais e educacionais há décadas (Raundenbush e Bryk, 2002; Luke, 2004) por conta da estrutura hierárquica natural presente nestes dados. Na área de saúde diferentes motivações foram responsáveis por difundir o uso dessa ferramenta, que originalmente foi utilizada na análise de dados provenientes de estudos com amostragem por conglomerados (Dickinson e Basu, 2005; Clarke, 2008; Heisig, Schaeffer e Giesecke, 2017). Com a disponibilidade dos procedimentos de modelagem mais sofisticados em softwares estatísticos de fácil acesso e a disseminação de

estudos epidemiológicos longitudinais envolvendo medidas repetidas da variável resposta ao longo do tempo, tem-se observado um aumento no uso dos modelos multiníveis. Em particular, foi identificada a utilização deste tipo de metodologia na análise de estudos que investigam fatores associados à ocorrência de asma e outros desfechos em crianças e adolescentes. Flexeder e colaboradores (2012) utilizaram modelos logísticos mistos para dados longitudinais para examinar a associação entre pico de altura e velocidade do ganho de peso durante os primeiros 2 anos de vida e o início da asma e sibilância até os 10 anos de idade (Flexeder *et al.*, 2012). Béatrice e colaboradores (2012), examinaram como o tempo e a duração dos episódios de pobreza (medido pela insuficiência de renda) estão relacionados com a probabilidade da mãe reportar ataques de asma em seus filhos na primeira infância (5 a 41 meses de idade). O estudo considerou dados das quatro primeiras ondas do *Quebec Longitudinal Study of Child Development* através do uso de modelos logísticos e Poisson multiníveis (Beatrice *et al.*, 2012).

Os modelos multiníveis são considerados uma abordagem bastante flexível para análise de dados longitudinais. Vantagens no uso desta metodologia incluem a possibilidade de que o número de mensurações de cada indivíduo varie, que as mensurações sejam feitas em pontos do tempo distintos entre diferentes indivíduos (dados desigualmente espaçados), a incorporação de variáveis tempo-dependentes, e a existência de dados faltantes (estrutura desbalanceada) desde que o mecanismo de perda seja aleatório. Inferências válidas são obtidas quando o mecanismo de dado faltante é aleatório (MAR) (van Buuren, 2007).

A forma mais simples de explicitar um modelo multinível é incluindo apenas o intercepto aleatório. Desta forma assume-se que existem variações inerentes a características individuais não mensuradas (latentes), mas o efeito das covariáveis é o mesmo para todos os indivíduos. Também é possível que o intercepto não seja aleatório, mas sim que o efeito de uma determinada variável varie entre os indivíduos. Caso haja suporte teórico para as relações, pode-se ainda combinar as duas suposições e construir um modelo com intercepto aleatório e um efeito aleatório associado à covariável tempo. Entretanto, salienta-se que quanto maior a complexidade do modelo, maior é o tamanho amostral requerido e mais difícil sua interpretação.

Para ilustrar, considere o modelo logístico multinível apenas com intercepto aleatório, o qual foi usado para as análises dos dados longitudinais do presente artigo. Um modelo multinível para sibilos nos últimos 12 pode ser expresso por:

$$\begin{aligned} \text{Sibilos}_{it} &\sim \text{Bernoulli}(p_{it}), \\ \text{logit} &= \alpha_0 + \tau_i + \beta_1 \text{Idade}_i + \beta_2 \text{Sexo}_i + \beta_3 \text{Atopia}_i + \beta_4 \text{BAZ}_{it} + \beta_5 \text{EscolaridadeM\~{a}e}_1 \\ &+ \beta_6 \text{EscolaridadeM\~{a}e}_2 + \beta_7 \text{FumoGest\~{a}o}_i + \beta_8 \text{FumoM\~{a}e}_i \\ &+ \beta_9 \text{AsmaM\~{a}e}_i + \beta_{10} \text{TMCM\~{a}e}_i + \beta_{11} \text{SuporteSocial}_i + \beta_{12} \text{Tempo}_{it} \\ &\text{com } \tau_i \sim N(0, \sigma^2) \end{aligned}$$

onde p_{it} é a probabilidade de ocorrência de sibilos do i -ésimo indivíduo no tempo t , e τ_i é o efeito aleatório individual com média 0 e variância σ^2 .

O método de estimação para os modelos multiníveis depende da natureza da variável resposta. No caso da variável resposta ser binária ou discreta as estimativas são obtidas através de duas abordagens: método de quasi-verossimilhança ou métodos de integração numérica (Hox, 2002). Existe discussão sobre os métodos de estimação, particularmente para respostas binárias, uma vez que sua escolha pode afetar os resultados (Hox, 2002). No presente artigo o método de estimação considerado foi o da quadratura gaussiana adaptativa, que é uma das abordagens comumente utilizadas por proporcionar redução na carga computacional e melhorar a eficiência computacional no processo de integração (Tseng *et al.*, 2016).

Um exemplo da estrutura da modelagem multinível com medidas repetidas no tempo pode ser visto na Figura 1 considerando sintomas de asma como desfecho. Quando os indivíduos são repetidamente medidos, os desfechos tomados em momentos diferentes formam o nível 1, e estes mesmos desfechos são aninhados dentro de indivíduos no nível 2.

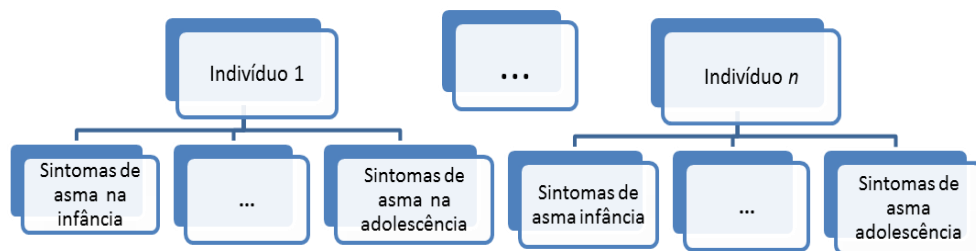


Figura 3. Estrutura hierárquica dos dados longitudinais de asma para um modelo multinível com dois níveis

Análise de Transição Latente (LTA)

Tem havido grande interesse na Modelagem com Variáveis Latentes e suas aplicações em várias áreas do conhecimento, especialmente na epidemiologia. A metodologia mais conhecida neste grupo de métodos refere-se aos modelos de equações estruturais (SEM: *Structural Equation Modelling*, em inglês), que, nos últimos anos, foram incorporados ao arsenal de ferramentas estatísticas utilizadas em Epidemiologia para avaliação de modelos teóricos complexos, sobretudo na presença de variáveis latentes, ou seja, não mensuradas diretamente (Bollen, 1989; Kline, 2005; Amorim *et al.*, 2010; Chavance *et al.*, 2010). Dentre estes métodos incluem-se os modelos de mistura, que fazem a modelagem de variáveis latentes categóricas, as quais representam subpopulações em situações em que classificação da população não é conhecida, mas feita com base nos dados. Um caso especial deste tipo de metodologia para lidar com dados longitudinais é a análise de transição latente (LTA: *Latent Transition Analysis*, em inglês). Em epidemiologia uma importante motivação para seu uso é a possibilidade de caracterizar padrões longitudinais de várias manifestações de doenças em um único modelo para simultaneamente definir fenótipos/perfis e examinar suas transições ao longo do tempo.

Em se tratando de asma, esta técnica pode servir para fornecer evidências empíricas que deem suporte a hipóteses de que a asma é uma entidade heterogênea, de modo que algumas crianças com sibilância e outros sintomas respiratórios no início da vida progridem para asma em meados da infância e adolescência, enquanto outras se tornam assintomáticas (Figura 2). Essa metodologia também tem importância na identificação de fatores que podem estar associados a diferentes padrões de transição. Desta forma, estudar a trajetória da asma é importante porque diferentes padrões da doença expressos durante a infância são importantes preditores para desfechos indesejados em idades futuras, como na adolescência. A identificação precoce dos fatores que podem estar associados aos diferentes padrões de transição respiratória pode contribuir para a promoção de intervenções que possam alterar o curso e a dinâmica dos sintomas da doença.

LTA tem sido mais comumente usada na análise de dados em ciências sociais e do comportamento (Collins e Wugalter, 1992; Lanza e Collins, 2008; Guo *et al.*, 2009; Collins e Lanza, 2010), mas nos últimos cinco anos tem sido incorporada no arsenal metodológico para responder a questões científicas da área de saúde. Esta metodologia permite avaliar padrões longitudinais de várias manifestações de doenças em um único modelo para simultaneamente definir fenótipos/perfis e examinar suas transições ao longo do tempo (Garden *et al.*, 2016).

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo longitudinal, integrado ao programa *Social Changes, Asthma and Allergy in Latin América* (SCAALA), que foi conduzido na cidade de Salvador, Bahia. O objetivo do programa SCAALA foi estudar fatores de risco para a ocorrência de asma e outras doenças alérgicas em crianças (Barreto *et al*, 2006). Este mesmo estudo foi realizado em escolares que viviam em áreas rurais e urbanas da Província de Esmeraldas, no Equador, consistindo em dois tipos pesquisa: transversal e caso-controle aninhado (Barreto *et al*, 2006)(Cooper *et al*, 2006). Em Salvador, as crianças incluídas no estudo foram originalmente recrutadas de uma pesquisa longitudinal prévia, desenhada para avaliar o impacto do programa de saneamento 'Bahia Azul' na saúde de crianças vivendo em áreas pouco saneadas de Salvador sobre a incidência de diarreia nessa população (Coorte Bahia-Azul) (Barreto *et al*, 1997).

4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A linha de base da coorte SCAALA-Salvador é composta por 1445 crianças de 4-11 anos (Barreto *et al*, 2006). A primeira coleta de dados domiciliares do projeto SCAALA-Salvador ocorreu em 2005 e durante essas visitas foram obtidas informações sobre asma (obtidas do questionário ISAAC), alergia, condições socioeconômicas, histórico familiar, uso de medicamento, assim como realizados exames de sangue e parasitológicos. Em 2006-2007, realizou-se um segundo inquérito com 1363 participantes (5 -13 anos) com o objetivo de coletar informações sobre a exposição domiciliar a formaldeído (Pineda *et al*, 2017), além de terem sido obtidas informações sobre questões relacionadas a sintomas de asma nos últimos 12 meses, bem como informações sobre fatores psicossociais. Em 2013, quando os indivíduos tinham entre 12-19 anos, ocorreu o terceiro inquérito sobre asma e fatores de risco, uma nova avaliação psicossocial e a inclusão de um questionário sobre problemas respiratórios respondido pelo próprio adolescente. Durante essas visitas foram coletados dados sobre asma, alergia, condições socioeconômicas, histórico familiar, uso de medicamentos, assim como realizados exames de sangue e parasitológicos. Alguns participantes do primeiro e segundo inquéritos não foram localizados, sendo, portanto, seu número reduzido para 1206 (Feitosa, 2017).

4.3 INSTRUMENTOS DE MEDIDAS UTILIZADOS

Sintomas de asma: Utilizou-se o questionário adaptado do *International Study of Allergy and Asthma in Childhood – Phase II* (ISAAC – Fase 2) (Asher *et al*, 1995; Barreto *et al*, 2006) para avaliar a ocorrência de asma em crianças e adolescentes. Trata-se de um questionário padronizado, pré-codificado e validado, preenchido pelo cuidador da criança e do adolescente, com questões sobre o relato passado (alguma vez) e recente (últimos 12 meses) de sintomas de asma e alergia, além de informações sobre histórico de saúde e nível social familiar (Anexo C). No presente trabalho, as seguintes questões do ISAAC sobre sintomas de asma nos últimos 12 meses foram utilizadas para definição dos desfechos: (a) chiado/piado, (b) crises /ataques chiado, (c) acordou à noite por causa de chiado, (d) dificuldade para falar por causa de chiado, (e) chiado no peito ao respirar/fazer exercício, (f) tosse seca à noite.

Questionário sociodemográfico: Utilizado para obter dados sobre composição familiar, sexo e idade da criança, escolaridade dos cuidadores, condições de moradia, poder de compra, dentre outros.

Níveis de IgE: Amostras de sangue foram coletadas para dosar os níveis séricos de IgE alérgeno-específico para *Periplaneta americana*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis* e *Blatella germânica*, realizado através de radioimunoensaio (RAST) utilizando “Kits” comerciais. Utilizou-se também o teste ELISA padronizado no próprio laboratório do grupo de pesquisa. A presença de IgE específica a alérgenos para cada participante foi categorizada em: (0) não detectável se concentração foi menor que 0.70kU/L e (1) detectável se concentração foi maior ou igual a 0.70kU/L. Detalhes adicionais estão publicados em Barreto *et al* (2006).

Dados Nutricionais: Nutricionistas treinadas pesaram e mediram as crianças com a ajuda de instrumentos calibrados. As pesagens foram feitas utilizando balanças microeletrônicas e portáteis com capacidade para 150kg e precisão 100g, fornecida pelo Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição do Ministério da Saúde (INAM/MS). Para as medições foi utilizado um infantômetro de madeira (*Leicester Height Measure*). O indicador antropométrico Escore Z de IMC por idade para-idade (*BAZ*, em inglês) foi analisado no programa Anthro e categorizado utilizando os pontos de corte sugeridos pela Organização Mundial da Saúde (OMS): Eutrófico = <-2DP e <+ 1 DP; Baixo peso = > -2 DP; Sobrepeso > + 1DP e Obesidade > + 2DP) (Brasil, 2011).

Saúde mental materna: Utilizou-se o *Self-Reporting Questionnaire* (SRQ-20) para identificar mães com suspeita de Transtorno Mental Comum (TMC). Este questionário foi desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde e validado para a população brasileira (Gonçalves, Stein e Kapczinski, 2008). É composto por 20 perguntas dicotômicas (Sim/Não), indicando se cada um dos sintomas psiquiátricos estava presente ou ausente no último mês, avaliados em quatro escalas: ansiedade e depressão, sintomas somáticos, redução de energia vital e pensamentos depressivos. A resposta positiva a pelo menos 8 sintomas dentre os 20 totais é indicativo de suspeição de transtornos mentais comuns psicológico. Embora não possa ser referido como diagnóstico psiquiátrico, a suspeição de TMC indica altos níveis de sofrimento psicológico (Barreto Do Carmo *et al.*, 2018) (Anexo C).

Suporte social percebido: Para medir suporte social percebido foi utilizada uma escala de apoio social desenvolvida originalmente para um estudo denominado *Medical Outcome Study*. O instrumento é composto de 19 itens descritos positivamente com respostas em escala *likert* (nunca, raramente, às vezes, quase sempre e sempre) para identificar a frequência com que se percebe suporte social. O escore bruto é obtido pela soma das pontuações atribuídas aos itens, com maiores escores representando maior percepção de suporte social. Esta escala foi traduzida para o português, adaptada e validada, encontrando-se altos níveis de consistência interna (Alpha de Crombach 0.83) e correlações item-escala moderadas (Santos *et al*, 2012) (Anexo C). Neste trabalho suporte social foi utilizado como uma variável categórica. Utilizou-se como ponto de corte o primeiro quartil da distribuição (percentil \leq 25%), representando baixos níveis de suporte social e os demais quartis foram agrupados como altos níveis. Mais detalhes sobre a definição dos pontos de corte podem ser encontrados em Dos Santos *et al* (2012).

4.4. VARIÁVEIS

Medida de desfecho

Sintomas de asma definidos por meio de seis indicadores binários (1=Sim e 0=Não) do questionário ISAAC com respostas para os últimos 12 meses: filho ter tido chiado/piado, filho ter tido ataques de chiado/piado, filho ter acordado à noite por causa de chiado/piado; filho ter tido dificuldade para falar por causa de chiado/piado; filho ter tido chiado/piado no peito ao respirar/fazer exercício; filho ter apresentado tosse seca à noite. Todos os indicadores medidos em três pontos do tempo (*baseline*, 1ª onda e 2ª onda). O chiado/piado nos últimos 12 meses foi o primeiro desfecho de interesse e foi utilizado para responder ao segundo objetivo

específico desta tese, enquanto que as outras cinco questões do ISAAC mencionadas foram utilizadas para responder o último objetivo específico, uma vez que o método utilizado requer o uso de mais indicadores medidos longitudinalmente.

Covariáveis

Características individuais da criança/adolescente:

- Sexo: codificado como 0= Feminino e 1= Masculino.
- Idade: variável contínua com variação entre 4-12 anos (medida no *baseline*, em 2005).
- Escore Z de IMC por idade (BAZ): codificado como 0=Baixo peso/Atrófico; 1=sobrepeso/obesidade (medido nos 3 pontos do tempo: *baseline*, 1ª e 2ª ondas).
- Atopia (medida por IgE070): codificado como 0= Não atópico e 1= Atópico (medida no *baseline*, em 2005).

Características maternas foram obtidas pelo relato da mãe no *baseline*, em 2005, e incluem:

- Escolaridade: codificada em 0=Analfabeta a primário incompleto; 1=Ginásio incompleto a Ginásio completo e 2=2º Grau completo a superior.
- História de asma: codificada em 0=Não e 1=Sim.
- Fumo na gestação: codificada em 0=Não e 1=Sim.
- Fumo pós gestação: codificada em 0=Não e 1=Sim.
- Transtorno Mental Comum: a suspeição de TMC foi definida pelo ponto de corte de 8 ou mais respostas positivas ao SRQ-20 (Do Carmo *et al*, 2008). Esta variável foi codificada em 0=Não suspeito e 1=Suspeito
- Suporte social: níveis de suporte social baseados no primeiro quartil (Q1) da distribuição, codificados como 0 quando escore menor ou igual a Q1, e como 1 quando escore maior que Q1.

4.5. ANÁLISE DOS DADOS

Descritos na seção de métodos de cada um dos artigos que compõem esta tese.

4.6. PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O Projeto SCAALA, coordenado pelo Prof. Dr. Maurício Barreto, foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto de Saúde Coletiva (ISC/UFBA). Em todos os três inquéritos, termos de consentimento informado foram elaborados e a confidencialidade dos dados foi mantida de

acordo com os dispositivos da resolução 466/12 do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos. Os mesmos procedimentos éticos foram adotados para os dados sobre imunologia e aspectos nutricionais coletados em 2005 e 2013 (parecer:120.616) e estresse psicossocial coletados em 2007 e 2013. Resultados sugestivos de cuidados médicos/psicológicos foram informados aos responsáveis, orientando-os para atendimento.

RESULTADOS

ARTIGO 1



MÉTODOS ESTATÍSTICOS PARA ANÁLISE DE DADOS LONGITUDINAIS DE SINTOMAS DE ASMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

STATISTICAL METHODS FOR ANALYSIS OF LONGITUDINAL DATA OF ASTHMA SYMPTOMS: A SYSTEMATIC REVIEW

RESUMO

Apesar do acúmulo de informações sobre a fisiopatologia da asma, ainda há muito a ser aprendido sobre a sua dinâmica ao longo do tempo em etapas importantes, principalmente na transição da infância para a adolescência. Estudos longitudinais juntamente com o uso de métodos estatísticos avançados podem contribuir para produção de evidências mais robustas sobre os fatores de risco associados à ocorrência da doença, levando em consideração a complexidade dos desenhos de estudo em epidemiologia. Este artigo realiza uma revisão sistemática da literatura sobre as ferramentas estatísticas utilizadas em estudos longitudinais de asma. Localizaram-se 1381 artigos publicados nos últimos 20 anos indexados na base de dados PubMed. Após aplicar os critérios de exclusão, 45 artigos foram revisados, identificando-se diversas características, as quais incluem população de estudo, tamanho amostral, definição de asma e metodologia estatística utilizada. Verificou-se um predomínio (64,4%) de estudos envolvendo crianças/adolescentes, 6,7% estudos usaram o questionário ISAAC para definir asma/sintomas de asma e apenas 22,2% usaram medidas repetidas do desfecho e, conseqüentemente, métodos estatísticos que levam em consideração essa característica dos dados. Estes resultados demonstram que, embora tenha havido crescimento do número de estudos longitudinais de asma, ainda há uma subutilização dos dados provenientes de tais desenhos. Aliado à realização de estudos longitudinais de qualidade, a adoção de metodologias estatísticas adequadas para lidar com o caráter longitudinal do desfecho pode resultar em avanços relevantes para o conhecimento da trajetória da asma em etapas importantes da vida como a infância e a adolescência.

Palavras-chave: Asma, Dados longitudinais, Métodos estatísticos, Chiado/piado, Revisão de Literatura

ABSTRACT

Despite the accumulation of information about the pathophysiology of asthma, there is still much to be learned about its dynamics over time in several life stages, especially in the transition from childhood to adolescence. Longitudinal studies along with the use of advanced statistical methods may contribute to the production of robust evidence on the effect of risk factors on the occurrence of the disease, taking into account the complexity of the study design in epidemiology. This article performs a systematic review of the literature on the statistical tools used in longitudinal studies about asthma. We found 1381 articles published in the last 20 years indexed in the PubMed database using selected keywords. After applying the exclusion criteria, 45 articles were reviewed, identifying several characteristics, which include study population, sample size, definition of asthma and statistical methodology. The majority of the studies (64,4%) involves children/adolescents, 6.7% of them used the ISAAC questionnaire to define asthma / asthma symptoms, and only 22.2% used repeated measures of the outcome and, consequently, methods that take into account this characteristic of the data. These results demonstrate that, although there has been an increase in the number of longitudinal studies of asthma, there is still an underutilization of the data coming from complex sampling schemes. In addition to performing high quality longitudinal studies, the adoption of appropriate statistical methodologies to deal with the longitudinal structure of the outcome may result in relevant advances in the knowledge about the asthma trajectory during the life course.

Keywords: Asthma, Longitudinal data, Statistical methods, Literature review, Wheezing.

1. INTRODUÇÃO

A asma é uma desordem inflamatória das vias aéreas, que envolve múltiplas células inflamatórias e mediadores que podem contribuir para alterações nas características clínicas e fisiopatológicas (GINA, 2016). O termo tem sido comumente usado para expressar um diagnóstico abrangente para várias doenças com mecanismos distintos (endótipos) e apresentações clínicas variáveis (fenótipos) (Martinez *et al.*, 1995; Henderson *et al.*, 2008; Moore *et al.*, 2010; Belgrave, Custovic e Simpson, 2013; Lockey, 2014; Edwards *et al.*, 2017; Pembrey *et al.*, 2018). Asma configura-se como uma das principais doenças crônicas não infecciosas e o motivo mais comum para hospitalização em crianças (To *et al.*, 2007; Strina *et al.*, 2014). A asma é um grande problema de saúde pública, afetando mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, podendo em alguns casos ser potencialmente fatal, com um enorme impacto na qualidade de vida do doente e sua família e com custos econômicos importantes (GINA, 2016). Os asmáticos sofrem não só com os sintomas causados pela doença, mas também por restrições na vida diária, que podem acarretar em risco para outros problemas em fases futuras da vida (Chatkin *et al.*, 1999; To *et al.*, 2007; Oren *et al.*, 2015).

Devido à sua condição multifatorial, interações complexas entre fatores de risco e proteção, variações na duração, idade de início dos sintomas e gravidade, ainda não foi possível definir com clareza a etiologia da asma. Não existe consenso na definição de asma nas pesquisas epidemiológicas e diferentes estudos usam diferentes definições, por exemplo, baseadas em sintomas clínicos, questionários padronizados e testes de função pulmonar (Strina *et al.*, 2004). Fatores que foram associados à ocorrência de asma incluem os pré-natais, nutricionais, genéticos, imunológicos, condições socioeconômicas, ambientais e os fatores psicossociais, com os três últimos exercendo uma importante influência na ocorrência de doença (Klennert *et al.*, 2001; Subbarao, Mandhane e Sears, 2009; Asher *et al.*, 2010; Cruz, Bateman e Bousquet, 2010; Douwes *et al.*, 2011; Feitosa *et al.*, 2011; Matos *et al.*, 2011; Alcântara-Neves *et al.*, 2014; Cooper *et al.*, 2014; Strina *et al.*, 2014; DInnocenzo *et al.*, 2014; Lind *et al.*, 2015; Arif e Korgaonkar, 2016; Silva *et al.*, 2016; Oland, Booster e Bender, 2017; Pineda *et al.*, 2017; Robinson *et al.*, 2017).

No entanto, é importante ressaltar que a maior parte desses estudos é de delineamento transversal. Sendo assim, apesar de investigarem o efeito dos fatores de risco, raramente explicam satisfatoriamente o aumento da prevalência da doença, tampouco esclarecem a sua dinâmica ao longo do tempo. Os dados longitudinais permitem que os pesquisadores avaliem

mudanças no (s) desfecho (s) ao longo do tempo (Twisk, 2003) em relação aos fatores de risco e/ou proteção associados. Entretanto, os poucos estudos de delineamento longitudinal sobre asma dificilmente utilizam métodos que lidam simultaneamente com a existência de múltiplos fatores e as medidas repetidas de desfechos em asma. Parte da escassez de evidências longitudinais pode ter sido em função da disponibilidade limitada de métodos estatísticos para análise com dados longitudinais, que foram mais amplamente divulgados para os pesquisadores da área de saúde nas últimas duas décadas (Diggle *et al.*, 2002a; Twisk, 2003).

Técnicas inferenciais foram revisadas, aperfeiçoadas e estendidas na tentativa de complementar e produzir extensões de técnicas já existentes, que cada vez mais atendam às necessidades de conjuntos de dados complexos com respostas categorizadas (Liang e Zeger, 1986; Fiaccone, 1998; Heagerty, 2002), como é o caso dos dados longitudinais de asma. Atualmente, com a maior disponibilidade e acesso fácil a softwares estatísticos capazes de implementar tais metodologias, é possível investigar de forma mais satisfatória o comportamento de doenças complexas como a asma e suas interações entre os fatores associados. Com isto, mais recentemente pode-se identificar alguma variabilidade de metodologias estatísticas que vêm sendo usadas em estudos longitudinais de asma, o que, por sua vez, torna difícil a comparação dos resultados de diferentes estudos, bem como a elaboração de consensos sobre os fatores de risco associados.

Diante da importância para a saúde pública sobre o melhor entendimento sobre a dinâmica da asma e suas manifestações ao longo da vida dos indivíduos e, em consequência, da escolha da metodologia de análise apropriada para tais avaliações, o objetivo deste artigo é identificar os principais métodos estatísticos utilizados em estudos longitudinais para avaliar fatores de risco associados à asma em publicações dos últimos 20 anos e sistematizar esses achados, discutindo potenciais vantagens e limitações das metodologias utilizadas na investigação longitudinal da asma.

2. MÉTODOS

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes e recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para identificar estudos longitudinais (ou de coorte) que investigaram fatores associados à asma ou sibilos em qualquer faixa etária e avaliar os métodos de análise estatística utilizados nas pesquisas.

Estratégia de busca e critérios de inclusão e exclusão

O banco de dados eletrônico PubMed / Medline foi utilizado pelos autores para a busca dos artigos. A busca abrangeu o período de 01 de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2018. O algoritmo de busca aplicado foi: (((asthma [Title/Abstract] OR wheez*[Title/Abstract])) AND (longitudinal OR cohort OR "cohort study" OR "repeated measures")) AND ("generalized estimating equation" OR GEE OR multilevel OR cox OR "latent transition analysis" OR LTA OR survival OR "statistical analysis" OR LLCA OR "mixed models" OR "longitudinal latent class"). Foram incluídos artigos em inglês com texto completo, com definições de asma / sibilos com base em sintomas clínicos ou questionário padronizado, com pesquisas feitas em humanos.

Títulos e resumos dos artigos identificados com a pesquisa inicial foram selecionados, e artigos foram excluídos posteriormente com base no título (não relevante) ou abstract (presença de características de exclusão). As características utilizadas para exclusão dos artigos foram: desenhos de estudo que não coorte/longitudinal, desfechos diferentes de sibilos ou asma (por exemplo, CPOD), estudos com populações com doenças específicas e estudos sem um grupo de comparação não asmático (ou seja, aqueles que não compararam asmáticos com não-asmáticos ou exploraram fatores de risco para exacerbações, gravidade ou mortalidade em populações asmáticas).

Artigos não excluídos na primeira triagem foram lidos por um autor (ACPC). Nessa leitura alguns artigos foram excluídos com base nos critérios listados anteriormente. Caso mantidos no estudo, os artigos tiveram as seguintes informações obtidas: nome do (s) autor (es), ano de publicação, região geográfica, desenho do estudo, tamanho e idade da população estudada, definição de asma, objetivo do estudo, quantidade de medidas repetidas do desfecho, método estatístico utilizado nas análises e fatores de risco avaliados. Dúvidas e incertezas foram discutidas com outro autor (CF).

3. RESULTADOS

A busca inicial da literatura identificou 1381 artigos (Figura 1). Após executar a primeira triagem, com base no título ou resumo, 67 artigos foram mantidos para leitura em texto completo. Identificou-se 22 artigos que por diversos motivos não atendiam aos critérios da pesquisa (Quadro 1) e por isso foram excluídos. Restaram 45 artigos, os quais foram retidos para cuidadosa revisão (Quadros 2 e 3).

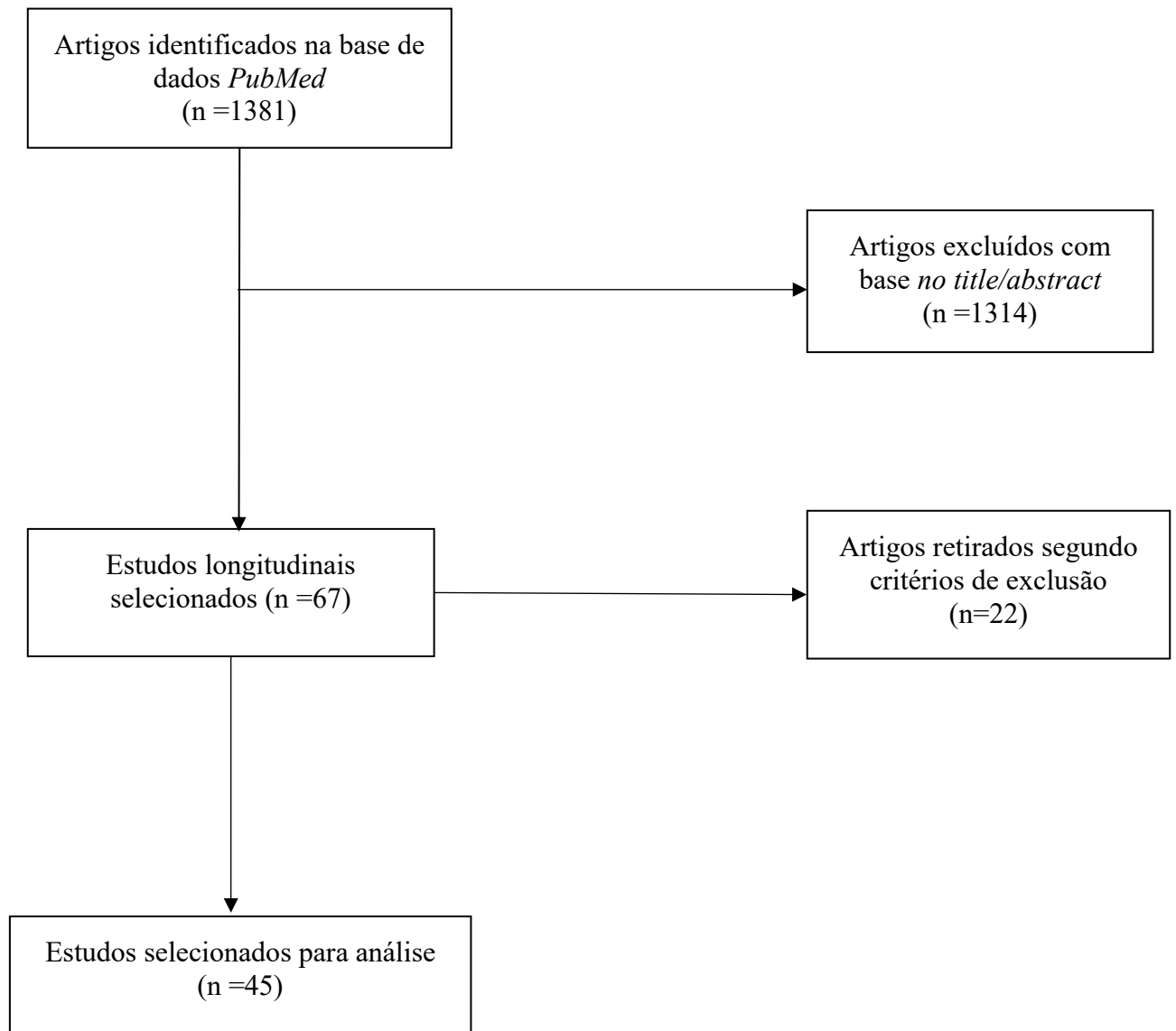


Figura 1. Fluxo de seleção dos artigos selecionados para análise

Quadro 1. Critérios de exclusão dos artigos (n=22).

Motivo	n
Estudo transversal	6
Asma não é desfecho	3
Estudo caso-controle	3
Estudo com pacientes asmáticos	3
Desfecho é asma atópica	1
Desfecho é bronquite	1
Estudo com população específica: participantes com transtorno mental	1
Estudo com população específica: pré-terms	1
Estudo com população específica: pré-terms tardios	1
Estudo ecológico	1
Não avalia fatores de risco pra asma	1

Dos 45 artigos com desenhos longitudinais incluídos na análise, apenas um foi retrospectivo (Juhn *et al.*, 2010) e os dois estudos mais antigos foram dos anos de 1998 (Pahwa *et al.*, 1998) e 1999 (Oddy *et al.*, 1999). Após a análise dos artigos, verificou-se um predomínio (64,4%) de estudos envolvendo crianças/adolescentes (Oddy *et al.*, 1999; Mandhane *et al.*, 2005; Jerrett *et al.*, 2008; Kozyrskyj *et al.*, 2008; Subramanian *et al.*, 2009; Schroeder *et al.*, 2009; Juhn *et al.*, 2010; Pole *et al.*, 2010; Sternthal *et al.*, 2010; Shankardass *et al.*, 2011; Andersen *et al.*, 2012; Beatrice *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2013; Holt *et al.*, 2013; Lindgren *et al.*, 2013; Gong *et al.*, 2014; kin *et al.*, 2014; Lawson *et al.*, 2014; Panico *et al.*, 2014; Sonnenschein-van der Voort *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2015; Magnus *et al.*, 2015; Garden *et al.*, 2016; Tischer *et al.*, 2016; Tétreault *et al.*, 2016; Tse *et al.*, 2016; Polinski *et al.*, 2017), com apenas um com participantes exclusivamente adolescentes (Lawson *et al.*, 2014), seguido de pesquisas com participantes adultos/idosos (35,6%) (Pahwa *et al.*, 1998; De Marco *et al.*, 2005; Coogan *et al.*, 2009; Merten *et al.*, 2010; Benet *et al.*, 2011; Leone *et al.*, 2012; Assad *et al.*, 2013; Coogan *et al.*, 2013; Coogan *et al.*, 2014; Coogan *et al.*, 2015; Holm *et al.*, 2015; Coogan *et al.*, 2016; Oren *et al.*, 2017).

Os estudos utilizaram diversos critérios para definir o desfecho asma, entre os quais o relato de diagnóstico de asma dado por um médico (dado por um profissional no momento da visita ou relato parental de diagnóstico) foi o mais comum (68,9%), seguido do relato de asma/sintomas de asma pelo paciente/responsável ou pelos pais (22,2%) e apenas 3 (6,7%) (Zhou *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014; Panico *et al.*, 2014) estudos utilizaram o questionário ISAAC para definir asma/sintomas de asma. O ISAAC foi idealizado para maximizar o valor

dos estudos epidemiológicos em asma e doenças alérgicas, estabelecendo método padronizado capaz de facilitar a colaboração internacional (Asher *et al.*, 1995), entretanto muitos pesquisadores ainda utilizam questionários próprios de cada estudo, por vezes não validados (Solé e Naspitz, 1998) e baseados em diagnóstico médico de asma/sintomas de asma (Mandhane *et al.*, 2005; Torén *et al.*, 2011).

Em relação aos fatores de risco relatados nos artigos, observou-se que estes envolviam diferentes contextos, como as questões socioeconômicas, ambientais (vizinhança, poluição, violência comunitária), fatores nutricionais e os psicossociais. Nos artigos sobre a associação com asma/sibilos na infância os fatores mais relatados foram IMC (17,2%), tabagismo materno (44,8%), escolaridade materna (24,1%) e asma materna (13,8%).

Dentre os 45 artigos selecionados para revisão, 35 (77,7%) não utilizaram o desfecho medido repetidamente. E destes, 24 (68,6%) utilizaram métodos de sobrevida, como o modelo de riscos proporcionais de Cox, para avaliar asma e fatores associados e 4 (16,7%) usaram regressão logística tradicional. Dos artigos que usaram modelos de Cox, apenas 1 (4,2%) (Pahwa *et al.*, 1998) apresentou informações sobre o percentual de censura, 50,0% tiveram como foco a asma/sintomas de asma infantil/adolescente e encontraram os seguintes fatores de risco associados à incidência/risco da doença: asma materna, poluição ambiental, exposição à poeira, cigarro, alergia alimentar, escolaridade, renda familiar, exposição ao Bisfenol A.

Dentre os 10 artigos analisados que usaram medidas repetidas, 60% usaram Equações de Estimativa Generalizadas (GEE) (Zhou *et al.*, 2013; kim *et al.*, 2014; Tse *et al.*, 2016; Tischer *et al.*, 2016; Polinski *et al.*, 2017; Oren *et al.*, 2017), 20% usaram Modelos Multiníveis (Sterthal *et al.*, 2010; Beatrice *et al.*, 2012) e os outros 20% utilizaram métodos com variáveis latentes (LLCA e LTA) (Garden *et al.*, 2016; Panico *et al.*, 2014). O número médio de medidas repetidas foi 4,4, 60% dos artigos avaliaram o desfecho em três momentos e 1 (10%) deles usou 9 medidas (Tse *et al.*, 2016). Apenas 2 (20%) dos artigos não forneceram informações a respeito do percentual de dados faltantes em suas ondas de acompanhamento e dos 8 que mencionaram os dados faltantes, nenhum fez uso de métodos de imputação. Dos artigos que usaram GEE, 83,3% investigaram asma/sintomas de asma em crianças e 1 (16,7%) (Oren *et al.*, 2017) pesquisou a asma em adolescentes, encontrando como principais fatores associados raça/cor, asma paterna, Z-escore de peso ao nascer/idade, obesidade materna, sobrepeso gestacional e eventos estressores. Os artigos que usaram modelagem multinível encontraram associação entre asma na infância e violência comunitária (Sterthal *et al.*, 2010)

e níveis de pobreza (medido pela renda) (Beatrice *et al.*, 2012), sendo que ambos avaliaram o desfecho em três pontos do tempo. As pesquisas que utilizaram métodos com variáveis latentes (LTA e LLCA) tiveram como objetivo definir fenótipos (Garden *et al.*, 2016) e trajetórias (Panico *et al.*, 2014) considerando, respectivamente, 5 e 3 medidas repetidas do desfecho.

Garden e colaboradores (2016) definiram fenótipos de asma na infância (1.5 -5 anos) e meia infância (8-11,5 anos) incluindo indicadores de diversas naturezas (sintomas respiratórios, utilização de serviços de saúde, tratamento, função pulmonar, AHR não específica, concentração de óxido nítrico exalado e atopia). Foram encontrados quatro fenótipos para cada fase (idade e adolescência), os quais tiveram estruturas latentes diferentes em cada fase. Sendo assim, na infância os fenótipos foram denominados não atópicos, poucos sintomas, atópico com poucos sintomas, sintomas não-otópicos, asma e rinite e sintomas atópicos, asma e rinite. Durante a meia infância foram rotulados de não-atópico e sem doença respiratória, atópico e sem doença respiratória, não atópico com sintomas de asma, sem AHR ou inflamação das vias aéreas e atópico asmático. O estudo ainda encontrou que os fenótipos mais comuns são os não atópicos, e os com poucos sintomas/sem doença respiratória nas idades de 1.5 – 11,5 anos. Preditores que foram associados à transição entre os fenótipos incluem fumo materno na gestação, exposição ao fumo no domicílio, aleitamento materno por menos de 6 meses, eczema antes dos 2 anos, educação mais elevada (nível superior) dos pais.

Os artigos de revisão citados neste trabalho utilizaram diferentes métodos estatísticos em suas análises, das abordagens mais simples como os modelos de regressão logístico e Poisson, até métodos mais inovadores como é o caso da LTA. Para entender a frequência do seu uso e a temporalidade (Figura 1), apresentamos um pequeno histórico do seu desenvolvimento metodológico. O desenvolvimento dos modelos de regressão tradicionais remonta a meados do século 19, com os primeiros trabalhos teóricos de Joseph Berkson (1944- Regressão Logística) e George Barnard (1949- Regressão de Poisson), enquanto David Cox (1972-1975) trouxe as primeiras contribuições para o desenvolvimento teórico e de estimação dos modelos de riscos proporcionais (modelos de Cox) na área de análise de sobrevivência. Liang & Zeger (1986) e Zeger e Liang (1986) introduziram as primeiras noções das GEE's e a partir de 1983 várias contribuições são feitas para definição e consolidação da modelagem multinível (Mason, Wong e Entwisle, 1983; Aitkin e Longford, 1986; Leeuw e Kreft, 1986; Goldstein, 1986; Raudenbush e Bryk, 1996; Snijders e Bosker, 1999 e Hox, 2003). Já os métodos envolvendo modelagem com variáveis latentes categóricas, como a LTA, foi conceituada inicialmente em 1992 por Collins e Wugalter, apesar de seu uso recente na área de saúde. Apesar desses métodos terem

sido definidos matematicamente há algumas décadas, sua implementação em softwares, principalmente dos métodos para dados correlacionados, foi mais disseminada a partir da década de 90. Em se tratando dos métodos de sobrevivência, como o modelo de Cox, os softwares BMDP e SAS lideraram, entre 1981 e 1990, a implementação de modelos de regressão semiparamétrica e outras técnicas para analisar dados de sobrevivência. Em 1993, o software SAS lançou na sua versão 6.07, um conjunto de funções (PROC) capazes de ajustar o método de Equações de Estimação Generalizadas (PROC GENMOD). Já em 1998, o MLwiN tornou-se o primeiro software a implementar de forma mais eficaz os modelos multiníveis. LTA foi pioneiramente implementado no software SAS, estando disponível a partir da versão 9.1 de 2004.

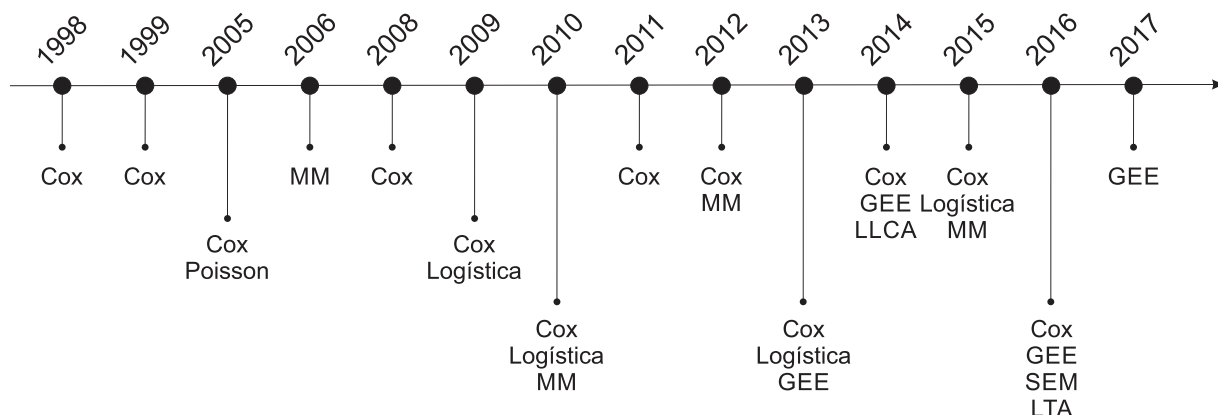


Figura 1. Linha do tempo dos métodos estatísticos utilizados pelos artigos revisados.

Quadro 2. Características dos estudos longitudinais de asma publicados nos últimos 20 anos.

Referência	População e Nº de participantes	Objetivo	Definição de asma
Pahwaet al, 1998	1.848 homens adultos com idade média de 34 anos na linha de base. Canadá	Determinar os preditores do primeiro episódio de sibilância em trabalhadores de grãos saudáveis e assintomáticos	Informações sobre sibilos baseadas em respostas a duas perguntas: "ouviu chiado/piado no peito alguma vez?" e "Você tem isso quase todos os dias e noites?".
Oddy et al, 1999	2.187 crianças de 6 anos. Clinicas pré natais da Austrália	Investigar a associação entre a duração da amamentação exclusiva e o desenvolvimento de desfechos relacionados à asma em crianças com 6 anos de idade	Vários desfechos de asma: incidência cumulativa (asma diagnosticada por um médico e chiado três ou mais vezes desde a idade de 1 ano); prevalência pontual (sibilos no último ano, distúrbios do sono por conta do sibilo)
De Marco et al, 2005	6031 adultos de 20-44 anos. Itália	Avaliar a incidência de asma de início na vida adulta e testar: 1) se a história prévia de rinite alérgica é um preditor para o início da asma, após o ajuste para fatores de risco conhecidos; 2) se a história pregressa de ataques de asma ou sintomas semelhantes à asma noturna estava associada a um excesso geral de mortalidade subsequente em adultos jovens.	Casos novos de asma foram definidos como aqueles entre a população de risco, que deram uma resposta positiva à pergunta "Você já teve asma alguma vez?" no segundo inquérito.

Mandhane et al, 2005	1022 crianças (de 3- 10 anos) e adolescentes (acima de 10 anos). Dunedin - Nova Zelândia (Estudo Multidisciplinar sobre Pesquisa em Saúde e Desenvolvimento de Dunedin)	Examinar fatores associados ao desenvolvimento de asma ou sibilos durante a infância (até os 10 anos) e adolescência (a partir dos 10 anos) em subpopulações masculina e feminina.	Questionários sobre problemas respiratórios abrangentes foram preenchidos em todas as visitas a partir dos 9 anos de idade e as crianças foram classificadas como sibilância recorrente a partir do relato do responsável sobre sibilância em duas ou mais avaliações
Nepomnyaschy et al, 2006	1.803 crianças de 1-3 anos. Estados Unidos	Avaliar a associação entre baixo peso ao nascer e desenvolvimento de asma na primeira infância	Relato materno de diagnóstico médico ou profissional de saúde de asma no filho aos 3 anos. A criança foi caracterizada como tendo sido diagnosticada com asma se a mãe respondeu afirmativamente a essa questão.
Jerret et al, 2008	217 crianças de 10-18 anos. Estados Unidos	Avaliar a associação entre o início da asma em crianças e a poluição do ar relacionada ao trânsito.	Incidência de asma definida se houve resposta negativa à pergunta "Algum médico já disse que você teve asma?" de um questionário administrado durante o primeiro ano do estudo por um entrevistador e responderam sim a essa questão em qualquer entrevista anual durante os 8 anos de acompanhamento até a conclusão do ensino médio.
Subramanian et al, 2009	3.178 crianças de 0-9 anos. Estados Unidos	Avaliar a contribuição relativa da etnia hispânica, país de origem e nascimento na prevalência de asma durante a vida entre mães e crianças inscritas no Projeto de Desenvolvimento Humano nos bairros de Chicago.	Asma determinada pelo Estudo Internacional de Asma e Alergias na Pesquisa da Infância. Para as crianças, uso de relato materno de asma diagnosticada pelo médico durante a vida da criança (asma durante a vida). Mães com relato de diagnóstico de asma por um médico foram classificadas com asma
Coogan et al, 2009	46.435 mulheres negras adultas (21-69 anos) - The Black Women's Health Study (BWHS) - Estados Unidos	Avaliar prospectivamente a relação do índice de massa corporal (IMC) com a incidência de asma no Estudo de Saúde da Mulher Negra.	Definição de asma baseado em perguntas sobre asma feita por médico em todos os questionários de 1997 a 2005 e início do diagnóstico
Castro-Giner et al, 2009	9.167 adultos menores de 50 anos	Examinar o efeito conjunto da obesidade e da variabilidade do TNFA na asma em adultos, combinando dois estudos de base populacional.	Várias definições de asma: 1 - Indivíduos portadores de asma responderam sim à pergunta "Você já teve asma?"; 2 - Definição de "asma atual" baseada em respostas positivas a uma das duas perguntas: "Você teve um ataque de asma nos últimos 12 meses?" ou "Você está atualmente tomando algum medicamento, incluindo inaladores, aerossóis ou comprimidos para asma?" 3- "Asma diagnosticada pelo médico" definida por resposta positiva à questão "confirmação por médico?"
Schroeder et al, 2009	567 crianças menores de 6 anos e outras maiores de 6 anos. Estados Unidos	Examinar a força da associação e relações temporais entre alergia alimentar e asma.	Asma atual definida como relato parental de diagnóstico médico e sendo sintomático no ano anterior à pesquisa com ajuda de questionário
Merten et al, 2010	15.170 Adolescentes (12-18 anos) e adultos (19-26 anos). Estados Unidos	Testar a hipótese de que a obesidade contínua aumenta a probabilidade de problemas de saúde na idade adulta jovem do que a obesidade isolada na adolescência ou na idade adulta jovem, ou nunca experimentada durante qualquer período de desenvolvimento.	Autorrelato de diagnóstico médico de doenças

Juhn et al, 2010	3.933 crianças de 0 a 5 anos. Minnesota - Estados Unidos	Avaliar a influência do ambiente de vizinhança na incidência de asma	Asma definitiva diagnosticada por médico ou se todas as três condições a seguir estivessem presentes. Os pacientes foram considerados com provável asma se as duas primeiras das três condições a seguir estivessem presentes: 1- História de tosse com dispneia e /ou chiado, ou história de tosse e / ou dispneia associada a sibilância ao exame; 2 -Variabilidade substancial nos sintomas de tempos em tempos ou períodos de semanas ou mais quando os sintomas estavam ausentes; 3 -Dois ou mais dos seguintes itens: Distúrbio do sono por tosse e chiado noturno; Não-fumante (14 anos ou mais); Pólipos nasais; Eosinofilia sangüínea maior que 300 / uL; Testes cutâneos; positivos para pápula e flare ou IgE sérica elevada; História de febre do feno ou eczema infantil ou tosse, dispneia e chiado regularmente após exposição a um antígeno; Testes de função pulmonar exibindo um VEF1 ou CVF <70% do previsto e outro com pelo menos 20% de melhora para um VEF1 maior que 70% do teste de broncoprovocação previsto ou metacolina com declínio \geq 20% no VEF1 e Resposta clínica favorável ao broncodilatador
Kozyrskyj et al, 2010	2.868 crianças de 6-14 anos. Austrália	Examinar a associação entre mudanças no status socioeconômico da família e asma infantil	A asma atual aos 6 anos e 14 anos definida quando diagnosticada por médico, presença de chiado ou tosse noturna, e recebimento de medicamentos para asma nos últimos 12 meses.
Sternthal et al, 2010	2.071 crianças de 0-9 anos. Estados Unidos	Examinar a associação entre a exposição à violência na comunidade e o risco de asma na infância	1- Desfecho primário definido como já ter sido diagnosticado com asma ou ter tomado remédios para asma prescritos. 2 - asma atual definida como tendo um diagnóstico e relato de sintomas ou uso de medicação indicativa de asma no ano passado. 3- Potencial asma não confirmada, definida como nunca ter sido diagnosticado com asma, mas relatado sintomas (chiado no peito) ou uso de medicamentos prescritos para asma
Pole et al, 2010	80.448 crianças maiores de 3 anos. Canadá	Testar a hipótese de que a exposição fetal aos corticosteróides no período pré-natal é um fator de risco independente para o desenvolvimento de asma na infância. Além disso, verificar que o risco de asma é supostamente maior nos primeiros anos da infância e atenuado na infância tardia.	Definição de asma determinada por consultas médicas ou hospitalizações com diagnóstico primário asma ou condições semelhantes. Indivíduos asmáticos: com pelo menos duas interações de cuidados de saúde nos últimos 365 dias, a partir da 156ª. semana após o nascimento (3 anos), com diagnóstico asma ou doença semelhante, e pelo menos uma visita ou hospitalização devido à asma. Informações obtidas de registros administrativos dos serviços de saúde
Toren et al, 2011	18087 adolescentes e adultos de 16-75 anos. Suécia	Estimar a taxa de incidência de asma de início na idade adulta em relação à idade, sexo, tabagismo e exposições ocupacionais.	Utilizando questionário para problemas respiratórios, asma de início na idade adulta quando "diagnosticada pelo médico" a partir dos 16 anos. Informações sobre o ano do diagnóstico de asma.
Shankardass et al, 2011	2456 crianças de 5-9 anos. Estados Unidos	Investigar como os ambientes sociais da vizinhança, da escola e da comunidade estavam associados à asma incidente em escolares	Relato de um dos responsáveis sobre diagnóstico médico de asma de início recente em questionários anuais durante três anos de follow-up.

Benet et al, 2011	51.080 mulheres adultas de 40-65 anos. França	Avaliar a associação entre atividade física regular e asma de início na idade adulta.	Asma no baseline definida por auto-relato de "ataques de asma". Ao final do estudo, asma definida como "ataques de asma alguma vez" e "diagnóstico médico", utilizando o questionário da American Thoracic Society (ATS), onde obteve-se a idade de início da doença.
Leone et al, 2012	6267 idosos com pelo menos 65 anos. França	Investigar a relação entre a adiposidade abdominal, avaliada pela CC, e a prevalência e incidência de asma numa coorte de idosos	Status de asma definido por diagnóstico médico alguma vez na vida; Asma ativa definida por pelo menos um dos seguintes fatores no ano anterior: (i) ter um ataque de asma; (ii) acordado por um ataque de falta de ar; e / ou (iii) uso atual de medicação para asma. Asma passada definida por nenhum ataque ou medicação no ano anterior; Sintomas de asma definidos como chiado no peito ou um despertar por um ataque de falta de ar a qualquer momento durante o ano anterior; Incidência de asma definida como asma atual durante o acompanhamento e sem asma no início do estudo.
Andersen et al, 2012	197.060 crianças de 0-14 anos. Dinamarca	Investigar a associação da exposição pré-natal a IBP e antagonistas dos receptores da histamina 2 (H2RAs) com risco de asma	Asma definida como pelo menos duas prescrições de um agonista β e de um glicocorticoide inalado e / ou um diagnóstico hospitalar de asma durante o acompanhamento.
Beatrice et al, 2012	2.120 Crianças de 5-41 meses. Quebec - Canadá (Estudo Longitudinal do Desenvolvimento Infantil de Québec)	Examinar como o tempo e a duração dos episódios de pobreza (medidos pela suficiência de renda) estão relacionados à probabilidade da mãe relatar ataques semelhantes aos da asma durante a primeira infância.	Nº de ataques de asma reportado pelas mães nos últimos 12 meses
Zhou et al, 2013	1.765 crianças de 4-12 meses. França - DEN mother-child cohort study	Investigar os impactos das exposições ao tabagismo passivo, poluição do ar relacionada ao tráfego, umidade, moldes visíveis, agentes de branqueamento, ácaros, animais domésticos e aquecimento doméstico no desenvolvimento de asma no primeiro ano de vida	Fenótipos de asma definidos a partir de questões do ISAAC . 1 - Fenótipos unicos: 1A- Bronquite alguma vez: O seu filho sofreu de bronquiolite nos últimos 4 meses (0-4 months, 4-8 months and 8-12 months)?; 1B- Chiado alguma vez: Filho alguma vez teve chiado/piado no peito após o parto e Filho teve sibilos/piado no peito durante os últimos 4 meses (0-8 months, 8-12 months); 1C- Diagnostico médico de asma alguma vez: Filho teve asma diagnosticada durante os últimos 4 meses (0-4 months, 4-8 months and 8-12 months). 2- Fenótipos multiplos: 2A- Bronquite e Sibilos (1A e 1B) (0-8 months, 8-12 months); 2B - Asma diagnosticada por médico com história de bronquiolite (1A e 1C) (0-4 months, 4-8 months and 8-12 months); 2C - Asma diagnosticada por médico com sibilos (1B e 1C) (0-8 months, 8-12 months); 2D- Asma diagnosticada por médico com sibilância e história de bronquiolite (1A, 2B e 3C) (0-8 months, 8-12 months)
Holt et al, 2013	1784 crianças de 5 anos. Estados Unidos	Determinar se os atributos da vizinhança permanecem associados à asma após o ajuste para nível individual e características imediatas da habitação.	Relato materno de diagnóstico médico de asma aos 5 anos, baseado em questões da pesquisa por telefone denominada National Health Interview Survey (NHIS).

Coogan et al, 2013	28.456 mulheres negras de 21-69 anos - The Black Women's Health Study (BWHS) - Estados Unidos	Avaliar prospectivamente a relação entre abuso físico e sexual durante a infância e adolescência e a incidência de asma de início na idade adulta	Relato de diagnóstico médico inicial de asma juntamente com o uso de medicamentos para asma
Lindgren et al, 2013	7898 crianças de 0-6 anos. Suécia	Investigar se a exposição ao tráfego está associada a uma maior incidência de asma de início precoce, usando dados de resultados baseados em registros.	Diagnóstico de asma de acordo com os dados do sistema sueco de diagnóstico
Assad et al, 2013	4619 adultos. Estados Unidos (Estudo CARDIA)	Comparar longitudinalmente as forças relativas das associações da síndrome metabólica e IMC com incidência de asma em adultos.	Incidência de asma em cada consulta de acompanhamento foi definida pelo diagnóstico de asma auto-relatada de início recente, além da presença de sintomas de asma no ano anterior ao exame e / ou uso de medicamentos para asma no momento do exame
Gong et al, 2014	211.520 crianças de 0-4 anos. Suécia	1- Investigar se a renda e a educação dos pais estavam associadas ao risco de asma infantil em uma coorte de pré-escolares baseada em registros em todo o país. 2 Investigar se a renda e a educação dos pais estavam associadas a um diagnóstico de internação e uso de medicamentos controlados entre todas as crianças diagnosticadas identificadas na coorte.	Incidência de asma definida por diagnóstico médico ou pelo preenchimento de duas prescrições de medicação para a asma. Asma foi verificada se houvesse pelo menos uma internação hospitalar ou visita ao departamento ambulatorial contendo um diagnóstico primário de asma. Foi realizada análise do tempo desde o diagnóstico de asma até a primeira internação com diagnóstico de asma.
Coogan et al, 2014	38.142 mulheres negras de 21-69 anos - The Black Women's Health Study (BWHS) - Estados Unidos	Testar a hipótese de que as experiências de racismo estão positivamente associadas à incidência de asma na idade adulta	Asma de início na idade adulta foi definida a partir de diagnóstico médico inicial de asma feito entre 1997 e 2011, com uso de medicação para a asma.
Panico et al, 2014	11.632 crianças de 3-7 anos. Inglaterra	Identificar trajetórias longitudinais de sibilos e outros sintomas atópicos na primeira infância; caracterizar as trajetórias resultantes pelo background socioeconômico das crianças; e identificar processos potencialmente modificáveis na infância correlacionados com essas trajetórias.	Relato do cuidador sobre sibilos nos últimos 12 meses e sobre eczema e febre do feno na criança, adaptada do questionário ISAAC
Lawson et al, 2014	956 adolescentes de 12-18 anos. Canadá	(1) descrever a incidência de asma em uma amostra nacional de adolescentes canadenses e (2) identificar os determinantes da incidência de asma entre adolescentes canadenses com foco em sexo, localização da residência, comportamentos de saúde e sobrepeso.	Diagnóstico de asma dado por um profissional de saúde depois do baseline

Kim <i>et al</i> , 2014	127 crianças 11-12 anos. Coréia	Verificar que a exposição ao bisfenol A em crianças em idade escolar está associada com sibilância e asma.	1- Chiado definido usando a pergunta do ISAAC "Seu filho teve chiado ou piado no peito nos últimos 12 meses?". 2- Asma atual definida quando a criança atendia a um dos critérios: a) sibilância ou uso de medicamentos para asma nos últimos 12 meses combinados com PC20≤8 mg / mL ou b) sibilos ou uso de medicação para asma nos últimos 12 meses combinada com uma história de um diagnóstico de asma ou uma história de chiado no peito. 3 - Incidência de asma definida como a primeira detecção da asma atual sem ter satisfeito os critérios da asma atual em qualquer levantamento anterior.
Coogan <i>et al</i> , 2014	31.848 mulheres negras de 21-69 anos - The Black Women's Health Study (BWHS) - Estados Unidos	Avaliar prospectivamente as associações de status econômico da vizinhança, densidade habitacional, composição racial e SES individual com a incidência de asma de início na idade adulta	Asma de início na idade adulta definida por diagnóstico médico inicial de asma feito entre 1997 e 2011, com uso de medicação para a asma.
Sonnenschein-van der Voort <i>et al</i> , 2015	9723 crianças e adolescentes de 8-17 anos	Examinar as associações dos padrões de crescimento das crianças com asma, responsividade brônquica e função pulmonar até a adolescência.	Asma e sibilos definida por diagnóstico médico ou pelo uso de medicamentos para asma nos últimos 12 meses.
Chu <i>et al</i> , 2015	398.907 crianças de 0-7 anos. Estados Unidos	Avaliar as associações entre a exposição materna a antibióticos específicos antes e durante a gravidez e o risco de asma na primeira infância.	Diagnóstico de asma dado por um médico aos 7 anos de idade
Magnus <i>et al</i> , 2015	50.311 crianças com 36 meses e 24.827 crianças com 7 anos. Noruega	Examinar as associações entre pico de peso e velocidade de crescimento aos 36 meses com desenvolvimento de infecções do trato respiratório inferior e asma	Relato materno de asma atual quando a criança tinha 36 meses e 7 anos, em combinação com ter usado uma medicação de asma no passado.
Holm <i>et al</i> , 2015	8.885 adultos de 20-50 anos. Suécia	Investigar a taxa de incidência de chiado de início recente, e preditores de chiado, em uma população geral, de meia-idade.	Chiado definido como uma resposta positiva para a seguinte pergunta: "Você, desde os 15 anos de idade, já teve piado ou chiado no peito?". Para idade de início dos sintomas perguntou-se: Quantos anos você tinha quando esses sintomas começaram?"
Coogan <i>et al</i> , 2015	46.182 mulheres negras de 21-69 anos - The Black Women's Health Study (BWHS) - Estados Unidos	Avaliar as associações separadas de tabagismo ativo e passivo com a incidência de asma de início na idade adulta	Asma de início na idade adulta definida a partir de diagnóstico médico inicial de asma feito entre 1997 e 2011, com uso de medicação para a asma.
Tétréault <i>et al</i> , 2016	1.183.865 crianças com até 12 anos. Sistema Integrado de Vigilância de Doenças Crônicas de Québec - Canadá	Avaliar a associação entre o início da asma infantil com o tempo de nascimento e exposições variáveis ao tempo com poluentes do ar externo.	Casos novos de asma identificados a partir de alta hospitalar com diagnóstico de asma (qualquer campo de diagnóstico) ou duas alegações médicas para asma (visitas ao pronto-socorro ou consultório médico) ocorridas dentro de um período de 2 anos
Garden <i>et al</i> , 2016	370 crianças de 1.5 - 11.5 anos. Austrália	Objetivo 1: Examinar mudanças na manifestação de asma e traços relacionados à asma na infância, descrevendo e classificando quantitativamente essas características subjacentes, conforme definido pelos fenótipos e examinar as transições ao longo do tempo. Objetivo 2: explorar a relação de vários fatores preditivos para esses fenótipos.	Asma atual definida pelo questionário através de informação de sibilos nos últimos 12 meses (em cada idade) e diagnóstico prévio de asma por um médico (relatada aos 18 meses e 3, 5, 8 e 11,5 anos).

Tse <i>et al</i> , 2016	1.623 crianças de 1-9 anos. Estados Unidos	Identificar os fatores de risco sexo-específicos para sibilos desde o nascimento até a meia-idade e identificar distintos fenótipos longitudinais de sibilos e os fatores de risco específicos para o sexo associados a esses fenótipos.	Sintomas de sibilância nos últimos 12 meses reportados anualmente pelas mães
Tischer <i>et al</i> , 2016	189 crianças de 6 meses a 10 anos. Munique (LISAplus) - Alemanha	Investigar a relação entre o microbioma fúngico e bacteriano precoce em poeira domiciliar com sensibilização alérgica e sibilância mais tarde na infância.	Sibilos nos últimos 12 meses reportado pelos pais por meio de questionário
Bair-Merritt <i>et al</i> , 2016	961 crianças de 15-48 meses. Estados Unidos	Determinar a associação entre relatos de violência materna por parceiro íntimo e asma infantil, e avaliar se esta associação diferiu pela reatividade ao cortisol infantil.	Crianças foram categorizadas como asmáticas se as mães respondessem positivamente se o filho tinha asma aos 15, 24, 35 ou 48 meses
Coogan <i>et al</i> , 2016	47.779 mulheres negras de 21-69 anos - The Black Women's Health Study (BWHS) - Estados Unidos	Avaliar prospectivamente as associações de estatus econômico da vizinhança, densidade habitacional, composição racial e SES individual com a incidência de asma de início na idade adulta	Asma de início na idade adulta definida por diagnóstico médico inicial de asma feito entre 1997 e 2011, com uso de medicação para a asma.
Polinski <i>et al</i> , 2017	6.450 crianças de até 4 anos. Estudo Longitudinal da Primeira Infância - Estados Unidos	Descrever as relações entre obesidade materna e ganho de peso gestacional com risco de asma na criança	Relato do responsável da criança sobre diagnóstico de asma dado por médico, enfermeiro ou outro profissional médico
Oren <i>et al</i> , 2017	318 Adolescentes (16 anos) e 214 adultos (18-29 anos). Estados Unidos	Investigar se os eventos de vida na adolescência estão associados à asma ativa pré-existente ou novos casos de asma	A asma diagnosticada antes dos 18 anos foi determinada por questionários preenchidos pelo responsável aos 6, 8, 11, 13 e 16 anos de idade. A asma ativa definida como o diagnóstico médico de asma e sintomas ativos no ano anterior em qualquer pesquisa. Se o participante tivesse 3 ou mais questionários preenchidos sem relato de asma ativa, eles seriam considerados não asmáticos. A partir dos 18 anos, os participantes preencheram questionários, respondendo perguntas sobre diagnósticos e sintomas de asma. Asma recentemente foi definida como asma ativa diagnosticada por médico, com sintomas relatados em questionários na idade adulta (entre 18 e 29 anos) entre os indivíduos que não relataram asma aos 16 anos ("asma ativa nova").

Quadro 3. Principais características dos dados e métodos estatísticos utilizados em estudos longitudinais de asma nos últimos 20 anos.

Referência	Medida repetida do desfecho	Nº de medidas repetidas	Método estatístico	Fatores avaliados
Pahwaet <i>al</i> , 1998	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	Idade, anos de exposição na indústria de grãos, altura, hábito de fumar, relação FEV1:FVC

Oddy et al, 1999	não	Não se aplica	Regressão logística; Kaplan-Meier e Modelos de riscos proporcionais de Cox	Preditor principal: duração do aleitamento. Confundidores: sexo, idade gestacional, descendência aborígine, escolaridade materna, idade materna, altura, renda, tabagismo no domicílio e creche precoce
De Marco et al, 2005	não	Não se aplica	Modelo de regressão de Poisson	Características do baseline: Sexo, Coorte de nascimento, onde vive na área urbana, sintomas de asma, rinite alérgica, tabagismo, classe social
Mandhane et al, 2005	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	História familiar de atopia, atopia aos 13 anos, PC20 FEV1 menor ou igual a 8 mg / ml aos 9 anos, portador de gato ou cão antes dos 9 anos, VEF1 / CVF aos 9 anos, tabagismo durante o terceiro trimestre , amamentação, ordem de nascimento, tabagismo e paterno durante a infância do membro do estudo e IMC
Jerret et al, 2008	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox com efeitos aleatórios	Preditor principal: exposição a poluição NO2
Subramanian et al, 2009	não	Não se aplica	Modelos multiníveis (fonte de dependência: indivíduos no nível 1 aninhados em 81 clusters de vizinhança no nível 2)	Raça materna, etnia, país de origem e natividade
Coogan et al, 2009	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	Preditor principal: Mudança de peso do baseline até idade atual e dos 18 anos até idade atual; Variáveis de ajuste: Idade (anos individuais), fumante atual; maço-anos de tabagismo, exposição ao tabagismo passivo nas idades de 0 a 40 anos, exposição ao tabagismo atual em casa e no trabalho; história parental de asma; estado menopausal; estado civil; categorias de renda, gasto com atividade vigorosa ou andando na semana; valor mediano de habitação do bloco censitário residencial em quintis; uso de hormônios femininos na menopausa; IMC aos 18 anos ; consumo de energia (kcal / dia) em quintis.
Castro-Giner et al, 2009	não	Não se aplica	Regressão logística	País ou área de estudo, sexo, idade e tabagismo.
Schroeder et al, 2009	não	Não se aplica	Regressão logística com efeito aleatório; Modelos de riscos proporcionais de Cox	Preditores: atopia alimentar e severidade da atopia. Variáveis de ajuste: idade, sexo, etnia, correlações intrafamiliares, renda familiar, história familiar de asma e sensibilização aeroalérgica
Merten et al, 2010	não	Não se aplica	Regressão logística	IMC (obeso/não obeso) na adolescência e vida adulta e acumulado nas duas fases, raça, etnia.

Juhn et al, 2010	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	Exposição principal: se o participante vivia em um setor censitário enfrentando intersecções com as principais rodovias ou ferrovias. Outras covariáveis: sexo, peso corporal, escolaridade da mãe, idade da mãe ao nascimento do filho e renda familiar média por setor censitário.
Sternthal et al, 2010	sim	3 (3,6 e 9 anos)	Modelo Logístico Multinível	Idade da criança, sexo, raça /etnia, asma materna, nível socioeconômico e violência familiar no domicílio, desvantagem concentrada, eficácia coletiva, desordem social, tabagismo, amamentação
Pole et al, 2010	não	Não se aplica	Modelo de riscos proporcionais de Cox estendido	Exposição principal: terapia pré-natal com corticosteróide. Confundidores: sexo do bebê, idade gestacional no nascimento, idade materna, escore de Apgar no 1 minuto, administração de surfactante, peso ao nascer do bebê, parto por cesariana, tabagismo durante o período gestacional, status socioeconômico, doença da membrana hialina, displasia broncopulmonar, diabetes mellitus dependente de insulina materna, diabetes gestacional, número de irmãos e ano de nascimento.
Toren et al, 2011	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	Análise estratificada por sexo e hábito de fumar. Covariáveis: rinite e exposição ocupacional a poeira ou tabagismo
Shankardass et al, 2011	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox multiníveis	Raça, IMC, nível educacional dos pais (proxy de status socioeconômico), estresse parental, exposição a fumaça de incêndios, densidade populacional, índice de dissimilaridade, taxa total de crime, taxa de furto e não-furto, performance acadêmica.
Benet et al, 2011	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	IMC, tabagismo, status menopausal, nível educacional, status de trabalho e comorbidades (rinite alérgica, diabetes, câncer, angina peitoral, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).
Leone et al, 2012	não	Não se aplica	Regressão Logística; Modelo de riscos proporcionais de Cox	Idade, sexo, nível educacional, tabagismo, IMC, capacidade física, história de doença cardiovascular, dispnéia e sintomas de bronquite crônica
Andersen et al, 2012	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	Ano de nascimento, município de residência, sexo da criança, idade gestacional, ordem de nascimento, tipo de parto, idade da mãe no parto, tabagismo na gravidez, uso materno de antibióticos sistêmicos durante a gestação, história materna de asma, IMC materno pré-gravídico

Beatrice <i>et al</i> , 2012	sim	3 (17, 29 e 41 meses)	Modelo Multinível Poisson	Preditor principal: Pobreza - medida através da renda. Outros potenciais preditores da saúde infantil: ordem de nascimento, sexo, prematuridade, presença de malformações, duração da amamentação, ter um animal de estimação em casa, exposição ao fumo em casa, tipo de cuidado infantil, tipo de família, idade da mãe, a educação e o status de imigrante; variáveis tempo dependentes - tipo de família, tipo de cuidado infantil e exposição ao tabagismo
Zhou <i>et al</i> , 2013	sim	3 (4, 8 e 12 meses)	Regressão logística e Equações de Estimação Generalizadas	Ocupação materna, idade materna no recrutamento, IMC pré-gestacional, peso ao nascer da criança, parto cesáreo, parto prematuro, amamentação, irmãos, gênero e história familiar de asma, eczema, rinite alérgica ou alergia alimentar.
Holt <i>et al</i> , 2013	não	Não se aplica	Regressão Logística	Raça/etnia da mãe, nível de escolaridade e estado civil, sexo da criança, sintomas de febre do feno ou alergia nos últimos 12 meses, estado do seguro de saúde da criança, acesso aos cuidados médicos, tabagismo no domicílio, condições de moradia, % da população com bacharelado, % de unidades de moradia ocupadas, % de unidades de moradia desocupadas, % da população não-hispânica negra, percentagem de famílias abaixo linha de pobreza
Coogan <i>et al</i> , 2013	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	Histórico e status de tabagismo, quantidade de tabagismos fumados, consumo de álcool, horas / semana gasto em atividade física vigorosa, paridade, estado menopausal e uso de hormônios femininos na menopausa, exposição ao tabagismo passivo em casa, exposição ao tabagismo no trabalho, história de asma em qualquer um dos pais, participante tinha seguro de saúde e um médico regular, renda familiar e número de pessoas apoiadas pela renda, estado civil, tabagismo materno durante gestação
Lindgren <i>et al</i> , 2013	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	Sexo, peso ao nascer, tabagismo durante a gravidez, tabagismo no ambiente, mofo em casa, alergia parental, animais de estimação peludos em casa, amamentação, origem parental, educação parental, problemas para pagar contas, tipo de alojamento e ano de nascimento.

Assad et al, 2013	não	Não se aplica	Modelo de riscos proporcionais de Cox	Raça, idade variando no tempo, nível de atividade física em cada visita, tabagismo em cada visita, termo de interação entre sexo e status menopausal
Gong et al, 2014	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	Idade da criança, sexo, número de crianças nascidas na família durante o período do estudo, áreas metropolitanas, regiões de saúde baseadas em endereços residenciais no ano do nascimento, idade da mãe na primeira consulta pré-natal, estado civil, tabagismo durante a gravidez, parto prematuro, baixo peso ao nascer, paridade
Coogan et al, 2014	não	Não se aplica	Modelo de riscos proporcionais de Cox	IMC, anos de tabagismo, tabagismo atual; exposição ao tabagismo passivo e atualmente, exercício vigoroso em horas, uso de hormônios femininos, história parental de asma e tabagismo da mãe na gravidez, educação em anos, renda familiar, consumo de álcool, seguro de saúde, abuso na infância
Panico et al, 2014	sim	3 (3, 5 e 7 anos)	Análise de Classes Latentes Longitudinal (LLCA) e Regressão multinomial	Umidade no ambiente familiar, início da amamentação, tabagismo dos pais e superlotação, sexo da criança; se a criança pesava menos de 2500 gramas no nascimento, o número de irmãos co-residentes na infância
Lawson et al, 2014	não	Não se aplica	Modelo de riscos proporcionais de Cox	Idade, sexo, renda, local de residência (urbano ou rural), IMC, exposição passiva ao tabagismo na residência, atividade física (se ativo/inativo)
Kim et al, 2014	sim	3 (7/8 anos, 9/10 anos e 11/12 anos)	Equações de Estimção Generalizadas; Modelo de riscos proporcionais de Cox e Regressão logística	Exposição principal: Bisfenol A (BPA). Covariáveis: história de asma parental, escolaridade materna, exposição ao tabagismo na gestação, exposição ambiental ao fumo após nascimento, presença de animais domésticos, histórico de amamentação, sensibilização a baratas
Coogan et al, 2014	não	Não se aplica	Modelo de riscos proporcionais de Cox	Preditor principal: experiência de racismo. Covariáveis: IMC, tabagismo passivo, tabagismo atual, atividade física vigorosa, uso de hormônios femininos, história parental de asma, tabagismo materno, anos de educação, renda familiar, consumo de álcool
Sonnenschein-van der Voort et al, 2015	não	Não se aplica	Regressão logística	Idade materna, maior qualificação, IMC, paridade, história de asma, atopia, tabagismo durante a gestação, ansiedade materna durante a gravidez, idade gestacional, sexo da criança, amamentação aos 8 meses de idade

Chu <i>et al</i> , 2015	não	Não se aplica	Modelo Multinível Logístico (fonte de dependência: mães com mais de 1 filho incluídos na análise)	Idade materna no parto, se casada na gravidez, raça/cor, nível educacional; número de nascimentos anteriores; número de cigarros consumidos durante a gravidez, história de asma materna e história materna de atopia a medicamentos
Magnus <i>et al</i> , 2015	não	Não se aplica	Regressão log-binomial	Idade da mãe, paridade, educação materna, salário, tabagismo durante a gravidez e ingestão de folato durante a gravidez, altura materna e paterna, IMC materno e paterno, asma materna e paterna, gênero da criança, idade gestacional, amamentação exclusiva até 6 meses
Holm <i>et al</i> , 2015	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	Covariáveis do baseline: genero, rinite, atopia, bronquite crônica, idade, IMC
Coogan <i>et al</i> , 2015	não	Não se aplica	Modelo de riscos proporcionais de Cox	Preditores principais: tabagismo passivo, tabagismo atual e ex-tabagismo. Covariáveis: IMC, duração do uso de hormônios femininos para menopausa, apneia do sono, consumo de álcool, seguro saúde, médico regular, anos de educação e renda familiar
Tétreault <i>et al</i> , 2016	não	Não se aplica	Modelos de riscos proporcionais de Cox	Poluição do ar (PM2.5, NO2 e O3)
Garden <i>et al</i> , 2016	sim	5 (1.5, 3,5 8 e 11.5 anos)	Análise de Transição Latente (LTA)	Sexo do participante, grupos de intervenção randomizados CAPS (grupo de intervenção HDM ativo/controle e grupo intervenção dietética), tabagismo na gestação, exposição ao tabagismo domiciliar antes dos 1,5 anos, aleitamento materno ≥6 meses, eczema aos 1,5 anos, creche antes de 1,5 anos, irmãos mais velhos e escolaridade dos pais.
Tse <i>et al</i> , 2016	sim	9 (1 aos 9 anos)	Equações de Estimção Generalizadas	Asma materna e paterna, renda familiar, idade da criança no momento da sibilância, raça / etnia da criança, estação do nascimento, duração gestacional, peso ao nascer para o escore z da idade gestacional, duração da amamentação, exposição ao tabagismo ambiental antes de 1 ano e bronquiolite e dermatite atópica antes de 1 ano. Outras covariáveis: tabagismo durante a gravidez, eczema materno e paterno, febre do feno, e atendimento aos bebês aos 6 meses de idade.
Tischer <i>et al</i> , 2016	sim	7 (6, 12, 18, 24 meses e 4, 6 e 10 anos)	Equações de Estimção Generalizadas e Regressão logística	Diversidade do microbioma fúngico e bacteriano em amostras de poeira

Bair-Merritt et al, 2016	não	Não se aplica	Modelos de Equações Estruturais	Preditor principal: número total de atos de agressão física. Covariáveis: idade da mãe, raça, tabagismo, sexo da criança, idade da criança, depressão materna, Status Socioeconômico (SES)
Coogan et al, 2016	não	Não se aplica	Modelo de riscos proporcionais de Cox	Preditor principal: Status socioeconômico. Covariáveis: IMC, tabagismo ativo, exposição ao fumo passivo, saúde seguro, médico regular, história parental de asma, uso de hormônios femininos suplementares, consumo de álcool, escores de racismo, abuso físico na infância quando criança e escore de depressão
Polinski et al, 2017	sim	3 (9 meses, 2 e 4 anos)	Equações de Estimação Generalizadas	Preditor principal: ganho de peso gestacional. Covariáveis: raça/cor da mãe, idade materna, paridade, idade gestacional, participação no Programa Especial de Nutrição Suplementar para Mulheres, Bebês e Crianças (WIC), tabagismo na gestação, sexo da criança e peso ao nascer
Oren et al, 2017	sim	5 (6,8,11,13 e 16 anos)	Equações de Estimação Generalizadas	Preditor principal: eventos estressores na adolescência. Confundidores: sexo, etnia, tabagismo autorreferido, asma materna, IMC e apoio emocional
Nepomnyaschy et al, 2006	não	Não se aplica	Modelo Logístico multinível (fonte de dependência: indivíduos no nível 1 aninhados em setores censitários no nível 2)	Preditor principal: baixo peso ao nascer; Covariáveis: raça, idade da mãe, idade da criança no 3º ano da entrevista, sexo da criança, nível educacional materno, se nasceu nos EUA, se é o primeiro nascimento, se mãe é casada, se mãe viveu com pais biológicos aos 15 anos, se a mãe trabalhava no ano anterior ao nascimento, se no parto a mãe tinha seguro de saúde (prox de estado de pobreza materno)
Kozyrskyj et al, 2010	não	Não se aplica	Regressão logística	Status socioeconômico

4. DISCUSSÃO

Na epidemiologia uma abordagem direta quando há apenas dois pontos de tempo no estudo é analisar as diferenças entre as medidas em cada ponto de tempo. Nestes casos, se a variável é de natureza quantitativa contínua, pode-se usar análise de variância (ANOVA). Por outro lado, se o desfecho de interesse é medido em três ou mais ocasiões, dois métodos preferidos para a modelagem de dados longitudinais são as Equações de Estimação Generalizadas (GEE) e os Modelos Multiníveis (ou de efeitos mistos/efeitos aleatórios) (Liang e Zeger, 1986; Diggle *et al.*, 2002; Singer e Willett, 2003). Ambos são métodos flexíveis, dentre

outros motivos, por permitem a inclusão de preditores invariantes no tempo (por exemplo, gênero, genótipo) e preditores tempo-dependentes (por exemplo, idade), e por lidarem com os dados faltantes no desfecho incluindo-os no processo de estimação. Em uma outra perspectiva surgem os métodos que envolvem a modelagem com variáveis latentes (não observadas diretamente) (Collins e Lanza, 2010; Garden *et al.*, 2016; Larsen *et al.*, 2017) e suas extensões para definir fenótipos de doenças (Garden *et al.*, 2016), como a asma, bem como para identificar padrões na história natural da doença ao longo do tempo (Soto-Ramírez *et al.*, 2013; Garden *et al.*, 2016). Duas metodologias com crescente aplicação em estudos longitudinais são a Análise de Classe Latente Longitudinal (LLCA, em inglês) (Croudace *et al.*, 2003; Panico *et al.*, 2014) e a Análise da Transição Latente (LTA, em inglês) (Roberts e Ward, 2011; Scorza *et al.*, 2015; Mooney *et al.*, 2018). Em ambos os métodos, o foco é a modelagem de variáveis latentes categóricas, que representam subpopulações em situações em que classificação da população não é conhecida, mas feita com base nos dados. LTA é uma abordagem utilizada quando se tem medidas repetidas para os mesmos indicadores e é útil para avaliar a transição entre comportamentos/fenótipos ao longo do tempo, bem como prever o efeito de covariáveis no processo de transição. Na LLCA, os dados geralmente são provenientes de medidas repetidas de um único indicador ao longo do tempo, enquanto na LTA tem-se múltiplos indicadores mensurados repetidamente ao longo do tempo, em que se teoriza que estes indicadores são manifestações de sintomas ou diagnósticos latentes de doenças.

Uma discussão relevante neste contexto é a definição do que é um dado longitudinal. Existe um debate na literatura a respeito da distinção entre estudos longitudinais e dados longitudinais (Singer e Willett, 2003). Em estudos longitudinais epidemiológicos os indivíduos são seguidos ao longo do tempo com monitoramento contínuo ou repetido de fatores de risco ou desfechos de interesse, ou ambos, e o estudo pode ser considerado longitudinal quando o desfecho é mensurado após um tempo de acompanhamento. Geralmente os fatores de risco/exposição são mensurados no início do estudo (baseline). Portanto, os dados em estudos de corte podem ou não ter uma estrutura longitudinal. Em termos do aspecto estatístico, a característica que define um conjunto de dados longitudinais é ter o desfecho avaliado em pelo menos três ocasiões. Sendo assim, esses dados apresentam características peculiares, que requerem o uso de metodologias estatísticas especiais para lidar com sua estrutura de dependência. Os dados provenientes de estudos longitudinais podem apresentar ainda uma estrutura desbalanceada. O desbalanceamento é uma consequência natural da possibilidade de que um número diferente de medidas esteja disponível para cada um dos indivíduos do estudo

e/ou que as medidas não sejam obtidas nos mesmos momentos (Verbeke e Molenberghs, 2000). Além disso, as medidas repetidas do desfecho e potencialmente dos fatores de risco podem ser obtidas em intervalos de tempo igualmente ou desigualmente espaçados a depender do intervalo entre medições ser igual/desigual entre os pontos do tempo. Essas duas características (desbalanceamento/balanceamento e espaçamento igual/desigual) podem impactar na escolha do método de análise, uma vez que a presença de observações desigualmente espaçadas requer um modelo das correlações entre medidas repetidas que leve em consideração esse espaçamento irregular (Nunez-Anton e Woodworth, 1994). Métodos mais clássicos de análise de medidas repetidas, como a ANOVA para medidas repetidas, requer mesmo número de medidas repetidas (balanceamento) mensuradas nos mesmos pontos do tempo para todos os indivíduos, enquanto os modelos multiníveis permitem a incorporação de desbalanceamento e espaçamento irregular das medidas. Outro aspecto do dado longitudinal refere-se ao número de medidas repetidas necessárias para uma avaliação precisa da sua trajetória. Em análise de dados longitudinais, a quantidade de medidas repetidas pode ser igualmente relevante ao tamanho amostral em termos de informações para uma avaliação criteriosa do desfecho (Cosby *et al.*, 2003; Tu *et al.*, 2004). A indicação da literatura é que no planejamento dos estudos longitudinais seja maximizado o número de medidas repetidas do desfecho, dentro das restrições de custo e logística (Singer & Willett, 2003), pois um maior número de medidas repetidas do desfecho permite que o pesquisador elabore modelos estatísticos mais complexos, mais flexíveis e com suposições menos restritivas. Por exemplo, pode-se assumir que o crescimento de um indivíduo se dá de forma não linear (Singer & Willett, 2003).

Outra discussão relevante quanto se trata de dados com estruturas complexas diz respeito à perda de informações. Na análise de sobrevivência quando a variável resposta é parcialmente conhecida, o dado é chamado de censurado (Klein e Moeschberger, 2003). Em outros métodos que lidam com dados longitudinais, os dados faltantes, tanto referentes ao desfecho quanto às covariáveis, podem resultar em problemas de estimação que merecem atenção. O impacto dos dados faltantes/censurados na análise de dados depende crucialmente do mecanismo pelo qual o dado faltante/censura ocorreu e do percentual de dado faltante/censura (Bennett, 2001; Hewett e Ganser, 2007; Coertjens *et al.*, 2017). O modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox é um método semiparamétrico bastante popular na análise de dados de sobrevivência que permite testar as diferenças nos tempos de sobrevivência de dois ou mais grupos e incorporar preditores de interesse (Cox e Oakes, 1984; Klein e Moeschberger, 2003). Dados usados em análise de sobrevivência e dados longitudinais frequentemente surgem juntos na prática,

mas podem diferir em como o desfecho é medido. Enquanto nos dados longitudinais o desfecho é medido repetidamente ao longo do tempo, no modelo de Cox, o foco é avaliar o tempo até a ocorrência de um evento particular, por exemplo o tempo desde o início do tratamento até a ocorrência do primeiro episódio de sibilância/asma (Mandhane *et al.*, 2005; Jerrett *et al.*, 2008; Benet *et al.*, 2011). Neste sentido, o desfecho é mensurado somente uma vez no modelo de Cox. No entanto, no contexto de análise de sobrevivência existem extensões do modelo de Cox para lidar com diferentes estruturas de dependência como, por exemplo, em situações envolvendo eventos recorrentes (Amorim e Cai, 2015). Nenhum dos artigos avaliados, no entanto, utilizou extensões de modelos em análise de sobrevivência para avaliar episódios recorrentes de asma/sibilos.

Os mecanismos para os dados faltantes são conhecidos como completamente aleatório (MCAR) quando a perda não está relacionada aos dados, mecanismo aleatório (MAR) quando a sua ausência depende apenas dos dados observados, e não aleatório (MNAR) quando a probabilidade de haver um dado perdido varia por razões desconhecidas (Rubin, 1976). Dentre as metodologias mais comumente usadas para avaliar dados longitudinais de asma, as GEE supõem o mecanismo MCAR, enquanto os modelos multiníveis tem MAR como suposição para os dados faltantes. É importante que a escolha da estratégia analítica esteja de acordo com as suposições e características das metodologias para análise de dados longitudinais.

5. CONCLUSÃO

Na última década tem-se observado um aumento no uso de dados longitudinais em Epidemiologia. Tal fenômeno pode ser explicado por três razões: aumento da complexidade dos modelos teóricos, avanços na teoria estatística e a criação de ferramentas computacionais capazes de lidar com tais informações (Bellocco, 2001; Skrondal e Rabe-Hesketh, 2003; Molenberghs e Verbeke, 2005; Collins e Lanza, 2010; Byan e Heagerty, 2016). Os avanços na criação de novas e poderosas ferramentas estatísticas incluem métodos em análise de sobrevivência (Pandeya *et al.*, 2005; Amorim e Cai, 2015), equações de estimação generalizadas (Liang e Zeger, 1986), modelos multiníveis (Goldstein, 1995; Diggle *et al.*, 2002), análise de curvas de crescimento (Fitzmaurice, Laird e Ware, 2008) e a análise de transição latente (Collins & Lanza, 2010).

Entretanto, apesar da maior disponibilidade de dados em saúde e aumento na sua qualidade, raramente todo o potencial destes dados tem sido aproveitado. Neste sentido, apesar

da diversidade de pesquisas sobre asma em crianças e adolescentes em todo o mundo, ainda são poucos os estudos que avaliaram longitudinalmente os fatores de risco associados à ocorrência de asma/sintomas de asma em diversas fases da vida, principalmente na transição da infância para adolescência. O uso de estudos longitudinais pode permitir uma maior compreensão dos mecanismos envolvidos no curso de sintomas da doença, bem como a avaliação de como a mudança de importantes fatores ao longo do tempo pode afetar a dinâmica da asma/sintomas de asma. Aliado à realização de estudos longitudinais de qualidade, a adoção de metodologias estatísticas adequadas para lidar com o caráter longitudinal do desfecho pode resultar em avanços relevantes para o conhecimento da trajetória da asma em etapas importantes da vida como a infância e a adolescência.

REFERÊNCIAS

- ABAYOMI, K.; GELMAN, A.; LEVY, M. Diagnostics for multivariate imputations. p. 273–291, 2008.
- ACOCK, A. C. What to do about missing values. *In: APA handbook of research methods in psychology, Vol 3: Data analysis and research publication*. Washington, DC, US: American Psychological Association, 2012. p. 27–50.
- AHUJA, G.; KATILA, R. Technological and the Acquisitions Innovation Performance of Acquiring Firms : a Longitudinal Study. **Journal, Strategic Management**, v. 22, n. 3, p. 197–220, 2014.
- AITKIN, M.; ANDERSON, D.; HINDE, J. Statistical Modelling of Data on Teaching Styles. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)**, v. 144, n. 4, p. 419–461, 1981.
- ALBERT, P. S.; MCSHANE, L. M.; SHIH, J. H.; NETWORK, T. U. S. N. C. I. B. T. M. Latent Class Modeling Approaches for Assessing Diagnostic Error without a Gold Standard : With Applications to p53 Immunohistochemical Assays in Bladder Tumors Paul S . Albert ; Lisa M . McShane ; Joanna H . Shih ; The U . S . National Cancer Institute Bl. **Biometrics**, v. 57, n. June, p. 610–619, 2001.
- ALCANTARA-NEVES, N. *et al.* Effects of helminth co-infections on atopy, asthma and cytokine production in children living in a poor urban area in Latin America. **BMC Research Notes**, v. 7, n. 1, p. 817, 2014.
- ALCANTARA-NEVES, N. M.; VEIGA, R. V.; DATTOLI, V. C. C.; FIACCONE, R. L.; ESQUIVEL, R.; CRUZ, Á. A.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. The effect of single and multiple infections on atopy and wheezing in children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 2, 2012.
- ALTMAN, D. G.; BLAND, J. M. Missing data. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 334, n. 7590, p. 424, 24 fev. 2007.
- AMORIM, L. D. A. F.; CAI, J. Modelling recurrent events: A tutorial for analysis in epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 324–333, 2015.
- AMORIM, L. D. A. F.; SANTOS, C. A. S. T.; SNATOS, T. N.; MORAES, L. T. L. P.; OLIVEIRA, N. F.; BARBOSA, S. O.; SANTOS, D. N.; SANTOS, L. M.; MATOS, S. M. A.; BARRETO, M. L. Structural equation modeling in epidemiology - Modelagem de equações estruturais em epidemiologia. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 26, n. 12, p. 2251–2262, 2010.
- ANDERSEN, A. B. T.; ERICHSEN, R.; FARKAS, D. K.; MEHNERT, F.; EHRENSTEIN, V.; SØRENSEN, H. T. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of childhood asthma: a population-based Danish cohort study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 35, n. 10, p. 1190–1198, 1 maio 2012.
- ANDRIDGE, REBECCA R; LITTLE, R. J. A. Review of Hot Deck Imputation for Survey Non-

response. **Int Stat Rev**, v. 78, n. 1, p. 40–64, 2010.

Applied Latent Class Analysis. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.

ARIF, A. A.; KORGAONKAR, P. The association of childhood asthma with mental health and developmental comorbidities in low-income families. **Journal of Asthma**, v. 53, n. 3, p. 277–281, 2016.

ASHER, I.; PEARCE, N. Global burden of asthma among children. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 11, p. 1269–1278, 2014.

ASHER, M. *et al.* International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. **European Respiratory Journal**, v. 8, n. 3, p. 483–491, 1995.

ASHER, M. I. *et al.* Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. **Respiratory Research**, v. 11, p. 1–10, 2010.

ASHER, M.; MONTEFORT, S.; BJORKSTEN, B.; LAI, C.; STRACHAN, D.; WEILAND, S.; WILLIAMS, H.; PHASE, I. I. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood. **Lancet**, v. 368, n. 9537, p. 733–743, 2006.

ASPAROUHOV, T.; MUTHÉN, B. M. **Using Mplus TECH11 and TECH14 to test the number of latent classes**.

ASSAD, N.; QUALLS, C.; SMITH, L. J.; ARYNCHYN, A.; THYAGARAJAN, B.; SCHUYLER, M.; JACOBS JR, D. R.; SOOD, A. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 188, n. 3, p. 319–326, 1 ago. 2013.

AUERBACK, K. J.; COLLINS, L. M. A Multidimensional Developmental Model of Alcohol Use During Emerging Adulthood. **Journal of Studies on Alcohol**, v. 67, n. 6, p. 917–925, 2015.

AZUR, M. J.; STUART, E. A.; FRANGAKIS, C.; LEAF, P. J. Multiple Imputation by Chained Equations: What is it and how does it work? **Int J Methods Psychiatr Res**, v. 20, n. 1, p. 40–49, 2011.

BANDEEN-ROCHE, K.; MIGLIORETTI, D. L.; ZEGER, S. L.; RATHOUZ, P. J. Latent variable regression for multiple discrete outcomes. **Journal of the American Statistical Association**, v. 92, n. 440, p. 1375–1386, 1997.

BARRETO DO CARMO, M. B.; NEVES SANTOS, D.; ALVES FERREIRA AMORIM, L. D.; FIACCONE, R. L.; SOUZA DA CUNHA, S.; CUNHA RODRIGUES, L. DA; BARRETO, M. L. Minor psychiatric disorders in mothers and asthma in children. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 44, n. 5, p. 416–420, 2009.

BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, D. N. DOS; MORIM, L. D. A. F.; FIACCONE, R. L.; CUNHA, S. S.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Minor psychiatric disorders in mothers and asthma in children. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 44, n. 5,

p. 416–420, 2008.

BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, L. M. DOS; FEITOSA, C. A.; FIACCONE, R. L.; SILVA, N. B. DA; DOA SANTOS, D. N.; BARRETO, M. L.; AMORIM, L. D. Screening for common mental disorders using the SRQ-20 in Brazil: What are the alternative strategies for analysis? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 40, n. 2, p. 115–122, 2018.

BARRETO, M. L. *et al.* Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p. 167, 2010.

BARRETO, M. L.; A, S.; M, P.; AL., E. **Saneamento básico e saúde: fundamentos científicos para avaliação do impacto epi- demiólogico do programa de saneamento ambiental da Bahia de Todos os Santos (Bahia Azul)**. [s.l: s.n.].

BARRETO, M. L.; CUNHA, S. S.; ALCÂNTARA-NEVES, N.; CARVALHO, L. P.; CRUZ, Á. A.; STEIN, R. T.; GENSER, B.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children: Background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil (Salvador-SCAALA study). **BMC Pulmonary Medicine**, v. 6, 2006.

BARRETO, M. L.; RIBEIRO-SILVA, R. DE C.; MALTA, D. C.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; ANDREAZZI, M. A.; CRUZ, A. A. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. suppl 1, p. 106–115, 2014.

BEATRICE, N.; LISE, G.; MARIA VICTORIA, Z.; LOUISE, S. Longitudinal patterns of poverty and health in early childhood: exploring the influence of concurrent, previous, and cumulative poverty on child health outcomes. **BMC Pediatrics**, v. 12, n. 1, p. 141, 2012.

BELGRAVE, D. C. M.; BUCHAN, I.; BISHOP, C.; LOWE, L.; SIMPSON, A.; CUSTOVIC, A. Trajectories of lung function during childhood. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, p. 1101–1109, 2014.

BELGRAVE, D. C. M.; CUSTOVIC, A.; SIMPSON, A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 9, n. 10, p. 921–936, 2013.

BELLATORRE, A.; JACKSON, S. H.; CHOI, K. Development of the diabetes typology model for discerning type 2 diabetes mellitus with national survey data. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. 1–13, 2017.

BELLOCCO, R. Analysis of Longitudinal Data in Stata, Splus and SAS. **Review Literature And Arts Of The Americas**, 2001.

BEN-SHLOMO, Y.; KUH, D. A life course approach to chronic disease epidemiology: Conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 2, p. 285–293, 2002.

BENET, M.; VARRASO, R.; KAUFFMANN, F.; ROMIEU, I.; ANTÓ, J. M.; CLAVEL-CHAPELON, F.; GARCIA-AYMERICH, J. The effects of regular physical activity on adult-

- onset asthma incidence in women. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 7, p. 1104–1107, 2011.
- BENNETT, D. A. How can I deal with missing data in my study? **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 25, n. 5, p. 464–469, 2001.
- BERKSON, J. Application of the logistic function to bio-assay. **Journal of the American Statistical Association**, Vol. 39, No. 227. 39 (227): 357–65.
- BEUTHER, D. A.; WEISS, S. T.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and asthma. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 174, n. 2, p. 112–119, 15 jul. 2006.
- BIERING, K.; HJOLLUND, N. H.; FRYDENBERG, M. Using multiple imputation to deal with missing data and attrition in longitudinal studies with repeated measures of patient-reported outcomes. p. 91–106, 2015.
- BOLLEN, K. A. **Structural Equations with Latent Variables**. Wiley-Interscience Publication, 1989.
- BRAND, P. L. P. *et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. **European Respiratory Journal**, v. 32, n. 4, p. 1096 LP-1110, 1 out. 2008.
- BRASIL. **Doenças Respiratórias Crônicas**. 2010.
- BUCHAN, I.; BISHOP, C.; BELGRAVE, D. C. M.; GRANELL, R.; SIMPSON, A.; GUIVER, J.; HENDERSON, A. J.; CUSTOVIC, A. Developmental Profiles of Eczema, Wheeze, and Rhinitis: Two Population-Based Birth Cohort Studies. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 10, p. e1001748, 2014.
- BURGESS, J. A. *et al.* Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. **Thorax**, v. 66, n. 6, p. 508–513, 2011.
- BURTON, A.; ALTMAN, D. G.; ROYSTON, P.; HOLDER, R. L. The design of simulation studies in medical statistics Andrea. **Statist. Med**, v. 25, p. 4279–4292, 2006.
- BUUREN, S. VAN. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. **Statistical methods in medical research**, v. 16, n. 3, p. 219–42, 2007.
- BUUREN, S. VAN; GROOTHUIS-OUDSHOORN, K. Multivariate Imputation by Chained Equations. **Journal Of Statistical Software**, v. 45, n. 3, p. 1–67, 2011.
- BUUREN, S. VAN; GROOTHUIS-OUDSHOORN, K. **mice**: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. **Journal of Statistical Software**, v. 45, n. 3, 2011.
- BYAN, M.; HEAGERTY, P. J. Multivariate Analysis of Longitudinal Rates of Change. **Stat Med.**, v. 35, n. 28, p. 5117–5134, 2016.
- CABLE, N. Life Course Approach in Social Epidemiology: An Overview, Application and Future Implications. **Journal of Epidemiology**, v. 24, n. 5, p. 347–352, 2014.
- CAMARGOS, V. P.; CÉSAR, C. C.; CAIAFFA, W. T.; XAVIER, C. C.; PROIETTI, F. A. Imputação múltipla e análise de casos completos em modelos de regressão logística: uma

avaliação prática do impacto das perdas em covariáveis. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 12, p. 2299–2313, 2011.

CANO-GARCINUÑO, A. *et al.* Wheezing phenotypes in young children: An historical cohort study. **Primary Care Respiratory Journal**, v. 23, n. 1, p. 60–66, 2014.

CARLIN, J. B.; WOLFE, R. A case study on the choice, interpretation and checking of multilevel models for longitudinal binary outcomes. **Biostatistics**, v. 2, n. 4, p. 397–416, 2001.

CARPENTER, J. R.; KENWARD, M. G. Missing data in randomised controlled trials — a practical guide. 2007.

CARR, G. J.; CHI, E. M. Analysis of variance for repeated measures data: A generalized estimating equations approach. **Statistics in Medicine**, v. 11, n. 8, p. 1033–1040, 1992.

CARROLL, W. D.; LENNEY, W.; CHILD, F.; STRANGE, R. C.; JONES, P. W.; WHYTE, M. K.; PRIMHAK, R. A.; FRYER, A. A. Asthma severity and atopy: How clear is the relationship? **Archives of Disease in Childhood**, v. 91, n. 5, p. 405–409, 2006.

CASHIN, G. H.; SMALL, S. P.; SOLBERG, S. M. The Lived Experience of Fathers Who Have Children With Asthma: A Phenomenological Study. **Journal of Pediatric Nursing**, v. 23, n. 5, p. 372–385, 2008.

CASTRO-GINER, F. *et al.* Joint effect of obesity and TNF variability on asthma: two international cohort studies. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 5, p. 1003 LP-1009, 1 maio 2009.

CAUDRI, D.; WIJGA, A. H.; HOEKSTRA, M. O.; KERKHOF, M.; KOPPELMAN, G. H.; BRUNEKREEF, B.; SMIT, H. A.; JONGSTE, J. C. DE. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. **Thorax**, v. 65, n. 9, p. 801–807, 2010.

CHATKIN, J. M.; TARLO, S. M.; LISS, G.; BANKS, D.; BRODER, I. The outcome of asthma related to workplace irritant exposures: A comparison of irritant-induced asthma and irritant aggravation of asthma. **Chest**, v. 116, n. 6, p. 1780–1785, 1999.

CHATKIN, M. N.; MENEZES, A. M. B. Prevalência e fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no Sul do Brasil TT - Prevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil. **J Pediatr**, v. 81, n. 5, p. 411–416, 2005.

CHAVANCE, M.; ESCOLANO, S.; ROMON, M.; BASDEVANT, A.; LAUZON-GUILLAIN, B. DE; CHARLES, M. A. Latent variables and structural equation models for longitudinal relationships: an illustration in nutritional epidemiology. **BMC Medical Research Methodology**, v. 10, n. 1, 2010.

CHEN, L.; SUN, J. A multiple imputation approach to the analysis of interval-censored failure time data with the additive hazards model. **Computational statistics & data analysis**, v. 54, n. 4, p. 1109–1116, 1 abr. 2010.

CHERNOFF, R. G.; REYS, H. T.; DEVET, K. A.; KIM, Y. J. Maternal outcomes of a randomized controlled trial of a community-based support program for families of children with chronic illnesses. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v. 155, n. 7, p. 771–777,

2001.

CHEUNG, M. W. L. Comparison of methods of handling missing time-invariant covariates in latent growth models under the assumption of missing completely at random. **Organizational Research Methods**, v. 10, n. 4, p. 609–634, 2007.

CHU S, YU H, CHEN Y, CHEN Q, WANG B, ZHANG J. Periconceptional and Gestational Exposure to Antibiotics and Childhood Asthma. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140443.

CHUNG, H. L. Asthma in childhood: A complex, heterogeneous disease. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 54, n. 1, p. 1–5, 2011.

CHUNG, H.; PARK, Y.; LANZA, S. T. Latent transition analysis with covariates: Pubertal timing and substance use behaviours in adolescent females. **Statistics in Medicine**, v. 24, n. 18, p. 2895–2910, 2005.

ÇILINGIRTÜRK, A. M. Using Entropy Working Correlation Matrix in Generalized Estimating Equation for Stock Price Change Model. **Journal of Asian Scientific Research**, v. 2, n. 4, p. 228–239, 2012.

CLARKE, P. When can group level clustering be ignored? Multilevel models versus single-level models with sparse data. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 62, n. 8, p. 752 LP-758, 1 ago. 2008.

COERTJENS, L.; DONCHE, V.; MAEYER, S. DE; VANTHOURNOUT, G.; PETEGEM, P. VAN. To what degree does the missing-data technique influence the estimated growth in learning strategies over time? A tutorial example of sensitivity analysis for longitudinal data. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1–21, 2017.

COHEN, S. Social relationships and health. **The American psychologist**, n. November, 2004.

COLLINS, L. M.; LANZA, S. T. **LATENT CLASS AND LATENT TRANSITION ANALYSIS - With Applications in nthe Social Behavioral, and Health Sciences**. [s.l: s.n.].

COLLINS, L. M.; SCHAFER, J. L.; KAM, C.-M. A Comparison of Inclusive and Restrictive Strategies in Modern Missing Data procedures. **Psychological Methods**, v. 6, n. 4, p. 330–351, 2001.

COLLINS, L. M.; WUGALTER, S. E. Latent Class Models for Stage- Sequential Dynamic Latent Variables. **Multivariate Behavioral Research**, v. 27, n. 1, p. 131–157, 1992.

CONAWAY, M. R.; LOHR, S. L. A longitudinal analysis of factors associated with reporting violent crimes to the police. **Journal of Quantitative Criminology**, v. 10, n. 1, p. 23–39, 1994.

COOGAN PF, CASTRO-WEBB N, YU J, O'CONNOR GT, PALMER JR, ROSENBERG L. Neighborhood and Individual Socioeconomic Status and Asthma Incidence in African American Women. *Ethn Dis*. 2016;26(1):113–122.

COOGAN PF, CASTRO-WEBB N, YU J, O'CONNOR GT, PALMER JR, ROSENBERG L. Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study. **Am J Respir Crit Care Med**. 2015;191(2):168–176.

COOGAN PF, YU J, O'CONNOR GT, ET AL. Experiences of racism and the incidence of adult-onset asthma in the Black Women's Health Study. **Chest**. 2013;145(3):480–485.

COOGAN PF, WISE LA, O'CONNOR GT, BROWN TA, PALMER JR, ROSENBERG L. Abuse during childhood and adolescence and risk of adult-onset asthma in African American women. **J Allergy Clin Immunol**. 2012;131(4):1058–1063.

COOGAN PF, YU J, O'CONNOR GT, BROWN TA, PALMER JR, ROSENBERG L. Depressive symptoms and the incidence of adult-onset asthma in African American women. **Ann Allergy Asthma Immunol**. 2014;112(4):333–8.e1.

COOKSON, H.; GRANELL, R.; JOINSON, C.; BEN-SHLOMO, Y.; HENDERSON, A. J. Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 123, n. 4, p. 847–53.e11, abr. 2009.

COOPER, P. J.; VACA, M.; RODRIGUEZ, A.; CHICO, M. E.; SANTOS, D. N.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Hygiene, atopy and wheeze–eczema–rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. **Thorax**, v. 69, n. 3, p. 232 LP-239, 1 mar. 2014.

COSBY, R. H.; HOWARD, M.; KACZOROWSKI, J.; WILLAN, A. R.; SELLORS, J. W. Randomizing patients by family practice: Sample size estimation, intracluster correlation and data analysis. **Family Practice**, v. 20, n. 1, p. 77–82, 2003.

COSTA, G. N. O. *et al.* A genome-wide association study of asthma symptoms in Latin American children. **BMC Genetics**, v. 16, n. 1, p. 1–11, 2015.

COX, D. R. Regression Models and Life-Tables. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, vol. 34, no. 2, 1972, pp. 187–220.

COX, D. R. Partial Likelihood. **Biometrika**, vol. 62, no. 2, 1975, pp. 269–276.

COX, D. R.; OAKES, D. **Analysis of Survival Data**. London, England: Chapman & Hall, 1984.

CROUDACE, T. J.; JARVELIN, M. R.; WADSWORTH, M. E. J.; JONES, P. B. Developmental typology of trajectories to nighttime bladder control: Epidemiologic application of longitudinal latent class analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 9, p. 834–842, 2003.

CRUZ, A. A.; BATEMAN, E. D.; BOUSQUET, J. The social determinants of asthma. **European Respiratory Journal**, v. 35, n. 2, p. 239–242, 2010.

CUNHA, S. S.; BARRETO, M. L.; FIACCONE, R. L.; COOPER, P. J.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; SIMÕES, S. D. M.; CRUZ, Á. A.; RODRIGUES, L. C. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. v. 28, n. 6, p. 405–411, 2010.

DANIELS, MICHAEL J; HOGAN, J. W. **Missing Data in Longitudinal Studies: Strategies for Bayesian Modeling and Sensitivity Analysis**. [s.l: s.n.]. v. 51

DAYTON, C. M.; MACREADY, G. B.; DAYTON, C. M.; MACREADY, G. B. Concomitant-Variable Latent-Class Models Concomitant-Variable Latent-Class Models. **Journal of the**

American Statistical Association, v. 83, n. 401, p. 173–178, 1988.

DEPNER, M. *et al.* Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, n. 2, p. 129–138, 2014.

DEWILDE, C. Multidimensional Measurement Poverty Belgium Britain: A CATEGORICAL APPROACH. **Social Indicators Research**, v. 68, n. 3, p. 331–369, 2003.

DICKINSON, M. L.; BASU, A. Multilevel Modeling and Practice-Based Research. **Annals Of Family Medicine**, v. 3, n. 1, p. 52–60, 2005.

DIGGLE, P. J.; HEAGERTY, P. J.; LIANG, K.; ZEGER, S. L. **Analysis of Longitudinal Data, 2nd ed.** [s.l.] Oxford University Press, Oxford, 2002a.

DIGGLE, P.J. **Analysis of Longitudinal Data, 2nd ed.** [s.l.] Oxford University Press Inc, 2002b.

DINNOCENZO, S.; MATOS, S. M. A.; PRADO, M. S.; SANTOS, C. A. S. T.; ASSIS, A. M. O.; CRUZ, A. A.; MARCHIONI, D. M. L.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Padrão alimentar, asma e sibilos atópicos e não atópicos em crianças e adolescentes: estudo SCAALA, Salvador, Bahia, Brasil TT - Dietary pattern, asthma, and atopic and non-atopic wheezing in children and adolescents: SCAALA study, Salvador, Bahia State, Br. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 9, p. 1849–1860, 2014.

DOHERTY, T.; WALFORD, H. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 53, 2014.

DONDERS, A. R. T.; HEIJDEN, G. J. M. G. VAN DER; STIJNEN, T.; MOONS, K. G. M. Review : A gentle introduction to imputation of missing values. v. 59, p. 1087–1091, 2006.

DONG, Y.; PENG, C. J. Principled missing data methods for researchers. v. 2004, p. 1–17, 2013.

DOUWES, J.; BROOKS, C.; DALEN, C. VAN; PEARCE, N. Importance of Allergy in Asthma : An Epidemiologic Perspective. v. 11, p. 434–444, 2011.

DURAN-TAULERIA, E.; RONA, R. J. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. **Thorax**, v. 54, n. 6, p. 476–481, 1999.

EDWARDS, M. R. *et al.* Addressing unmet needs in understanding asthma mechanisms. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 5, 2017.

ELDER, G. H.; JOHNSON, M. K.; CROSNOE, R. The Emergence and Development of Life Course Theory. *In: Handbook of the Life Course.* [s.l.] Springer, Boston, MA, 2003. p. 3–19.

FAIRLEY, L.; CABIESES, B.; SMALL, N.; PETHERICK, E. S.; LAWLOR, D. A.; PICKETT, K. E.; WRIGHT, J. Using latent class analysis to develop a model of the relationship between socioeconomic position and ethnicity: Cross-sectional analyses from a multi-ethnic birth cohort study. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, 2014.

FEITOSA, C. A.; SANTOS, D. N.; BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, L. M.; TELES,

C. A. S.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Behavior problems and prevalence of asthma symptoms among Brazilian children. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 71, n. 3, p. 160–65, 2011a.

FEITOSA, C. A. **Asma e determinantes psicossociais: a contribuição das alterações internalizantes e da violência comunitária para ocorrência e curso dos intomas de asma na infância e adolescência**. Tese (Doutorado). Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia, 2017.

FIACCONE, R. L. **Métodos estatísticos para análise de dado categorizados com estruturas complexas**. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual de Campinas - SP, 1998.

FIGUEIREDO, C. A.; AMORIM, L. D.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; MATOS, S. M. A.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: New evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 4, p. 1064–1068.e1, 2013.

FIGUEIREDO, C. A.; BARRETO, M. L.; MARIA, N. Europe PMC Funders Group Coassociations between IL10 polymorphisms , IL-10 production , helminth infection , and asthma / wheeze in an urban tropical population in Brazil. v. 131, n. 6, p. 1683–1690, 2016.

FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; ROTNITZKY, A. G. Regression Models for Discrete Longitudinal Responses. **Statistical Science**, v. 8, n. 3, p. 284–299, 1993.

FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; WARE, J. H. **Longitudinal Data Analysis**. [s.l.] New York: John Wiley & Sons, 2008.

FLEXEDER, C. *et al.* Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 67, n. 2, p. 257–264, 2012.

FORMANN, A. K.; KOHLMANN, T. Latent class analysis in medical research. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 5, n. 2, p. 179–211, [s.d.].

GARCIA, T. P.; MARDER, K. Neurodegenerative Diseases: Huntington ' s Disease as a Model. **Curr Neurol Neurosci Rep.**, v. 17, n. 2, p. 1–14, 2017.

GARDEN, F. L.; SIMPSON, J. M.; MELLIS, C. M.; MARKS, G. B.; INVESTIGATORS, C. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. **Eur Respir J**, v. 47, p. 499–509, 2016.

GELMAN, A.; HILL, J. **Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models**. [s.l.] Cambridge University Press, 2007.

GIBBONS, R. D.; HEDEKER, D.; DUTOIT, S. Advances in Analysis of Longitudinal Data. **Annual Review of Clinical Psychology**, n. March 2010, 2010.

GIELE, J. Z.; ELDER, G. H. **Methods of Life Course Research: Qualitative and**

Quantitative Approaches.

GINA. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. **Gina**, p. 89, 2016.

GOLDSTEIN, H. Hierarchical Data Modeling in the Social Sciences. **Journal of Educational and Behavioral Statistics**, v. 20, n. 2, p. 201–204, 1995.

GOLDSTEIN, H.; CARPENTER, J. R.; BROWNE, W. J. Fitting multilevel multivariate models with missing data in responses and covariates that may include interactions and non-linear terms. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A: Statistics in Society**, v. 177, n. 2, p. 553–564, 2014.

GONÇALVES, D. M.; STEIN, A. T.; KAPCZINSKI, F. Performance of the Self-Reporting Questionnaire as a psychiatric screening questionnaire: a comparative study with Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 380–390, 2008.

GONG T, LUNDHOLM C, REJNÖ G, MOOD C, LÅNGSTRÖM N, ALMQVIST C. Parental socioeconomic status, childhood asthma and medication use--a population-based study. *PLoS One*. 2014;9(9):e106579.

GRAHAM, J. W.; HOFER, S. **Multiple imputation in multivariate research**. [s.l: s.n.].

GUERRA, S.; WRIGHT, A. L.; MORGAN, W. J.; SHERRILL, D. L.; HOLBERG, C. J.; MARTINEZ, F. D. Persistence of Asthma Symptoms during Adolescence. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 1, p. 78–85, 2004.

GUO, B.; AVEYARD, P.; FIELDING, A.; SUTTON, S. Using latent class and latent transition analysis to examine the transtheoretical model staging algorithm and sequential stage transition in adolescent smoking. **Substance Use and Misuse**, v. 44, n. 14, p. 2028–2042, 2009.

GUPTA, R. S.; ZHANG, X.; SHARP, L. .; SHANNON, J. .; WEISS, K. B. The protective effect of community factors on childhood asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 6, p. 1297–1304.e2, 2009.

GUSTAFSSON, P. A.; KJELLMAN, N. I. M.; BJORKSTEN, B. Family interaction and a supportive social network as salutogenic factors in childhood atopic illness. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 13, n. 1, p. 51–57, 2002.

HAMER, R. M.; SIMPSON, P. M. Last observation carried forward versus mixed models in the analysis of psychiatric clinical trials (American Journal of Psychiatry (2009) 166, (639-641)). **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 8, p. 942, 2009.

HARDY, R.; LAWLOR, D. A.; KUH, D. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts A life course approach to cardiovascular aging. v. 11, n. 1, p. 101–113, 2015.

HARGREAVE, F. E.; NAIR, P. The definition and diagnosis of Asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 11, p. 1652–1658, 2009.

HAVLAND, I.; NEIDERHISER, J. M.; WALUM, H.; GANIBAN, J. M.; REISS, D.; LICHTENSTEIN, P.; LUNDHOLM, C.; SPOTTS, E. L.; ALMQVIST, C. The Observed Association between Maternal Anxiety and Adolescent Asthma: Children of Twin Design

Suggest Familial Effects. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. e66040, 2013.

HEAGERTY, P. J. Marginalized transition models and likelihood inference for longitudinal categorical data. **Biometrics**, v. 58, n. 2, p. 342–351, 2002.

HEISIG, J. P.; SCHAEFFER, M.; GIESECKE, J. **The Costs of Simplicity: Why Multilevel Models May Benefit from Accounting for Cross-Cluster Differences in the Effects of Controls**. [s.l: s.n.]. v. 82

HENDERSON, J.; GRANELL, R.; HERON, J.; SHERIFF, A.; SIMPSON, A.; WOODCOCK, A.; STRACHAN, D. P.; SHAHEEN, S. O.; STERNE, J. A. C. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. **Thorax**, v. 63, n. 11, p. 974–980, 2008.

HEWETT, P.; GANSER, G. H. A comparison of several methods for analyzing censored data. **Annals of Occupational Hygiene**, v. 51, n. 7, p. 611–632, 2007.

HIN, L.-Y.; WANG, Y.-G. Working-correlation-structure identification in generalized estimating equations. **Revista Cubana de Cirugia**, v. 28, p. 642–658, 2009.

HOLGATE, S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. **Nature Medicine**, v. 18, n. 5, p. 673–683, 2012.

HOLM M, TORÉN K, ANDERSSON E. Incidence of new-onset wheeze: a prospective study in a large middle-aged general population. **BMC Pulm Med**. 2015;15:163.

HOLT EW, THEALL KP, RABITO FA. Individual, housing, and neighborhood correlates of asthma among young urban children. **J Urban Health**. 2012;90(1).

HOMISH, G. G.; EDWARDS, E. P.; EIDEN, R. D.; LEONARD, K. E. Analyzing family data: A GEE approach for substance use researchers. **Addictive Behaviors**, v. 35, n. 6, p. 558–563, 2010.

HOOGLAND, J. J.; BOOMSMA, A. Robustness Studies in Covariance Structure Modeling: An Overview and a Meta-Analysis. **Sociological Methods Research**, v. 26, p. 329, 1998.

HORAK, E.; GRÄSSL, G.; SKLADAL, D.; ULMER, H. Lung function and symptom perception in children with asthma and their parents. **Pediatric Pulmonology**, v. 35, n. 1, p. 23–28, 2003.

HOSE, A. J. *et al.* Latent class analysis reveals clinically relevant atopy phenotypes in 2 birth cohorts. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 6, p. 1935–1945.e12, 2017.

HOWARD, R.; RATTRAY, M.; PROSPERI, M.; CUSTOVIC, A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 15, n. 7, 2015.

HOX, J. **Multilevel Analysis Techniques and Applications**. [s.l.] Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 2002.

HUQUE, M. H.; CARLIN, J. B.; SIMPSON, J. A.; LEE, K. J. A comparison of multiple imputation methods for missing data in longitudinal studies. **BMC Medical Research**

Methodology, v. 18, n. 1, p. 168, 2018.

IBRAHIM, J. G.; CHEN, M. H.; LIPSITZ, S. R.; HERRING, A. H. Missing-data methods for generalized linear models: A comparative review. **Journal of the American Statistical Association**, v. 100, n. 469, p. 332–346, 2005.

JANG, A. S. *et al.* Impact of atopy on asthma and allergic rhinitis in the cohort for reality and evolution of adult asthma in korea. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 5, n. 3, p. 143–149, 2013.

JERRETT, M. *et al.* Traffic-related air pollution and asthma onset in children: A prospective cohort study with individual exposure measurement. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 10, p. 1433–1438, 2008.

JIN, Y.; NIE, B.; XIAO, Y. Theoretical model and application of multilevel modeling in the research of social system. **Kybernetes**, v. 37, n. 9–10, p. 1401–1408, 2008.

JOHANSSON, Å. M.; KARLSSON, M. O. Comparison of Methods for Handling Missing Covariate Data. **The AAPS Journal**, v. 15, n. 4, p. 1232–1241, 2013.

JUHN, Y. J.; QIN, R.; URM, S.; KATUSIC, S.; VARGAS-CHANES, D. The influence of neighborhood environment on the incidence of childhood asthma: A propensity score approach. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 4, p. 838–843, 2010.

KAPLAN, D. An Overview of Markov Chain Methods for the Study of Stage-Sequential Developmental Processes. **Developmental Psychology**, v. 44, n. 2, p. 457–467, 2008.

KARAHALIOS, A.; BAGLIETTO, L.; LEE, K. J.; ENGLISH, D. R.; CARLIN, J. B.; SIMPSON, J. A. The impact of missing data on analyses of a time-dependent exposure in a longitudinal cohort: A simulation study. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2013.

KIM, K.-N.; KIM, J. H.; KWON, H.-J.; KIM, B.-J.; HONG, S.-J.; LEE, S.-Y.; HONG, Y.-C.; BAE, S. Bisphenol A Exposure and Asthma Development in School-Age Children: A Longitudinal Study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e111383, 2014.

KITTELSON, A. J.; STEVENS-LAPSLEY, J. E.; SCHMIEGE, S. J. Determination of Pain Phenotypes in Knee Osteoarthritis: A Latent Class Analysis Using Data from the Osteoarthritis Initiative. **Arthritis Care and Research**, v. 68, n. 5, p. 612–620, 2016.

KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M. L. **Survival analysis: Techniques for censored and truncated data**. [s.l.: s.n.].

KLINE, R. B. **Principles and Practice of Structural Equation Modeling**. [s.l.] New York: the Guilford Press, 2005.

KLINNERT, M. D.; NELSON, H. S.; PRICE, M. R.; ADINOFF, A. D.; LEUNG, D. Y. M.; MRAZEK, D. A. Onset and Persistence of Childhood Asthma: Predictors From Infancy. **Pediatrics**, v. 108, n. 4, p. e69–e69, 2001.

KOZYRSKYJ, A. L.; MAI, X.-M.; MCGRATH, P.; HAYGLASS, K. T.; BECKER, A. B.; MACNEIL, B. Continued Exposure to Maternal Distress in Early Life Is Associated with an

Increased Risk of Childhood Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 177, n. 2, p. 142–147, 2008.

KUH, D.; BEN-SHLOMO, Y.; LYNCH, J.; HALLQVIST, J.; POWER, C. Life course epidemiology. **Journal of epidemiology and community health**, v. 57, n. 10, p. 778–783, 2003.

KWOK, O.-M.; UNDERHILL, A. T.; BERRY, J. W.; LUO, W.; ELLIOTT, T. R.; YOON, M. Analyzing Longitudinal Data with Multilevel Models: An Example with Individuals Living with Lower Extremity Intra-articular Fractures. **Rehabilitation psychology**, v. 53, n. 3, p. 370–386, ago. 2008.

LAM, P. logit.gee: Generalized Estimating Equation for Logistic Regression. **Zelig: Everyone's Statistical Software**, p. 1–10, 2007.

LAMA, M.; CHATTERJEE, M.; CHAUDHURI, T. K. Total serum immunoglobulin e in children with asthma. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 28, n. 2, p. 197–200, 2013.

LANDAU, S.; HARRIS, V.; BURN, D. J.; HINDLE, J. V.; HURT, C. S.; SAMUEL, M.; WILSON, K. C.; BROWN, R. G. Anxiety and anxious-depression in Parkinson's disease over a 4-year period: a latent transition analysis. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 03, p. 657–667, 2015.

LANZA, S. T.; COLLINS, L. M. A New SAS Procedure for Latent Transition Analysis: Transitions in Dating and Sexual Risk Behavior. **Dev Psychol**, v. 44, n. 2, p. 446–456, 2008.

LANZA, S. T.; COLLINS, L. M.; LEMMON, D. R.; SCHAFER, J. L. PROC LCA: A SAS Procedure for Latent Class Analysis. **Struct Equ Modeling**, v. 14, n. 4, p. 671–694., 2007.

LANZA, S. T.; PATRICK, M. E.; MAGGS, J. L. Latent transition analysis: Benefits of a latent variable approach to modeling transitions in substance use. **Journal of Drug Issues**, v. 40, n. 1, p. 93–120, 2010.

LANZA, S. T.; RHOADES, B. L. Analysis in Prevention and Treatment. v. 14, n. 2, p. 157–168, 2013.

LARSEN, F. B.; PEDERSEN, M. H.; FRIIS, K.; GLUÈMER, C.; LASGAARD, M. A Latent class analysis of multimorbidity and the relationship to socio-demographic factors and health-related quality of life. A national population-based study of 162,283 Danish Adults. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, p. 1–17, 2017.

LAWSON, J. A.; JANSSEN, I.; BRUNER, M. W.; HOSSAIN, A.; PICKETT, W. Asthma incidence and risk factors in a national longitudinal sample of adolescent Canadians: A prospective cohort study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 14, n. 1, 2014.

LEONE, N., COURBON, D., BERR, C., BARBERGER-GATEAU, P., TZOURIO, C., ALPÉROVITCH, A. AND ZUREIK, M. (2012), Abdominal Obesity and Late-Onset Asthma: Cross-Sectional and Longitudinal Results: The 3C Study. *Obesity*, 20: 628-635.

LEWIS, K. M. *et al.* Mother's education and offspring asthma risk in 10 European cohort

studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 32, n. 9, p. 797–805, 2017.

LIANG, K.-Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika**, v. 73, p. pp13-22, 1986.

LIESHOUT, V.; J, R. Psychological Factors in Asthma. **British medical journal**, v. 1, n. 1, p. 406–407, 2008.

LIM, R. H.; KOBZIK, L.; DAHL, M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 5, n. 4, 2010.

LIND, N.; NORDIN, M.; PALMQUIST, E.; CLAESON, A. S.; MILLQVIST, E.; NORDIN, S. Coping and social support in asthma and allergy: The Västerbotten Environmental Health Study. **Journal of Asthma**, v. 52, n. 6, p. 622–629, 2015.

LINDGREN A, STROH E, BJÖRK J, JAKOBSSON K. Asthma incidence in children growing up close to traffic: a registry-based birth cohort. *Environ Health*. 2013.

LIPSITZ, S.; LAIRD, N.; HARRINGTON, D. Generalized Estimation Equations for Correlated Binary Data: Using the Odds Ratio as a Measure of Association in Unbalanced Mixed Models with Nested Random Effects. **Biometrika**, v. 78, p. 153–160, 1991.

LITONJUA, A. A.; CAREY, V. J.; BURGE, H. A.; WEISS, S. T.; R., G. D. Parental History and the Risk for Childhood Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, n. 1, p. 176–181, 1998.

LITTLE. Little (1988).pdf. **Journal of the American Statistical Association**, 1988.

LITTLE, R. J. A.; RUBIN, D. B. **Statistical Analysis with Missing Data**, 2002.

LIY, S.; DIXON, J.; GUANG, Q.; TIAN, Y.; MCCORKLE, R. Using Generalized Estimating Equations to Analyze Longitudinal Data in Nursing Research Shan Liu The Nethersole School of Nursing of The Chinese University of Hong Kong Jane Dixon Yale University School of Nursing Guang Qiu Nanfang Hospital Division of Ne. **Journal of Advanced Nursing**, v. 31, n. 7, p. 948–964, 2009.

LLOYD, J. E.; OBRADOVIĆ, J.; CARPIANO, R. M.; MOTTI-STEFANIDI, F. Multiple Imputation of Missing Multilevel , Longitudinal Data : A Case When Practical Considerations Trump Best Practices. **Journal of Modern Applied Statistical Methods**, v. 12, n. 1, 2013.

LOCKEY, R. F. Asthma Phenotypes: An Approach to the Diagnosis and Treatment of Asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, n. 6, p. 682–685, 2014.

LODGE, C. J. *et al.* Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, n. 11, p. 1351–1358, 2014.

LUKE, D. **Multilevel Modeling. Series: Quantitative Applications in the Social Sciences 143**. 2004.

LYNCH, J.; SMITH, G. D. A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology. **Annu.**

Rev. Public Health, v. 26, p. 1–35, 2005.

MAGNUS MC, STIGUM H, HÅBERG SE, NAFSTAD P, LONDON SJ, NYSTAD W. Peak weight and height velocity to age 36 months and asthma development: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116362.

MÄKIKYRÖ, E. M. S.; JAAKKOLA, M. S.; JAAKKOLA, J. J. K. Subtypes of asthma based on asthma control and severity : a latent class analysis. **Respiratory Research**, 2017.

MANDHANE, P. J.; GREENE, J. M.; COWAN, J. O.; TAYLOR, D. R.; SEARS, M. R. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 172, n. 1, p. 45–54, 2005.

MANGRIO, E.; HANSEN, K.; LINDSTROM, M.; KOHLER, M.; ROSVALL, M. Maternal educational level, parental preventive behavior, risk behavior, social support and medical care consumption in 8-month-old children in Malmo, Sweden. **BMC Public Health**, v. 11, p. 891, 2011.

MARTINEZ, F.; AL, W.; LM, T.; CJ, H.; M, H.; WJ., M. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. **N Engl J Med**, v. 332, n. 3, p. 133–8, 1995.

MATOS, S. M. A.; JESUS, S. R.; SALDIVA, S. R. D. M.; PRADO, M. S.; D'INNOCENZO, S.; ASSIS, A. M. O.; RODRIGUES, L. C.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; CRUZ, Á. A.; SIMÕES, S. D. M.; BARRETO, M. L. Overweight, asthma symptoms, atopy and pulmonary function in children of 4-12 years of age: Findings from the SCAALA cohort in Salvador, Bahia, Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 7, p. 1270–1278, 2011.

MATOS, S. M. A.; JESUS, S.; SALDIVA, S. D. M.; PRADO, M.; D'INNOCENZO, S.; ASSIS, A.; RODRIGUES, L.; BARRETO, M. Velocidade de ganho de peso nos primeiros anos de vida e excesso de peso entre 5-11 anos de idade , Salvador , Bahia , Brasil Weight gain rate in early childhood and overweight in children 5-11 years old in Salvador , Bahia State , Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 27, n. 4, p. 714–722, 2011.

MATTA, T. H.; FLOURNOY, J. C.; BYRNE, M. L. Developmental Cognitive Neuroscience Making an unknown unknown a known unknown : Missing data in longitudinal neuroimaging studies. **Developmental Cognitive Neuroscience**, n. March, p. 0–1, 2017.

MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized Linear Models**, 1989.

MCFARQUHAR, M.; MCKIE, S.; EMSLEY, R.; SUCKLING, J.; ELLIOTT, R.; WILLIAMS, S. Multivariate and repeated measures (MRM): A new toolbox for dependent and multimodal group-level neuroimaging data. **NeuroImage**, v. 132, p. 373–389, 2016.

MCPHERSON, S.; BARBOSA-LEIKER, C.; BURNS, G. L.; HOWELL, D.; ROLL, J. Missing data in substance abuse treatment research: Current methods and modern approaches. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 20, n. 3, p. 243–250, 2012.

MININI, P.; CHAVANCE, M. Sensitivity analysis of longitudinal binary data with non-monotone missing values. **Biostatistics**, v. 5, n. 4, p. 531–544, 2004.

MISHRA, G. D.; DOBSON, A. J. Multiple imputayion for body mass index: Lessons from the Australian Longitudinal Study on Womens Health. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 19, p. 3077–

3087, 2004.

MOLENBERGHS, G.; VERBEKE, G. **Model for Discrete Longitudinal Data**. [s.l: s.n.].

MOLENBERGS, G.; KENWARD, M. G. **Missing Data In Clinical Studies**. [s.l: s.n.].

MONCAYO, A. L.; VACA, M.; OVIEDO, G.; ERAZO, S.; QUINZO, I.; FIACCONE, R. L.; CHICO, M. E.; BARRETO, M. L.; COOPER, P. J. Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador. **Thorax**, v. 65, n. 5, p. 409–416, 2010.

MOONEY, S. J.; JOSHI, S.; CERDÁ, M.; KENNEDY, G. J.; BEARD, J. R.; RUNDLE, A. G. Longitudinal Patterns of Physical Activity Among Older Adults: A Latent Transition Analysis. **American Journal of Epidemiology**, 187(7), 1549–1558. doi:1, v. 187, n. 7, p. 1549–1558, 2018.

MOONS, K. G. M.; DONDERS, R. A. R. T.; STIJNEN, T.; HARRELL, F. E. Using the outcome for imputation of missing predictor values was preferred. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 59, n. 10, p. 1092–1101, 2006.

MOORE, W. *et al.* Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 181, n. 4, p. 315–23, 2010.

NAKAI, M.; CHEN, D.; NISHIMURA, K.; MIYAMOTO, Y. Comparative Study of Four Methods in Missing Value Imputations under Missing Completely at Random Mechanism. v. 2014, n. February, p. 27–37, 2014.

NETO, H. J. C. *et al.* Asthma and rhinitis in South America: How different they are from other parts of the world. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 4, n. 2, p. 62–67, 2012.

NEVALAINEN, J.; KENWARD, M. G.; VIRTANEN, S. M. Missing values in longitudinal dietary data: A multiple imputation approach based on a fully conditional specification. **Statistics in medicine**, v. 28, p. 3657–3669, 2009.

NOORAE, N.; MOLENBERGHS, G.; ORMEL, J.; HEUVEL, E. R. VAN DEN. Strategies for handling missing data in longitudinal studies with questionnaires. **Journal of Statistical Computation and Simulation**, v. 88, n. 17, p. 3415–3436, 2018.

NUNES, C.; PEREIRA, A. M.; MORAIS-ALMEIDA, M. Asthma costs and social impact. **Asthma Research and Practice**, v. 3, n. 1, p. 1–11, 2017.

NUNES, L. N.; KLÜCK, M. M.; FACHEL, J. M. G. Uso da imputação múltipla de dados faltantes : uma simulação utilizando dados epidemiológicos Multiple imputations for missing data : a simulation with epidemiological data. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 2, p. 268–278, 2009.

NUNEZ-ANTON, V.; WOODWORTH, G. G. Analysis of Longitudinal Data with Unequally Spaced Observations and Time- Dependent Correlated Errors. v. 50, n. 2, p. 445, 1994.

ODDY, W. H.; HOLT, P. G.; SLY, P. D.; READ, A W.; LANDAU, L. I.; STANLEY, F. J.; KENDALL, G. E.; BURTON, P. R. Association between breast feeding and asthma in 6 year

old children: findings of a prospective birth cohort study. **Bmj**, v. 319, n. 7213, p. 815–9, 1999.

OKSEL, C.; GRANELL, R.; MAHMOUD, O.; CUSTOVIC, A.; HENDERSON, A. J. Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2018.

OLAND, A. A.; BOOSTER, G. D.; BENDER, B. G. Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children. **World Allergy Organization Journal**, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2017.

OREN, E.; GERALD, L.; STERN, D. A.; MARTINEZ, F. D.; WRIGHT, A. L. Self-Reported Stressful Life Events During Adolescence and Subsequent Asthma: A Longitudinal Study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 2, p. 427–434.e2, 2017.

OREN, E.; ROTHERS, J.; STERN, D.; MORGAN, W.; HALONEN, M.; WRIGHT, A. L. Cough During Infancy and Subsequent Childhood Asthma Eyal. **Clin Exp Allergy**, v. 45, n. 9, p. 1439–1446, 2015.

PAHWA, P.; SENTHILSELVAN, A.; MCDUFFIE, H. H.; DOSMAN, J. A. Predictors of onset of wheezing in grain elevator workers. **Canadian Respiratory Journal**, v. 5, n. 3, p. 200–205, 1998.

PAN, W. Akaike ' s Information Criterion in Generalized Estimating Equations. **Biometrics**, v. 57, n. 1, p. 120–125, 2001.

PAN, Y.; LIU, H.; LAU, P.; LUO, F. A latent transition analysis of bullying and victimization in Chinese primary school students. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8, p. 1–14, 2017.

PANDEYA, N.; PURDIE, D. M.; GREEN, A.; WILLIAMS, G. Repeated Occurrence of Basal Cell Carcinoma of the Skin and Multifailure Survival Analysis: Follow-up Data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. **American Journal of Epidemiology**, v. 161, n. 8, p. 748–754, 15 abr. 2005.

PANICO, L.; STUART, B.; BARTLEY, M.; KELLY, Y. Asthma trajectories in early childhood: Identifying modifiable factors. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, 2014.

PEARCE, N.; AÏT-KHALED, N.; BEASLEY, R.; MALLOL, J.; KEIL, U.; MITCHELL, E.; ROBERTSON, C.; GROUP, I. P. T. S. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **European Respiratory Journal**, v. 62, p. 758–766, 2007.

PEDERSEN, A. B.; MIKKELSEN, E. M.; CRONIN-FENTON, D.; KRISTENSEN, N. R.; PEDERSEN, L.; PETERSEN, I. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. **Clinical Epidemiology**, v. 9, p. 157–166, 2017.

PEMBREY, L. *et al.* Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. **ERJ Open Research**, v. 4, n. 3, p. 00013-2018, 2018.

PEPE, M. S.; JANES, H. Insights into latent class analysis. **Technical report**, n. January 2005, p. 236, 2005. PEPE, M. S.; JANES, H. Insights into latent class analysis of diagnostic test

performance. **Biostatistics**, v. 8, n. 2, p. 474–484, 2007.

PINEDA, N. I. S.; SANTOS, MATILDE P, P. R. DOS; ALVES CARDOSO, M. R.; OLÍMPIO DA ROCHA, G.; ALVES FERREIRA AMORÍN, L. D.; MIRANDA ESQUIVEL, R. DE; SILVA DE CARVALHO, F.; LIMA BARRETO, M. Formaldehído en viviendas urbanas en Salvador, Bahía-Brasil. **Revista Internacional de Contaminacion Ambiental**, v. 33, n. 2, p. 83–197, 2017.

PINTO, L. A.; STEIN, R. T.; KABESCH, M. Impact of genetics in childhood asthma. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, p. 68–75, 2008.

PLATTS-MILLS, T. A. E. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 8 II, 2001.

POLE, J. D.; MUSTARD, C. A.; TO, T.; BEYENE, J.; ALLEN, A. C. Antenatal steroid therapy for fetal lung maturation and the subsequent risk of childhood asthma: a longitudinal analysis. **Journal of pregnancy**, v. 2010, p. 789748, 2010.

POLINSKI KJ, LIU J, BOGHOSSIAN NS, MCLAIN AC. Maternal Obesity, Gestational Weight Gain, and Asthma in Offspring. *Prev Chronic Dis*. 2017;14:E109.

PONTE, E.; ABREU FRANCO, R.; SOUZA-MACHADO, A.; SOUZA-MACHADO, C.; AUGUSTO CRUZ, Á. Artigo Original Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde* Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 1, p. 15–19, 2007.

PRADY, S. L.; PICKETT, K. E.; CROUDACE, T.; MASON, D.; PETHERICK, E. S.; MCEACHAN, R. R. C.; GILBODY, S.; WRIGHT, J. Maternal psychological distress in primary care and association with child behavioural outcomes at age three. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 25, n. 6, p. 601–613, 2016.

PREISSER, J. S.; LOHMAN, K. K.; RATHOUZ, P. J. Performance of weighted estimating equations for longitudinal binary data with drop-outs missing at random. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 20, p. 3035–3054, 2002.

RAUNDENBUSH, S. W.; BRYK, A. S. **Hierarchical Linear Models - Applications and Data Analysis Methods**. [s.l.] SAGE Publications Inc, 2002.

REDDEL, H. K. *et al*. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. **European Respiratory Journal**, v. 46, n. 3, p. 622–639, 2015.

RIBEIRO-SILVA, R. DE C.; BARRETO, M. L.; RAMOS, D.; CRUZ, A. A.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; MALTA, D. C. Tendência da asma na adolescência no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) 2012 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. suppl 1, 2018.

ROBERTS, M. B.; SULLIVAN, M. C.; WINCHESTER, S. B. Examining solutions to missing data in longitudinal nursing research. **Journal for Specialists in Pediatric Nursing**, v. 22, n. 2, p. 1–12, 2017.

ROBERTS, T. J.; WARD, S. E. Using Latent Transition Analysis in Nursing Research to

Explore Change Over Time. **Nurs Res.**, v. 60, n. 1, p. 73–79, 2011.

ROBINS, J. M.; WANG, N. Inference for imputation estimators. 1999.

ROBINSON, D.; HUMBERT, M.; BUHL, R.; CRUZ, A. A.; INOUE, H.; KOROM, S.; HANANIA, N. A.; NAIR, P. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 47, n. 2, p. 161–175, 2017.

RUBIN, D. B. Inference and missing data. **Biometrika**, v. 63, n. 3, p. 581–592, 1976.

RUBIN, D. B. Multiple Imputation After 18+ Years. **Journal of the American Statistical Association**, v. 91, n. 434, p. 473–489, 1996.

RUBIN, L. H.; WITKIEWITZ, K.; ANDRE, J. S.; REILLY, S. Methods for Handling Missing Data in the Behavioral Neurosciences: Don't Throw the Baby Rat out with the Bath Water. **Journal of undergraduate neuroscience education : JUNE : a publication of FUN, Faculty for Undergraduate Neuroscience**, v. 5, n. 2, p. A71-7, 2007.

SAGOE, D.; PALLESEN, S.; HANSS, D.; LEINO, T.; MOLDE, H.; MENTZONI, R. A.; TORSHEIM, T. The relationships between mental health symptoms and gambling behavior in the transition from adolescence to emerging adulthood. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n. MAR, p. 1–11, 2017.

SANTOS, L. M.; SANTOS, D. N. DOS; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Maternal mental health and social support: Effect on childhood atopic and non-atopic asthma symptoms. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 11, p. 1011–1016, 2012.

SAVENIJE, O. E. *et al.* Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 6, p. 1505–1512.e14, 2011.

SCHAFFER, J. L. **Analysis of Incomplete Multivariate Data**. [s.l.] Chapman & Hall/CRC, 1997.

SCHAFFER, J. L.; GRAHAM, J. W. Missing Data : Our View of the State of the Art. v. 7, n. 2, p. 147–177, 2002.

SCHMITT, P.; MANDEL, J.; GUEDJ, M. A Comparison of Six Methods for Missing Data Imputation. **J Biomet Biostat**, v. 6, n. 1, p. 1–6, 2015.

SCHROEDER, A. *et al.* Food allergy is associated with an increased risk of asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 2, p. 261–270, 2009.

SCHULTZ, A.; DEVADASON, S. G.; SAVENIJE, O. E. M.; SLY, P. D.; SOUËF, P. N. LE; BRAND, P. L. P. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 99, n. 1, p. 56–60, 2010.

SCORZA, P.; MASYN, K. E.; SALOMON, J. A.; BETANCOURT, T. S. A Latent Transition Analysis for the Assessment of Structured Diagnostic Interviews. **Psychol Assess.**, v. 27, n. 3,

p. 975–984, 2015.

SEARS, M. R. Descriptive epidemiology of asthma. **Lancet**, v. 350, p. SIII, 1997.

SEARS, M. R. Predicting asthma outcomes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 4, p. 829–836, 2015.

SEARS, M. R.; GREENE, J. M.; WILLAN, A. R.; WIECEK, E. M.; TAYLOR, D. R.; FLANNERY, E. M.; COWAN, J. O.; HERBISON, G. P.; SILVA, P. A.; POULTON, R. A. Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 15, p. 1414–1422, 9 out. 2003.

SHANKARDASS, K.; JERRETT, M.; MILAM, J.; RICHARDSON, J.; BERHANE, K.; MCCONNELL, R. Social environment and asthma: associations with crime and No Child Left Behind programmes. **Journal of epidemiology and community health**, v. 65, n. 10, p. 859–865, out. 2011.

SHULTS, J.; SU, W.; TU, X.; KIM, H.; AMSTERDAM, J.; HILBE, J. M.; TEN-HAVE, T. A comparison of several approaches for choosing between working correlation structures in generalized estimating equation analysis of longitudinal binary data. **Statistics in medicine**, v. 28, p. 2338–2355, 2009.

SILVA, M. B.; AMOR, A. L. M.; SANTOS, L. N.; GALVÃO, A. A.; OVIEDO V, A. Y.; SILVA, E. S.; BARBOSA, C. G.; COOPER, P. J.; FIGUEIREDO, C. A.; RIBEIRO, R. DE C.; ALCÂNTARA-NEVES, N. M. Data on prevalence and risk factors associated with *Toxocara* spp infection, atopy and asthma development in Northeast Brazilian school children. **Data in Brief**, v. 9, p. 425–428, 2016.

SIMÕES, S. M.; CUNHA, S. S.; CRUZ, Á. A.; DIAS, K. C.; ALCÂNTARA-NEVES, N. M.; AMORIM, L. D.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. A community study of factors related to poorly controlled asthma among Brazilian Urban children. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. 3–8, 2012a.

SIN, D. D.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and the lung: 4 · Obesity and asthma. **Thorax**, v. 63, n. 11, p. 1018 LP-1023, 1 nov. 2008.

SINGER, J. D.; WILLETT, J. B. **Oxford Scholarship Online Applied Longitudinal Data Analysis : Modeling Change and Event Occurrence**. [s.l: s.n.].

SINHARAY, S.; STERN, H. S.; RUSSELL, D. The use of multiple imputation for the analysis of missing data. **Psychological Methods**, v. 6, n. 4, p. 317–329, 2001.

SKRONDAL, A.; RABE-HESKETH, S. Some applications of generalized linear latent and mixed models in epidemiology: Repeated measures, measurement error and multilevel modeling. **Norsk Epidemiologi**, v. 13, n. 2, p. 265–278, 2003.

SONNENSCHNEIN-VAN DER VOORT AM, HOWE LD, GRANELL R, ET AL. Influence of childhood growth on asthma and lung function in adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(6):1435–43.e7.

SOTO-RAMÍREZ, N.; ZIYAB, A. H.; KARMAUS, W.; ZHANG, H.; KURUKULAARATCHY, R.; EWART, S.; ARSHAD, S. Epidemiologic Methods of Assessing

Asthma and Wheezing Episodes in Longitudinal Studies: Measures of Change and Stability. **Journal of Epidemiology**, v. 23, n. 6, p. 399–410, 2013.

SOTO-RAMÍREZ, N.; ZIYAB, A. H.; KARMAUS, W.; ZHANG, H.; KURUKULAARATCHY, R.; EWART, S.; ARSHAD, S.; BELGRAVE, D. C. M.; CUSTOVIC, A.; SIMPSON, A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 9, n. 10, p. 921–936, 2013.

SPENCER, N. Maternal education, lone parenthood, material hardship, maternal smoking, and longstanding respiratory problems in childhood: Testing a hierarchical conceptual framework. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 59, n. 10, p. 842–846, 2005.

SPRATT, M.; CARPENTER, J.; STERNE, J. A. C.; CARLIN, J. B.; HERON, J.; HENDERSON, J.; TILLING, K. Strategies for multiple imputation in longitudinal studies. **American Journal of Epidemiology**, v. 172, n. 4, p. 478–487, 2010.

SPYCHER, B. D.; SILVERMAN, M.; BROOKE, A. M.; MINDER, C. E.; KUEHNI, C. E. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. **European Respiratory Journal**, v. 31, n. 5, p. 974 LP-981, 1 maio 2008.

STEIN, R. T.; MARTINEZ, F. D. Asthma phenotypes in childhood: Lessons from an epidemiological approach. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 5, n. 2, p. 155–161, 2004.

STERNE, J. A. C.; WHITE, I. R.; CARLIN, J. B.; SPRATT, M.; ROYSTON, P.; KENWARD, M. G.; WOOD, A. M.; CARPENTER, J. R. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: Potential and pitfalls. **BMJ (Online)**, v. 339, n. 7713, p. 157–160, 2009.

STERNTHAL, M. J.; JUN, H.-J.; EARLS, F.; WRIGHT, R. J. Community violence and urban childhood asthma: a multilevel analysis. **The European respiratory journal**, v. 36, n. 6, p. 1400–1409, dez. 2010.

STRACHAN, D. P.; COOK, D. G. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. **Thorax**, v. 52, n. 10, p. 905–914, 1997.

STRINA, A.; BARRETO, M. L.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C. Risk factors for non-atopic asthma/wheeze in children and adolescents: A systematic review. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2014.

SUBBARAO, P.; MANDHANE, P. J.; SEARS, M. R. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. **Canadian Medical Association Journal**, v. 181, n. 9, p. E181–E190, 2009.

SUBRAMANIAN, S. V.; JUN, H. J.; KAWACHI, I.; WRIGHT, R. J. Contribution of race/ethnicity and country of origin to variations in lifetime reported asthma: Evidence for a nativity advantage. **American Journal of Public Health**, v. 99, n. 4, p. 690–697, 2009.

SUTHERLAND, E. R. Linking obesity and asthma. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1311, n. 1, p. 31–41, 2014.

TERUYA, C.; HSER, Y.-I. **Turning Points in the Life Course: Current Findings and Future**

Directions in Drug Use Research. [s.l: s.n.]. v. 3

TÉTREAULT, L.-F.; DOUCET, M.; GAMACHE, P.; FOURNIER, M.; BRAND, A.; KOSATSKY, T.; SMARGIASSI, A. Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Québec. **Environmental Health Perspectives**, v. 124, n. 8, p. 1276–1282, 2016.

TO, T.; GERSHON, A.; WANG, C.; DELL, S.; CICUTTO, L. Persistence and Remission in Childhood Asthma. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 161, n. 12, p. 1197, 2007.

TODD, N. R.; HOUSTON, J. D. Examining Patterns of Political, Social Service, and Collaborative Involvement of Religious Congregations: A Latent Class and Transition Analysis. **American Journal of Community Psychology**, v. 51, n. 3–4, p. 422–438, 2013.

TORÉN, K.; EKERLJUNG, L.; KIM, J.-L.; HILLSTRÖM, J.; WENNERGREN, G.; RÖNMARK, E.; LÖTVALL, J.; LUNDBÄCK, B. Adult-onset asthma in west Sweden – Incidence, sex differences and impact of occupational exposures. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 11, p. 1622–1628, 2011.

TRINDADE, D. D. B.; OSPINA, R.; AMORIM, L. D. Choosing the right strategy to model longitudinal count data in epidemiology: An application with CD4 cell counts. **Epidemiology Biostatistics and Public Health**, v. 12, n. 4, p. 1–11, 2015.

TSE, S. M.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; COULL, B. A.; LITONJUA, A. A.; OKEN, E.; GOLD, D. R. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. **J Allergy Clin Immunol**, v. 25, n. 3, p. 289–313, 2016.

TSENG, C.; ELASHOFF, R.; LI, N.; LI, G. Longitudinal data analysis with non-ignorable missing data Chi-hong. v. 25, n. 1, p. 205–220, 2016.

TU, X. M.; KOWALSKI, J.; ZHANG, J.; LYNCH, K. G.; CRITS-CHRISTOPH, P. Power analyses for longitudinal trials and other clustered designs. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 18, p. 2799–2815, 2004.

TWISK, J.; VENDE, W. DE. Attrition in longitudinal studies. How to deal with missing data. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 55, p. 329–337, 2002.

TWISK, J. W. R. **Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology**. Second ed. [s.l.] Cambridge University Press, 2003.

VACEK, P. M. The Effect of Conditional Dependence on the Evaluation of Diagnostic Tests. **International Biometric Society**, v. 41, n. 4, p. 959–968, 1985.

VERBEKE, G.; MOLENBERGHS, G. **Linear Mixed Models for Longitudinal Data**. [s.l.] New York: Springer-Verlag, 2000.

WEINMAYR, G.; KELLER, F.; KLEINER, A.; PREL, J. B. DU; GARCIA-MARCOS, L.; BATLLÉS-GARRIDO, J.; GARCIA-HERNANDEZ, G.; SUAREZ-VARELA, M. M.; STRACHAN, D. P.; NAGEL, G. Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the

ISAAC phase II Spain study. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 43, n. 2, p. 223–232, 2013.

WELCH, C. A.; PETERSEN, I.; BARTLETT, J. W.; WHITE, I. R.; MARSTON, L.; MORRIS, R. W.; NAZARETH, I.; CARPENTER, J. Evaluation of two-fold fully conditional specification multiple imputation for longitudinal electronic health record data. n. May 2013, 2014.

WHITE, I. R.; ROYSTON, P.; WOOD, A. M. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. **Statistics in Medicine**, v. 30, n. 4, p. 377–399, 2011.

WRAITH, D.; WOLFE, R. Classifying patients by their characteristics and clinical presentations; the use of latent class analysis. **Respirology**, v. 19, n. 8, p. 1138–1148, 2014.

WULFF, J. N.; EJLSKOV, L. Multiple imputation by chained equations in praxis: Guidelines and review. **Electronic Journal of Business Research Methods**, v. 15, n. 1, p. 41–56, 2017.

XU, R.; DEMAURO, S.; FENG, R. The impact of parental history on children's risk of asthma: a study based on the National Health and Nutrition Examination Survey-III. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 51, 2015.

XUAN, W; Marks, G B; Toelle, B G; Belousova, E; Peat, J K; Berry, G; Woolcock, A J. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. **Thorax**, 57:104–109, 2002.

YOUNG, R.; JOHNSON, D. R. Handling Missing Values in Longitudinal Panel Data With Multiple Imputation. **J Marriage Fam**, v. 77, n. 1, p. 277–294, 2015.

YU, S. The Life-Course Approach to Health. **American Journal of Public Health**, v. 96, n. 5, p. 768, maio 2006.

ZACHARASIEWICZ, A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma. **ERJ Open Research**, v. 2, n. 3, p. 00042-2016, 2016.

ZHOU, C.; BAÏZ, N.; ZHANG, T.; BANERJEE, S.; ANNESI-MAESANO, I. Modifiable exposures to air pollutants related to asthma phenotypes in the first year of life in children of the EDEN mother-child cohort study. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, 2013.

ZEGER, S. L; LIANG, K.-Y. Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models. **Biometrika**, Vol. 73.1986.

ARTIGO 2**DADOS FALTANTES NA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA: IMPLICAÇÕES NA
AVALIAÇÃO DE DADOS LONGITUDINAIS*****MISSING DATA IN EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS: IMPLICATIONS IN THE
EVALUATION OF LONGITUDINAL DATA***

RESUMO

Introdução: Apesar da diversidade de pesquisas sobre asma em crianças e adolescentes em todo o mundo, ainda são poucos os estudos que avaliaram longitudinalmente os fatores de risco associados à ocorrência de asma/sintomas de asma em diversas fases da vida, principalmente na transição da infância para adolescência. Um dos problemas recorrentes para análise de dados destes estudos é a ocorrência de dados faltantes. Métodos estatísticos avançados foram desenvolvidos para lidar com a presença de desfechos medidos ao longo do tempo, bem com a presença de dados faltantes, especialmente no desfecho. Entretanto, ainda há pouco debate sobre as melhores estratégias analíticas para análise desta estrutura de dados, sobretudo para variáveis categóricas. Este artigo discute o uso da imputação múltipla como estratégia para lidar com dados ausentes em covariáveis e no desfecho provenientes de estudos longitudinais, ao mesmo tempo que analisa a trajetória longitudinal de sibilos em crianças e adolescentes, comparando técnicas de modelagem estatística apropriadas para lidar com desfechos medidos ao longo do tempo. **Métodos:** Estudo longitudinal com crianças (1445 da linha de base e 1363 da 1ª onda) e adolescentes (1206 da 2ª onda) do projeto *Social Changes, Asthma and Allergy in Latin América* (SCAALA- Salvador) é analisado. Modelagem multinível e Equações de Estimção Generalizadas (GEE) foram utilizadas para avaliação multifatorial do efeito de fatores socioeconômicos, psicossociais, nutricionais, maternos e ambientais na ocorrência de sibilos durante a infância e adolescência. Foram analisados também dados simulados para comparar a performance de diferentes estratégias de análise. **Resultados:** Modelo logístico GEE e modelo logístico multinível forneceram estimativas consistentemente na mesma direção, apresentando atopia, asma materna e transtorno mental comum materno como fatores de risco para a ocorrência de sibilos ao longo do tempo. Altos percentuais de dados faltantes, principalmente nas covariáveis, podem comprometer seriamente os resultados. Neste caso, a imputação múltipla não se apresentou como uma opção razoável para lidar com dados faltantes. **Conclusão:** Fatores de risco associados à ocorrência de sibilos entre a infância e adolescência incluem atopia, histórico de asma materno e transtornos mentais comuns maternos (TMC). Espera-se que os resultados deste estudo possam auxiliar os pesquisadores na condução de futuros estudos longitudinais com asma e outros desfechos em saúde, reforçando o cuidado na escolha de métodos apropriados para lidar com a correlação presente em dados medidos repetidamente ao longo do tempo, bem como a ausência de dados.

Palavras-chave: Dados longitudinais, Dados faltantes, Equação de Estimção Generalizadas, Modelos Multiníveis, asma, sibilos.

ABSTRACT

Introduction: Despite the diversity of studies about asthma in children and adolescents, there are few studies that longitudinally evaluated the risk factors associated with the occurrence of asthma / asthma symptoms at some stages of life, as for example, in the adolescence. One of the recurring problems for data analysis of these studies is the occurrence of missing data. Advanced statistical methods were developed to deal with the presence of outcomes measured over time, as well as the presence of missing data, especially in the outcome. However, there is still little debate about the best analytical strategy for analyzing such data structure, especially for categorical variables. This paper discusses the use of multiple imputation as an approach to deal with missing data for covariates and outcome for analysis of longitudinal data. At the same time, we analyze the longitudinal trajectory of wheezing in children and adolescents, comparing appropriate statistical modeling techniques to deal with outcomes measured over time. **Methods:** A longitudinal study with children (1445 at baseline and 1363 in the 1st wave) and adolescents (1206 in the 2nd wave) from the Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America project (SCAALA- Salvador) is evaluated. Multilevel modeling and Generalized Estimating Equations (GEE) were used for the estimation of the effects of socioeconomic, psychosocial, nutritional, maternal and environmental factors on the occurrence of wheezing during childhood and adolescence. Simulated data were also analyzed to compare the performance of different strategies for data analysis. **Results:** Logistic GEE and multilevel logistic model provided estimates in the same direction, identifying atopy, maternal asthma and maternal common mental disorder as risk factors for wheezing over time. High percentages of missing data, especially in covariates, can seriously compromise results. Multiple imputation did not present itself as a reasonable option to deal with missing data in such cases. **Conclusion:** Risk factors associated with the occurrence of wheezing between childhood and adolescence include atopy, history of maternal asthma and common maternal mental disorders. The results of this study are expected to assist researchers in conducting future longitudinal studies with asthma and other health outcomes, enhancing care in choosing appropriate methods to cope with the correlation present in data measured repeatedly over time as well as missingness.

Keywords: Longitudinal data, Missing data, Generalized estimation equation, Multilevel models, asthma, wheezing.

1. INTRODUÇÃO

Dados faltantes (*missing data*), também conhecidos como dropouts, podem ocorrer em muitos contextos em estudos epidemiológicos como, por exemplo, em relatos de pacientes em estudos de corte transversal e ainda mais frequentemente em estudos de acompanhamento longitudinal (Mishra e Dobson, 2004; Karahalios *et al.*, 2013; Matta, Flournoy e Byrne, 2017; Pedersen *et al.*, 2017). Como exemplo, pode-se citar um estudo longitudinal australiano sobre a saúde das mulheres de meia idade (em inglês, ALSWH), que foi projetado para responder questões relacionadas ao sobrepeso e risco de diabetes ao longo de quatro ondas de acompanhamento. Um total de 13.716 mulheres de 45-50 anos participaram da onda 1, e 10.905 (79,5%) da onda 4, o que corresponde a 20.5% de indivíduos com dados faltantes. Algumas perdas aconteceram devido ao falecimento de participantes (1,5%), ou por desistência de participação (4,6%), enquanto outros participantes não conseguiram ser contactados em pelo menos uma das ondas após o baseline (ondas 2, 3 ou 4) (Mishra et al, 2007). A perda de dados pode introduzir viés na análise, uma vez que os indivíduos com dados incompletos podem diferir substancialmente dos que possuem dados completos, o que pode comprometer a validade dos resultados e conclusões. Esse problema pode ser ainda maior naqueles estudos que têm como objetivo determinar preditores que contribuem para prever a ausência ou presença de determinada doença/desfecho em uma população (Nunes et al, 2009).

Rubin (1976) distinguiu três mecanismos importantes para definir os dados faltantes: o mecanismo é dito completamente aleatório (MCAR) quando a perda não está relacionada aos dados; quando a sua ausência depende apenas dos dados observados, o mecanismo é denominado aleatório (MAR) e, quando a perda depende de dados não observados, ou quando a probabilidade de haver um dado perdido está associada à própria variável, o mecanismo é definido como não aleatório (MNAR). Por definição, o mecanismo MCAR também é MAR, mas nem todos os MAR são MCAR (Rubin, 1976). Discussões na literatura sugerem que, em grande parte das pesquisas epidemiológicas e clínicas, a suposição MAR talvez seja a mais realista na prática (Collins, Schafer e Kam, 2001; Donders *et al.*, 2006). A partir dos dados observados pode-se avaliar a suposição de que os dados perdidos sejam MCAR (Little, 1988), mas ainda não estão disponíveis testes estatísticos capazes de distinguir se os dados faltantes são MAR ou MNAR sem informações adicionais. Uma estratégia simples, geralmente utilizada para avaliar se a perda de dados é condicional a alguma variável observada (MAR), é tabular as características dos indivíduos com dados perdidos e com dados completos e avaliar a distribuição destas variáveis. O mecanismo faltante MNAR geralmente é descrito em situações,

por exemplo, em que os indivíduos tendem a abandonar o estudo devido a algum agravamento na saúde relacionado ao tratamento em uso, ou quando pessoas com baixa escolaridade tendem a não informar seu grau de escolarização (Zhu, 2014).

Grande parte dos métodos multivariados de análise de dados requer que as informações para todas as variáveis sejam completas. A maioria das pesquisas geralmente lida com dados faltantes excluindo das análises os indivíduos sem dados em quaisquer variáveis, que é a opção padrão da maior parte dos softwares estatísticos (Altman e Bland, 2007). No entanto, os resultados de tais análises podem ser tendenciosos, uma vez que o efeito cumulativo dos dados faltantes em diversas variáveis pode levar à exclusão de uma proporção generosa da amostra, causando perda de precisão e poder. Por outro lado, o risco de viés vai depender do mecanismo dos dados faltantes (Sterne *et al.*, 2009).

Em estudos com dados longitudinais, cada unidade de investigação é medida na linha de base e repetidamente ao longo do tempo e um dos principais motivos para a ocorrência de dados faltantes é a perda de seguimento. Dados incompletos neste tipo de estudo são comuns uma vez que alguns indivíduos podem não estar disponíveis para serem avaliados em todos os pontos do tempo. Além disso, é possível que um indivíduo tenha informação incompleta em um momento do tempo e, em seguida, retorne ao estudo e forneça informações em tempos subsequentes, resultando em padrões de dados faltantes chamados não monótonos (Minini e Chavance, 2004). Existem também situações em que a observação em pontos sucessivos do tempo é ininterrupta desde o início do estudo, mas, antes do final programado para a coleta de dados, os indivíduos abandonam o estudo e não fornecem informações no (s) último (s) ponto (s) do tempo (Molenbergs e Kenward, 2007). Ambas as situações apresentam um desafio para a modelagem dos dados e requerem estratégias analíticas apropriadas.

Poucos métodos estavam disponíveis para analisar dados longitudinais há algumas décadas atrás. Métodos mais tradicionais, como a ANOVA (*Analysis of Variance*) e a MANOVA (*Multivariate Analysis of Variance*) para medidas repetidas não conseguem lidar com dados faltantes, de modo que se houver perda em uma das medidas repetidas para determinado indivíduo, todos os outros dados disponíveis desse indivíduo são excluídos da análise (Twisk e De Vente, 2002). Em métodos mais sofisticados para análise de dados longitudinais, como as equações de estimação generalizadas (GEE) e os modelos multiníveis, os indivíduos com dados incompletos não são excluídos das análises, sendo possível utilizá-los (Liang e Zeger, 1986; Verbeke e Molenberghs, 2000; Goldstein, Carpenter e Browne, 2014). Deste modo, a análise

de dados longitudinais não é condicional a dados completos apesar de supor mecanismos específicos para a perda de dados (MAR ou MCAR) (Twisk & de Vente, 2002). Apesar disto, quando corretamente especificado, tem-se discutido potenciais ganhos em se utilizar métodos de imputação em dados longitudinais, que incluem, por exemplo, o aumento do tamanho amostral e, conseqüente, aumento na precisão dos intervalos de confiança (Spratt *et al.*, 2010).

Há uma vasta literatura sobre métodos para lidar com dados faltantes em estudos longitudinais (Diggle *et al.*, 2002; Molenberghs e Verbeke, 2005; Daniels e Hogan, 2008; Fitzmaurice, Laird e Ware, 2008; Nooraee *et al.*, 2018). Métodos de imputação são uma alternativa que vêm sendo amplamente discutida ao longo dos anos nas mais diferentes áreas do conhecimento, especialmente na área de saúde (Diggle *et al.*, 2002; Ibrahim *et al.*, 2005; Sterne *et al.*, 2009; Nakai *et al.*, 2014). Os métodos de imputação podem ser divididos em transversais e longitudinais (Twisk & De Vente, 2002). Dentre as abordagens transversais disponíveis estão o método da série ou da substituição pelo valor médio (Graham e Hofer, 2012) o método hot-deck (Andridge e Little, 2010), e o método de regressão (Rubin *et al.*, 2007). Métodos de imputação longitudinal incluem a repetição do valor observado na última mensuração (LOCF) (Hamer e Simpson, 2009), a regressão linear longitudinal individual e a regressão linear longitudinal populacional (Twisk & de Vente, 2002). Existe ainda o método da imputação múltipla (Rubin, 1996; Sinharay, Stern e Russell, 2001; van Buuren, 2007) que serve para ambos os tipos de estudo e cuja ampla utilização, em diversas áreas do conhecimento, deve-se sobretudo à sua flexibilidade por permitir imputar dados tanto em covariáveis quanto no desfecho, além da sua crescente disponibilidade em softwares estatísticos (R, STATA, SAS, SPSS, S-PLUS, Mplus, etc). Embora haja uma variedade de métodos para imputação de dados faltantes, a maioria das estratégias foi definida inicialmente para lidar com desfechos contínuos e poucos métodos podem ser aplicados quando a variável de interesse é categórica. Dos métodos citados, apenas os métodos LOCF e o da imputação múltipla se adequam à imputação de dados categóricos provenientes de estudos longitudinais. Entretanto, o LOCF só pode ser utilizado para imputar dados faltantes em variáveis tempo-dependentes.

Complicações adicionais sobre o uso das metodologias tradicionais para lidar com dados faltantes em estudos longitudinais referem-se à definição da melhor estrutura para imputação dos dados, que pode ser dos tipos *wide/largo* (medidas repetidas constituindo colunas separadas na base de dados) ou *long/longo* (medidas repetidas em uma mesma coluna da base de dados, com múltiplas linhas para um mesmo indivíduo). Se as observações repetidas foram aninhadas dentro dos indivíduos, a literatura não recomenda que seja feita a imputação na estrutura longa

(Lloyd *et al.*, 2013). Esse problema pode ser facilmente solucionado modificando os dados para o formato *wide* para imputar as variáveis e, em seguida, retornar para o formato longo para implementar o método de análise (Young e Johnson, 2015). No entanto, existe uma limitada literatura disponível sobre imputação para dados longitudinais, particularmente para variáveis categóricas.

Determinar a abordagem analítica adequada para conjuntos de dados com observações incompletas é uma questão que demanda bastante esforço. O desempenho dos métodos pode ser influenciado por diversos fatores, como o percentual de dados faltantes, se a perda ocorre somente no desfecho ou se há também nos preditores, ou até mesmo se há preditores tempo dependentes no modelo (Twisk e De Vente, 2002; Buuren e Groothuis-Oudshoorn, 2011).

Estudos longitudinais de diversas áreas do conhecimento, especialmente na área de saúde, vêm enfrentando o desafio de lidar com os dados faltantes, e em se tratando de pesquisas sobre asma, os dados faltantes também podem comprometer os achados sobre os fatores de risco associados aos sintomas da doença. Sabe-se que apesar do acúmulo de evidências sobre a fisiopatologia da asma, pouco se sabe a respeito da sua dinâmica ao longo do tempo, principalmente na transição da infância para a adolescência. A existência de diferentes fenótipos que se alteram ao longo do tempo, além do caráter etiológico multifatorial da asma, no qual diversos fatores, desde os ambientais aos genéticos contribuem para ocorrência e curso da doença têm dificultado o entendimento desta morbidade. Desta forma, uma questão importante para este estudo também foi investigar longitudinalmente o impacto de preditores na ocorrência de asma entre a infância e a adolescência.

Este artigo tem por objetivos (1) avaliar as implicações da presença de dados faltantes na análise de dados longitudinais binários e o uso da imputação múltipla como estratégia para lidar com os dados ausentes; (2) discutir e comparar o uso da imputação em desfechos binários provenientes de estudos longitudinais considerando duas abordagens de modelagem estatística; e (3) descrever o efeito de diferentes estratégias de análise na avaliação da relação entre fatores de risco e a ocorrência de chiado/piado no peito entre a infância e adolescência. Essas abordagens são discutidas considerando-se diferentes mecanismos para perda de dados e percentuais de dados faltantes, tanto para o desfecho quanto para as variáveis predictoras. As discussões presentes neste trabalho foram motivadas pelo interesse em analisar dados longitudinais do projeto SCAALA (*Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America*), o qual foi realizado na cidade de Salvador. O objetivo do programa SCAALA foi estudar fatores

de risco para a ocorrência de asma e outras doenças alérgicas em crianças (Barreto et al, 2006). Detalhes sobre os dados a serem usados são apresentados na seção 2.1, seguidos das metodologias estatísticas de análise (seção 2.2) e o método da imputação múltipla (seção 2.3). Para que a discussão possa ser feita com diferentes mecanismos e percentuais de ausência de dados, o procedimento a ser adotado para a simulação dos dados é descrito na seção 2.4. Os resultados tanto da análise dos dados do SCAALA, quanto dos dados simulados, são apresentados na seção 3.

2. METODOLOGIA

2.1 DADOS DO SCAALA

A linha de base da coorte SCAALA-Salvador é composta por 1445 crianças de 4-11 anos em 2005 (Barreto et al, 2006). As crianças incluídas no estudo foram originalmente recrutadas de uma pesquisa longitudinal prévia, desenhada para avaliar o impacto do programa de saneamento 'Bahia Azul' na saúde de crianças vivendo em áreas pouco saneadas de Salvador, particularmente sobre a incidência de diarreia (Coorte Bahia-Azul) (Barreto *et al.*, 1997). Durante a primeira visita para a coleta de dados domiciliares do SCAALA foram obtidas informações sobre asma, alergia, condições socioeconômicas, histórico familiar de asma, uso de medicamentos, assim como foram realizados exames de sangue e parasitológicos. Detalhes sobre a linha de base do estudo e análises realizadas podem ser encontradas em (Barreto *et al.*, 2006; Cunha *et al.*, 2010). Em 2006-2007, realizou-se um segundo inquérito com 1363 participantes com o objetivo de coletar informações sobre a exposição domiciliar a formaldeído (Pineda *et al.*, 2017), além de terem sido obtidas informações sobre questões relacionadas a sintomas de asma nos últimos 12 meses, bem como informações sobre fatores psicossociais. Em 2013, quando os indivíduos tinham entre 12-19 anos, ocorreu o terceiro inquérito e uma nova avaliação psicossocial, além da obtenção de dados sobre asma, alergia, condições socioeconômicas e histórico familiar de asma. Em 2013 alguns participantes do primeiro e segundo inquéritos não foram localizados, sendo, portanto, seu número reduzido para 1206 (Feitosa, 2017).

Uma questão importante para o estudo é investigar longitudinalmente o impacto de preditores na ocorrência de sintomas de asma entre a infância e a adolescência. Para as análises deste estudo, o desfecho foi o relato de chiado/piado no peito nos últimos 12 meses, mensurado

longitudinalmente em 2005 (*baseline*), 2007 e 2013. Estas informações foram fornecidas pelo responsável do participante, cujas questões foram obtidas do questionário ISAAC, que é um questionário padronizado, validado e traduzido para o português e próprio para avaliar dados de sintomas de asma (Barreto *et al.*, 2006; Cunha *et al.*, 2010). As variáveis tempo independentes, mensuradas no *baseline*, foram: sexo (masculino/feminino), atopia (medida por imunoglobulina E, considerando ponto de corte 0,70 - IgE070 - atópico/não atópico), escolaridade materna (analfabeta a primário incompleto/ginásio incompleto a ginásio completo/2º grau completo a superior), fumo materno na gestação (sim/não), fumo materno no *baseline* (sim/não), histórico de asma materna (sim/não), transtorno comum materno (sim/não), suporte social (alto/baixo) e idade (em anos). O preditor tempo-dependente foi o indicador antropométrico escore Z de IMC por idade (*BAZ*, em inglês) (categorizado utilizando os pontos de corte sugeridos pela Organização Mundial da Saúde (OMS): Eutrófico = <-2DP e <+ 1 DP; Baixo peso = > -2 DP; Sobrepeso > + 1DP e Obesidade > + 2DP). Para as análises, a variável *BAZ* foi utilizada da forma binária, recodificando as categorias Baixo peso e Eutrófico (0) e Sobrepeso e Obesidade (1). Outros autores descrevem com detalhes os instrumentos usados para a coleta de dados e definição das variáveis do SCAALA (Barreto *et al.*, 2006; Barreto do Carmo *et al.*, 2009; Matos *et al.*, 2011; Santos *et al.*, 2012; Simões *et al.*, 2012a).

Estrutura dos dados

Em termos da estrutura longitudinal de dados, tem-se para essas análises um desfecho binário, medido por, no máximo, três vezes, e dez variáveis preditoras, sendo oito categóricas e uma contínua (idade em anos) tempo-independentes, e uma categórica (*BAZ*) tempo-dependente. A covariável *BAZ* foi medida nas mesmas três ocasiões que a variável desfecho. O número de indivíduos com dados completos para os três pontos do tempo para todas as variáveis usadas nessas análises foi 608 e quando se considera dados completos apenas para preditores tempo independentes o total da amostra é 980, o que representa, respectivamente, 42,1 % e 67,8% do total (n= 1445) de crianças do SCAALA-Salvador (Figura 1). A Tabela 1 ilustra os padrões mais frequentes de dados faltantes para algumas variáveis independentes no *baseline* e para o desfecho nos três pontos do tempo. Desta forma, se considerarmos, por

exemplo, dados completos para todas as variáveis apresentadas na Tabela 1 (primeira linha) teremos uma base de dados com 853 observações, o que corresponde a 59% do total (n=1445).

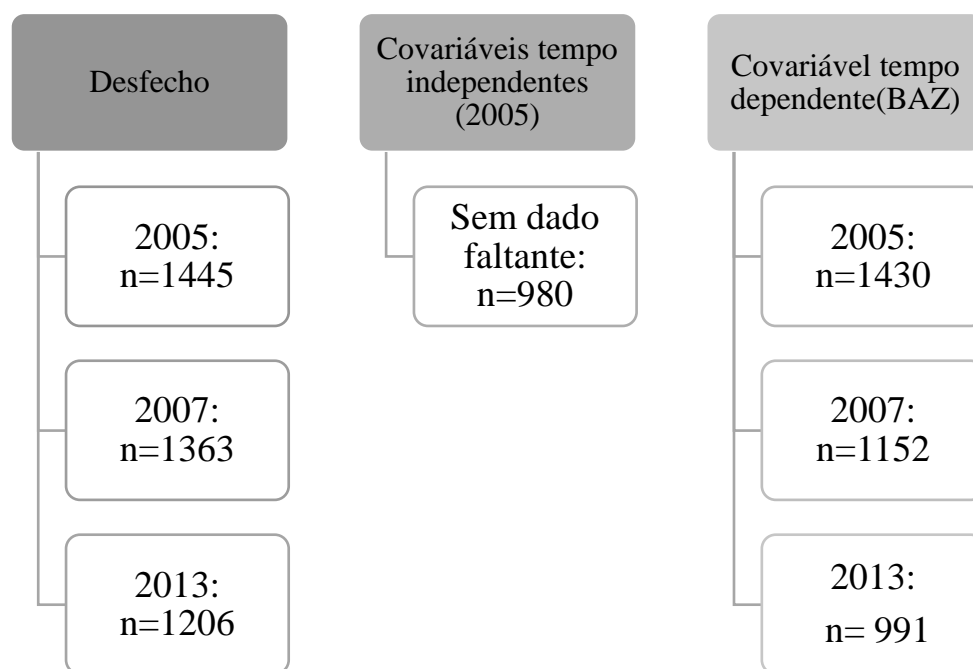


Figura 1. Disponibilidade de dados do SCAALA. 2005-2013.

Tabela 1 - Padrões mais frequentes de dados, SCAALA 2005-2013 (n=1445).

Presença (+) /ausência (-) de dados nas covariáveis no <i>baseline</i>					Presença (+) /ausência (-) de dados para Sibilos			n (%)
IgE	BAZ	Escolaridade materna	Asma materna	TMC materno	2005	2007	2013	
+	+	+	+	+	+	+	+	853 (59.0)
+	+	+	+	-	+	+	+	202 (14.0)
+	+	+	+	+	+	-	+	116 (8.0)
+	+	+	+	-	+	+	-	43 (3.0)
+	+	+	+	+	+	-	+	29 (2.0)
-	+	+	+	+	+	+	+	29 (2.0)
+	+	+	+	+	+	-	-	29 (2.0)

2.2 ESTRATÉGIAS DE ANÁLISE DE DADOS

Diferentes estratégias têm sido usadas para análise de dados longitudinais. Uma abordagem mais tradicional é usar a informação sobre a variável resposta no final do estudo como desfecho e as demais informações no baseline como preditores. Deste modo, a estrutura longitudinal dos dados não é incorporada na análise e convencionalmente modelos lineares generalizados podem ser usados, com suposição clássica de independência das observações. Estratégias que incorporam a estrutura longitudinal dos dados estendem os modelos estatísticos tradicionais, permitindo a análise de dados correlacionados. Para comparar e discutir diferentes estratégias considerando-se a estrutura longitudinal dos dados, a associação entre a ocorrência de chiado/piado nos últimos 12 meses, medida nos três pontos do tempo, e as dez variáveis preditoras (tempo independentes e BAZ tempo-dependente) foi avaliada com base nas duas abordagens clássicas para análise de dados longitudinais: equações de estimação generalizadas (GEE) e modelos multiníveis.

2.2.1 Modelagem de dados longitudinais

As equações de estimação generalizadas são um procedimento unificado para estimar os parâmetros do modelo de regressão quando se lida com dados correlacionados (Liang e Zeger, 1986). Este procedimento consiste em uma extensão dos modelos lineares generalizados (MLGs) (McCullagh, P; Nelder, 1989), onde se inclui uma estrutura de correlação, denominada matriz de correlação de trabalho ($(R_i(\alpha))$), a qual é responsável por produzir estimativas mais eficientes e não viciadas dos parâmetros. Essa matriz de correlação modela a dependência entre as observações de um mesmo indivíduo (Lam, 2007). As estruturas mais comuns são a autoregressiva, permutável, independente e a não estruturada (Trindade, Ospina e Amorim, 2015), e para estas análises, a correlação de trabalho utilizada foi a permutável, que é uma das poucas possibilidades quando existem dados faltantes. GEE é um método especialmente indicado quando o interesse é estudar o comportamento médio de uma variável resposta (categórica, contínua ou de contagem) em função de um conjunto de variáveis preditoras (Twisk, 2003), além de permitir a incorporação de preditores que variam no tempo (tempo-dependentes). É uma abordagem computacionalmente simples e amplamente disponível em vários softwares estatísticos. Tem grande potencial em estudos epidemiológicos para testar efeitos principais e interações.

Outra metodologia bastante utilizada para analisar dados longitudinais são os modelos multiníveis. Seu uso é de particular interesse para avaliar, por exemplo, o crescimento ou a

trajetória individual. Neste caso, as estimativas dos efeitos médios são condicionadas às trajetórias individuais (Kwok *et al.*, 2008; Singer e Willett, 2003). Os modelos multiníveis para dados longitudinais permitem que os coeficientes da regressão variem entre os indivíduos e são, em geral, constituídos de dois componentes: um que avalia a mudança longitudinal intra-unidades de investigação e outro a variação entre as unidades. Isto implica que esta abordagem permite não somente descrever a tendência temporal levando em conta a dependência entre medidas sucessivas, mas também estimar a variação no *baseline* e a taxa de mudança ao longo do tempo. O modelo de regressão multinível também pode ser usado para estimar o coeficiente de correlação intra classe, que mede a dependência entre as observações ao longo do tempo. Para as discussões metodológicas, que são foco deste trabalho, considerou-se modelos multiníveis com efeito aleatório apenas no intercepto, que favorecem a interpretação dos resultados, além de ser a especificação mais comumente adotada na análise de dados longitudinais.

2.3. MÉTODOS DE IMPUTAÇÃO

Nesta subsecção é descrito o método da imputação múltipla, o qual é incorporado na análise dos dados do SCAALA.

2.3.1. Imputação múltipla

A imputação múltipla (MI = *multiple imputation*, em inglês) foi proposta por Rubin (1987) como uma abordagem preditiva para lidar com dados faltantes na análise multivariada combinando técnicas estatísticas clássicas e bayesianas (Robins e Wang, 1999; Rubin, 1996). O uso da MI pode permitir a obtenção de estimativas de associações imparciais e válidas baseadas em informações a partir dos dados disponíveis (Pedersen *et al.*, 2017). Seu desenvolvimento foi motivado originalmente para situações envolvendo dados faltantes para variável resposta em estudos de corte transversal (Rubin, 1996; Schafer, 1997), mas recentemente tem também sido usada para análise com dados longitudinais (Twisk e Vente, De, 2002; Biering, Hjollund e Frydenberg, 2015; Huque *et al.*, 2018). MI é uma abordagem flexível podendo ser usada para variáveis de diferentes naturezas e bastante atrativa uma vez que podemos imputar dados tanto nas covariáveis quanto no desfecho.

A idéia básica de MI é imputar um valor faltante várias vezes e, portanto, gerar vários conjuntos de dados (M). As análises estatísticas são realizadas repetidamente em cada um dos

conjuntos de dados e as estatísticas resumo dos M conjuntos de dados (Biering, Hjollund e Frydenberg, 2015; Spratt *et al.*, 2010; Twisk, 2003), por exemplo, coeficientes de regressão, são então combinadas para constituir uma única estatística. A estimativa pontual da estatística resumo é calculada como a média das M imputações. A variância é calculada a partir de dois componentes: um componente que reflete a variância dentro das imputações (a média das variâncias das estatísticas resumo das imputações) e o outro componente que reflete a variância entre as imputações (a diferença entre a estatística resumo de cada imputação e a média das estatísticas resumo das M imputações) (Twisk & de Vente, 2002).

Alguns pressupostos e restrições ao uso da imputação múltipla são: o mecanismo de dados faltantes deve ser MAR; e o modelo de imputação deve corresponder exatamente ao modelo de análise (Sterne *et al.*, 2009). Uma das grandes vantagens da MI é a possibilidade de incorporar erros aleatórios no processo de imputação que conseguem levar em conta a incerteza introduzida pela estimação dos valores faltantes. Por outro lado, existem algumas desvantagens no uso da MI como: esforço computacional para criar as imputações múltiplas, mais tempo para executar as análises e mais espaço de armazenamento do computador para os conjuntos de dados criados com as imputações, além de ser dependente de um modelo teórico, o que é geralmente melhor definido, com base nos dados usados nas análises, para as variáveis resposta do que para as variáveis independentes (Twisk & de Vente, 2002; Sterne *et al.*, 2009).

2.3.1.1 Imputação múltipla usando equações encadeadas (*mice*)

A imputação múltipla por equações encadeadas (MICE = *Multiple Imputation by Chained Equations*, em inglês) é também conhecida como "especificação completamente condicional" ou "imputação múltipla de regressão seqüencial" (Azur *et al.*, 2011). É uma abordagem alternativa e bastante flexível para imputar dados faltantes quando se lida com variáveis, seja desfecho ou covariável, de diversas naturezas (por exemplo, dados binários). MICE opera segundo a suposição MAR e assume que a distribuição de cada variável condicional às demais pode ser modelada por meio de uma regressão logística, no caso de desfecho dicotômico, em que cada variável do modelo é regredida nas outras variáveis. Um algoritmo MCMC é usado para gerar múltiplas imputações por amostragem a partir das distribuições preditivas posteriores dos valores faltantes (Buuren, S. van e Groothuis-Oudshoorn, 2011). Com as múltiplas imputações consegue-se explicar aspectos da incerteza nas imputações (Moons *et al.*, 2006).

MICE é executada através de um processo iterativo: na primeira iteração, o modelo de imputação para a variável com menos dados faltantes é estimado usando apenas dados completos. Em seguida, a variável com a segunda menor quantidade de dados faltantes é imputada usando os dados completos e os valores imputados da última iteração. Após cada variável passar por este processo, o ciclo é repetido usando os dados da última iteração (Wulff e Ejlskov, 2017). A idéia é que, no final, a distribuição dos parâmetros que regem as imputações (por exemplo, os coeficientes de regressão) deve convergir e os resultados devem se tornar estáveis. Por ser tratar de um método iterativo, a convergência precisa ser avaliada. Os softwares podem variar um pouco na implementação do algoritmo MICE, mas em geral a estratégia é muito parecida (Azur et al, 2011).

Importante também chamar atenção que, neste método, variáveis com *missing* são usadas para imputar outras, considerando-se inicialmente o preenchimento daquelas com menor número de observações faltantes (Azur et al, 2011). Também existe uma grande discussão na literatura para identificar o número ótimo de imputações que forneça boas inferências. Alguns autores sugerem entre 5-10 imputações (Stuart et al, 2009) e outros discutem que o aumento das imputações ajuda a reduzir o erro padrão (Spratt et al, 2010), mas que deve haver um equilíbrio uma vez que o aumento das imputações acarreta em um maior gasto computacional. Para definir o melhor número de imputações pode-se recorrer a critérios como o erro de Monte Carlo. Este procedimento está facilmente disponível em softwares estatísticos, como o STATA. Não existe consenso, mas, de modo geral, aconselha-se que o erro de Monte Carlo não seja maior que 0,01 (White, Royston e Wood, 2011).

Neste trabalho optou-se por usar 25 imputações porque resultados de dois estudos (Acock, 2012; Spratt *et al.*, 2010) sugerem que 20 ou mais conjuntos de dados imputados são capazes de fornecer a eficiência relativa máxima, isto é, permite a minimização dos erros padrão.

Diversos softwares já disponibilizam implementações da imputação múltipla com equações encadeadas em suas bibliotecas: MICE (para R e S-Plus), ICE (para Stata), IVEware (para SAS), ou *aregImpute* (para R e S-Plus). A partir da versão 17 do SPSS este método também já está disponível como parte do módulo complementar para análise de dados faltantes.

2.4 SIMULAÇÃO DE DADOS ARTIFICIAIS

Para avaliar a imputação múltipla enquanto estratégia para lidar com dados faltantes binários de caráter longitudinal (desfecho medido múltiplas vezes ao longo do tempo), foram analisados diferentes conjuntos de dados. Os dados originais do SCAALA (n=1445) apresentaram 67,8% de dados faltantes, implicando em ausência de informação em pelo menos uma das variáveis em quaisquer pontos do tempo. A ausência de dados na variável preditora tempo-dependente BAZ foi de 17.58% em pelo menos um dos pontos do tempo, e variou entre 0.48% e 24.22 % para as variáveis preditoras tempo-independentes (mensuradas no *baseline* do estudo) (Tabela 2). É possível observar, dentre os 1445 indivíduos, maior quantidade de dados faltantes nas variáveis TMC materno e nas medidas de BAZ em 2007 e 2013. Ao considerar informações completas apenas para as variáveis do baseline (tempo-independentes), teríamos então um conjunto de dados com 980 indivíduos. Apenas 608 indivíduos apresentaram dados completos para todas as variáveis.

Foram realizadas análises para os seguintes conjuntos de dados do SCAALA: (a) n= 608, com dados completos; (b) n=980, com dados faltantes apenas para as covariáveis tempo-dependentes. Além disso, foram gerados conjuntos simulados de dados incompletos (com dado faltante) a partir do conjunto de dados completos do SCAALA (n=608) e considerando diferentes mecanismos (MCAR e MAR) e percentuais de dados faltantes (13%, 33% e 70%). Avaliou-se o efeito dos dados faltantes em três situações: (i) somente na variável desfecho, (ii) somente em alguns preditores, e (iii) tanto no desfecho quanto nos preditores. Fez-se também uma análise considerando dados faltantes apenas na variável TMC, por ser aquela com maior efeito no nosso desfecho, considerando quatro diferentes percentuais de dados faltantes (15%, 30%, 50% e 70%). A Tabela 1A (Anexo A) sumariza os diferentes cenários para os dados faltantes artificiais. Nas primeiras seis configurações onde considerou-se todas as covariáveis com dados completos e dados faltantes apenas no desfecho, o percentual de dados faltantes variou assim como o mecanismo de perda (MCAR=completamente aleatória dos dados ou MAR=aleatória), exceto para a medida do desfecho no *baseline* (2005) que era completa para todos os indivíduos. Para os últimos seis cenários foram simulados padrões de dados faltantes para algumas covariáveis.

Tabela 2 – Percentual de dados faltantes para todas as variáveis tempo-independentes e dependentes, SCAALA 2005-2013.

Variáveis	Todos os indivíduos do SCAALA (n=1445)		Indivíduos sem dado faltante para as variáveis tempo-independentes (n=980)	
	n	% dado faltante	n	% dado faltante
Variável resposta: Sibilos				
2005	1445	-	980	-
2007	1311	9.27	812	3.45
2013	1200	16.96	980	-
Variáveis preditoras Tempo independentes (baseline)				
Sexo	1445	-	980	-
Idade	1445	-	980	-
IgE070	1363	5.67	980	-
Escolaridade materna	1423	1.52	980	-
Fumo materno na gestação	1438	0.48	980	-
Fumo materno	1436	0.62	980	-
Asma materna	1431	0.97	980	-
TMC materno	1095	24.22	980	-
Suporte Social	1302	9.9	980	-
Tempo dependentes BAZ				
2005	1430	1.04	980	-
2007	1152	20.28	721	14.27
2013	991	31.42	714	15.1

As análises estatísticas foram realizadas para: (1) conjunto com dados faltantes artificiais e (2) conjunto com dados faltantes artificiais nos quais os dados faltantes foram substituídos usando imputação múltipla (imputando covariáveis e desfecho). A criação artificial dos dados faltantes foi realizada através dos softwares R versão 3.4.2 e STATA versão 12 e as imputações no software STATA versão 12 usando a função *mi*.

2.4.1 Avaliação do desempenho do método de imputação

Após as imputações terem sido realizadas, avaliou-se o desempenho do método da imputação múltipla sob os diferentes cenários em estudo, comparando-se as estimativas dos

modelos logístico GEE e multinível, da análise de dados completos (n=608). Os critérios de avaliação nos estudos de simulação foram: viés percentual absoluto e o Erro de Classificação (EC) (Burton *et al.*, 2006; Cheung, 2007; Johansson e Karlsson, 2013; Schmitt, Mandel e Guedj, 2015). O viés foi calculado para cada covariável do estudo e posteriormente obteve-se os valores médios (viés percentual absoluto médio).

O viés foi definido como o desvio da estimativa dos dados imputados em relação à estimativa proveniente dos dados completos, conforme equação abaixo (Cheung, 2007):

$$\text{Viés percentual absoluto} = \left| \frac{\hat{\beta}_I - \hat{\beta}_{II}}{\hat{\beta}_I} \times 100\% \right|$$

onde I = modelo com dados completos, II = modelo com dados imputados.

Por exemplo, suponha que $\hat{\beta}_I = 0,04$ e $\hat{\beta}_{II} = 0,05$. Então, o viés absoluto é 0,25 (ou 25%), o que significa que o viés da estimação associada aos dados imputados é de 25%.

A literatura sugere considerar como precisa uma estimativa do parâmetro com viés inferior a 5% (Hoogland e Boomsma, 1998). O EC avalia a preservação da estrutura interna, medindo o quão bem o conjunto de dados completo foi preservado ao considerar o conjunto de dados imputado (Schmitt *et al.*, 2015). O EC vai mensurar o percentual de imputações classificadas incorretamente. Este critério será avaliado apenas para as variáveis binárias.

3. RESULTADOS

3.1 ANÁLISE DE DADOS DO SCAALA

As estratégias de análise de dados longitudinais (GEE e modelos multiníveis) não requerem presença completa da variável resposta ao longo do tempo. Assim, para a avaliação do efeito das variáveis sociodemográficas, psicossociais, nutricionais e imunológicas na ocorrência de sibilos entre a infância e adolescência considerou-se os dados de 980 indivíduos, que têm informações para todas as covariáveis avaliadas no *baseline*, que é o único requerimento para que a análise possa ser realizada com este número de indivíduos. O coeficiente de correlação intraclasse (ICC) estimado para estes dados foi de 0.33, o qual pode ser considerado alto, implicando que a dependência entre as medidas repetidas deve ser levada em consideração nas análises estatísticas. Adicionalmente avaliou-se, através do teste MCAR de Little (Little, 1988), a hipótese de que os dados faltantes para o desfecho podem ser

assumidos como MCAR. O resultado do teste (p -valor = 0.86) apontou para a não rejeição desta suposição.

Na abordagem GEE foi considerada a estrutura de correlação permutável e na multinível o modelo apenas com intercepto aleatório. Para as análises com GEE e modelo multinível o desfecho é a ocorrência de sibilos nas três ondas de acompanhamento e as covariáveis incluem as da linha de base do estudo e BAZ variando no tempo.

Nas Tabelas 3 e 4 são apresentadas as estimativas obtidas pelo modelo logístico GEE e multinível, respectivamente, considerando a análise de caso completo ($n=608$), o conjunto de dados onde os indivíduos têm informações para todas as covariáveis avaliadas no *baseline* e *missing* na covariável tempo-dependente BAZ ($n=980$), os dados com imputação nas covariáveis usando MICE ($n=1445$) e o conjunto de dados com imputação no desfecho e nas covariáveis via MICE ($n=1445$). Apesar das estimativas obtidas pelo modelo GEE logístico e pelo modelo logístico multinível permitirem chegar às mesmas conclusões, seus coeficientes não devem ser comparados diretamente, uma vez que GEE fornece estimativas marginais e os modelos multiníveis estimativas condicionais aos efeitos aleatórios. Com base nos resultados da Tabela 3, usando dados de 608 indivíduos, verifica-se, pelas estimativas do modelo logístico GEE, um aumento de 72%, 77% e 2,03 vezes, respectivamente, na ocorrência de sibilos entre os atópicos, entre aqueles cujas mães têm histórico de asma e de transtornos mentais comuns (TMC), comparados com não atópicos, com mães sem histórico de asma e sem TMC. Observou-se também uma redução de 35% na chance de ocorrência de sibilos para aqueles cujas mães têm pelo menos o 2º grau incompleto, comparados com filhos de mães que têm no máximo o primário incompleto. Para aqueles com atopia, cujas mães têm histórico de asma e com suspeita de TMC, o aumento da chance de sibilos foi de 65%, 2.15 vezes e 70%, respectivamente, quando se considera o conjunto de dados incompleto com 980 indivíduos. Ao mesmo tempo, o aumento da chance de sibilos foi de 2,16 vezes e 2,2 vezes e 2,66 vezes, respectivamente, ao se comparar dois indivíduos com as mesmas *frailties* no modelo logístico multinível considerando dados completos, e de 2.02 vezes, 2,84 vezes e 2,08 vezes, respectivamente, para dados incompletos (Tabela 4). De modo geral, as estimativas obtidas, tanto no modelo GEE quanto no multinível, são todas consistentemente na mesma direção e com mesmas conclusões a respeito de significância estatística. Os resultados foram similares comparando-se a imputação apenas no desfecho e imputação nas covariáveis e desfecho (Tabelas 3 e 4), entretanto, estimativas diferem dos conjuntos de dados completos e

incompletos. Estes resultados podem indicar que o mecanismo de dado faltante não é MCAR, apesar do resultado do teste ter apontado para a não rejeição desta hipótese

Diante disto, considera-se importante avaliar de forma mais robusta o impacto da imputação múltipla quando existem dados ausentes tanto no desfecho quanto nas covariáveis para identificar qual a melhor estratégia de imputação. Os resultados da avaliação dos métodos usando dados simulados estão descritos na seção 3.2 a seguir.

Tabela 3. Associações entre ocorrência de sibilos nos últimos 12 meses e covariáveis tempo-dependente (BAZ) e independentes (no *baseline*) usando Equações de Estimação Generalizadas. SCAALA, Salvador, Bahia, Brasil, 2005-2013.

Covariável	Dados completos (n=608)		Dados incompletos (n=980)		Imputação nas covariáveis (n=1445)		Imputação desfecho e covariáveis (n=1445)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Tempo	0.82	0.79; 0.85	0.81	0.79;0.84	0.84	0.82; 0.87	0.85	0.83;0.87
Idade (em anos)	0.82	0.75;0.90	0.79	0.73;0.86	0.79	0.74;0.84	0.80	0.75;0.85
Sexo (Masculino)	1.08	0.80;1.44	1.03	0.80;1.33	0.94	0.76;1.14	0.93	0.76;1.14
IgE	1.72	1.28;2.31	1.65	1.27;2.14	1.77	1.43;2.18	1.82	1.48;2.24
Escolaridade materna								
gin incomp a gin compl	0.81	0.55;1.19	0.89	0.64;1.25	0.88	0.67;1.15	0.88	0.68;1.16
2º grau incomp a sup	0.65	0.44;0.94	0.71	0.51;0.99	0.78	0.60;1.01	0.77	0.60;1.00
BAZ (Sobrepeso/obesidade)	1.15	0.82;1.60	1.08	0.80;1.47	1.09	0.86;1.39	1.12	0.87;1.43
Fumo materno gestação	1.24	0.67;2.27	1.40	0.81;2.40	1.38	0.90;2.12	1.32	0.85;2.05
Fumo materno	0.87	0.46;1.67	0.88	0.50;1.54	0.84	0.55;1.30	0.89	0.57;1.39
Asma materna	1.77	1.11;2.84	2.15	1.42;3.24	2.16	1.58;2.94	2.18	1.60;2.96
TMC materno	2.03	1.50;2.74	1.70	1.31;2.21	1.53	1.22;1.90	1.58	1.27;1.97
Suporte Social (Baixo)	1.21	0.88;1.68	1.12	0.84;1.42	1.19	0.94;1.50	1.19	0.94;1.50

Tabela 4. Associações entre ocorrência de sibilos nos últimos 12 meses e covariáveis tempo dependente (BAZ) e independentes (no *baseline*) usando modelo logístico Multinível. SCAALA, Salvador, Bahia, Brasil, 2005-2013.

Covariável	Dados completos (n=608)		Dados incompletos (n=980)		Imputação nas covariáveis (n=1445)		Imputação desfecho e covariáveis (n=1445)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Tempo	0.76	0.72;0.80	0.76	0.72;0.79	0.79	0.76;0.82	0.80	0.78;0.83
Idade (em anos)	0.75	0.66;0.86	0.73	0.66;0.81	0.72	0.66;0.79	0.75	0.69;0.81
Sexo (Masculino)	1.04	0.68;1.58	0.98	0.69;1.40	0.89	0.67;1.19	0.89	0.68;1.18
IgE	2.16	1.41;3.32	2.02	1.40;2.91	2.26	1.67;3.08	2.28	1.70;3.05
Escolaridade materna								
gin incomp a gin compl	0.80	0.46;1.39	0.88	0.55;1.42	0.85	0.58;1.26	0.87	0.60;1.25
2º grau incomp a sup	0.58	0.34;1.00	0.66	0.41;1.05	0.70	0.48;1.02	0.71	0.50;1.01
BAZ (Sobrepeso/obesidade)	1.23	0.76;1.97	1.14	0.75;1.73	1.14	0.81;1.60	1.17	0.84;1.64
Fumo materno gestação	1.37	0.56;3.36	1.60	0.73;3.48	1.44	0.76;2.70	1.34	0.73;2.48
Fumo materno	0.90	0.35;2.32	0.88	0.39;1.96	0.87	0.47;1.63	0.95	0.52;1.76
Asma materna	2.20	1.10;4.40	2.84	1.56;5.20	3.02	1.89;4.83	2.93	1.88;4.56
TMC materno	2.66	1.71;4.13	2.08	1.43;3.01	1.82	1.32;2.52	1.86	1.37;2.52
Suporte Social (Baixo)	1.33	0.83;2.12	1.17	0.79;1.74	1.25	0.89;1.76	1.24	0.90;1.72

3.2 SIMULAÇÃO

3.2.1 Dados faltantes nas covariáveis

Para estas análises apenas os resultados MCAR e MAR, considerando percentual de 70% de dados faltantes, são apresentados. Para o mecanismo MCAR o percentual de dados faltantes nas covariáveis (Idade (anos), IgE, Asma materna e TMC materno) foram distribuídos da seguinte forma: 20% para a variável idade, 15% para IgE, 25% para TMC materno e 10% para asma materna. Na configuração MAR os dados faltantes foram criados nas variáveis IgE, TMC materno e Asma materna, variando esse percentual para diferentes valores da variável idade (anos). Sendo assim, atribuiu-se 15% de dados faltantes para IgE, 25% para TMC materno e 30% para asma materna.

As Tabelas 5 e 6 apresentam, respectivamente, os resultados para os conjuntos de dados com dados faltantes artificiais nas covariáveis considerando o mecanismo MCAR e MAR para as abordagens logística GEE com estrutura de correlação permutável e logística multinível com intercepto aleatório. Adicionalmente são apresentados nas tabelas os resultados obtidos com a imputação múltipla via MICE e posteriormente gráficos com as medidas de avaliação do método de imputação.

Nota-se na Tabela 5 que, de modo geral, as estimativas do modelo logístico GEE das análises com dados faltantes MCAR e com imputação são bem divergentes, mas consistentemente na mesma direção. Adicionalmente, uma das covariáveis antes sem significância estatística no conjunto de dados com dados faltantes, passou a ser significativa quando utilizou-se a imputação via MICE no método GEE. Isto pode sugerir um impacto nos resultados quando existe um alto percentual de dados faltantes no conjunto de dados, mesmo sob o mecanismo MCAR, o qual é o pressuposto requerido pelo método GEE. No geral, os resultados da modelagem logística multinível apontam para a mesma direção do que foi encontrado na abordagem GEE. Entretanto, algumas divergências entre a análise com dados faltantes e com MICE estão mais visíveis. Os resultados do GEE e do modelo multinível com dados faltantes MAR (Tabela 6) também contém associações consistentemente na mesma direção. Entretanto, observou-se nos dados incompletos a perda de significância em uma outra variável, que posteriormente passou a ser significativa quando os dados foram imputados via MICE. No geral, nota-se maior magnitude das estimativas dos modelos com dados imputados MCAR quando comparados aos dados imputados MAR. Na Figura 2 pode-se observar que, para qualquer que seja o mecanismo de dados faltantes e método de modelagem, o viés é

bastante alto (16% - 20%), sendo este resultado ainda mais relevante para a modelagem multinível. Isto sugere que algumas divergências encontradas nas Tabelas 5 e 6 podem ser devido ao impacto negativo do alto percentual de dados faltantes nas covariáveis estatisticamente mais associadas com ao desfecho. Além disso, nota-se que a variável TMC materno, independente do mecanismo de dados faltantes, apresentou o maior percentual de erro de classificação das imputações. Isso pode ser devido ao fato de que essa foi a covariável à qual foi atribuído o maior percentual de dado ausente no momento da criação dos dados artificiais. Estes resultados sugerem que as estimativas obtidas com o método de imputação podem não ser confiáveis quando houver grande quantidade de dados faltantes nas covariáveis. Estas mesmas análises foram feitas considerando 13% e 33% de dados faltantes nas covariáveis (dados não apresentados) e o erro de classificação foi, no máximo, de 7,7% para dados MCAR e 10% para dados MAR.

Tabela 5. Estimativas dos modelos GEE e multinível logístico usando dados artificiais, com mecanismo MCAR e 70% de dados faltantes, com e sem imputação múltipla.

Covariável	GEE		Multinível	
	Com dados faltantes (n=268)	MICE (n=608)	Com dados faltantes (n=268)	MICE (n=608)
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Tempo	0.82 (0.77;0.87)	0.81 (0.79;0.85)	0.76 (0.70;0.83)	0.76 (0.72;0.80)
Idade (em anos)	0.78 (0.68;0.90)	0.86 (0.74;0.95)	0.72 (0.59;0.88)	0.80 (0.69;0.93)
Sexo (Masculino)	1.11 (0.71;1.76)	1.10 (0.82;1.48)	1.08 (0.56;2.08)	1.10 (0.72;1.68)
IgE	1.83 (1.16;2.89)	1.56 (1.14;2.14)	2.21 (1.14;4.30)	1.86 (1.18;2.94)
Escolaridade materna				
gin incomp a gin compl	0.75 (0.41;1.34)	0.84 (0.57;1.23)	0.66 (0.28;1.56)	0.83 (0.47;1.46)
2º grau incomp a sup	0.61 (0.34;1.08)	0.64 (0.43;0.93)	0.54 (0.23;1.27)	0.57 (0.33;0.99)
BAZ (Sobrepeso/obesidade)	1.57 (0.93;2.63)	1.14 (0.82;1.60)	1.80 (0.84;3.88)	1.22 (0.76;1.97)
Fumo materno gestação	1.18 (0.43;3.02)	1.29 (0.70;2.39)	1.24 (0.30;5.20)	1.45 (0.58;3.62)
Fumo materno	0.85 (0.29;2.52)	0.83 (0.43;1.60)	0.92 (0.18;4.71)	0.84 (0.31;2.23)
Asma materna	1.58 (0.81;3.09)	1.59 (0.98;2.60)	1.85 (0.68;5.02)	1.89 (0.91;3.89)
TMC materno	1.85 (1.16;2.96)	1.89 (1.33;2.68)	2.10 (1.05;4.21)	2.41 (1.45;4.01)
Supote Social (Baixo)	1.73 (1.06;2.82)	1.25 (0.90;1.73)	2.13 (1.02;4.43)	1.37 (0.85;2.21)

Tabela 6. Estimativas dos modelos GEE e multinível logístico usando dados artificiais, com mecanismo MAR e 70% de dados faltantes, com e sem imputação múltipla.

Covariável	GEE		Multinível	
	Com dados faltantes (n=268)	MICE (n=608)	Com dados faltantes (n=268)	MICE (n=608)
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Tempo	0.83 (0.79;0.87)	0.82 (0.79;0.85)	0.77 (0.72;0.82)	0.76 (0.72;0.80)
Idade (em anos)	0.94 (0.82;1.09)	0.82 (0.75;0.90)	0.91 (0.74;1.12)	0.75 (0.65;0.85)
Sexo (Masculino)	1.11 (0.76;1.62)	1.11 (0.82;1.50)	1.06 (0.61;1.85)	1.09 (0.71;1.68)
Atopia (IgE070)	1.77 (1.21;2.57)	1.48 (1.06;2.06)	2.30 (1.32;4.03)	1.79 (1.11;2.90)
Escolaridade materna				
gin incomp a gin compl	0.80 (0.50;1.28)	0.80 (0.55;1.19)	0.77 (0.38;1.57)	0.79 (0.45;1.39)
2º grau incomp a sup	0.52 (0.32;0.85)	0.62 (0.42;0.91)	0.44 (0.21;0.89)	0.55 (0.31;0.95)
BAZ (Sobrepeso/obesidade)	1.08 (0.70;1.65)	1.13 (0.81;1.58)	1.12 (0.61;2.05)	1.20 (0.74;1.93)
Fumo materno gestação	1.49 (0.71;3.12)	1.35 (0.73;2.50)	1.84 (0.59;5.73)	1.55 (0.62;3.86)
Fumo materno	0.74 (0.33;1.67)	0.85 (0.44;1.64)	0.72 (0.21;2.51)	0.86 (0.32;2.28)
Asma materna	2.23 (1.31;3.78)	1.68 (1.04;2.74)	3.15 (1.39;7.15)	2.08 (1.02;4.27)
TMC materno	2.13 (1.46;3.12)	1.76 (1.24;2.50)	2.90 (1.64;5.12)	2.24 (1.36;3.68)
Suporte Social (Baixo)	1.32 (0.87;2.00)	1.33 (0.96;1.84)	1.53 (0.82;2.83)	1.51 (0.94;2.43)

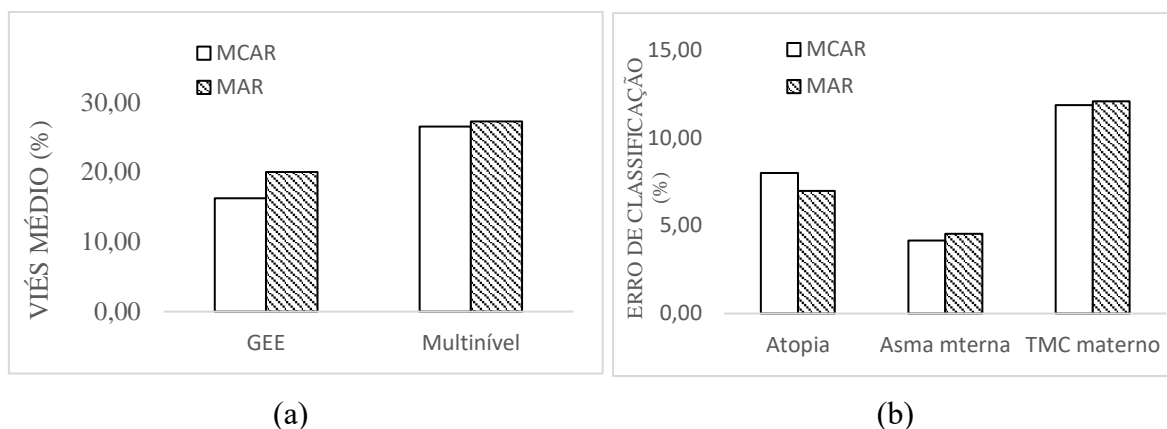


Figura 2. Impacto das imputações nas covariáveis para os modelos GEE logístico e multinível logístico, usando MCAR e MAR, no: (a) Viés médio e (b) no Erro de classificação de diferentes covariáveis.

3.2.2 Dados faltantes no desfecho e nas covariáveis

As tabelas com estimativas das abordagens logística GEE com estrutura de correlação permutável e logística multinível com intercepto aleatório para os conjuntos de dados faltantes artificiais no desfecho e nas covariáveis podem ser encontradas no Anexo A.

Os dados faltantes artificiais MCAR no desfecho e nas covariáveis foram distribuídos da seguinte forma: 5% para sibilos em 2005 e também em 2007, 10% para sibilos em 2013, 10% para a variável idade, 15% para IgE, 15% para TMC materno e 10% para asma materna. Para dados MAR atribuiu-se os mesmos percentuais para o desfecho, 15% de dados faltantes para IgE, 20% para TMC materno e 15% para asma materna, com percentuais que variaram segundo os valores da idade (anos). Para estas análises apenas os gráficos com as medidas de avaliação do método de imputação considerando mecanismos MCAR e MAR e 70% de dados faltantes são apresentados. Nota-se, pela Figura 3 que o viés médio (%) foi bastante alto (18 -28%) considerando os dois mecanismos de dados faltantes, com maiores valores observados para os dados MAR em ambos os procedimentos de modelagem. Quando comparado com a Figura 2, pode-se notar um maior viés quando os dados faltantes são MAR, com destaque para a modelagem multinível. TMC materno e IgE, independente do mecanismo de dados ausentes, apresentaram os maiores percentuais de erro de classificação das imputações. O erro de classificação obtido com a imputação no desfecho foi bem pequeno (1,5-2,6%) quando se observam os valores para as covariáveis. A literatura não define um ponto de corte para o EC,

mas espera-se que seja o menor possível para que os resultados obtidos com a imputação sejam considerados confiáveis.

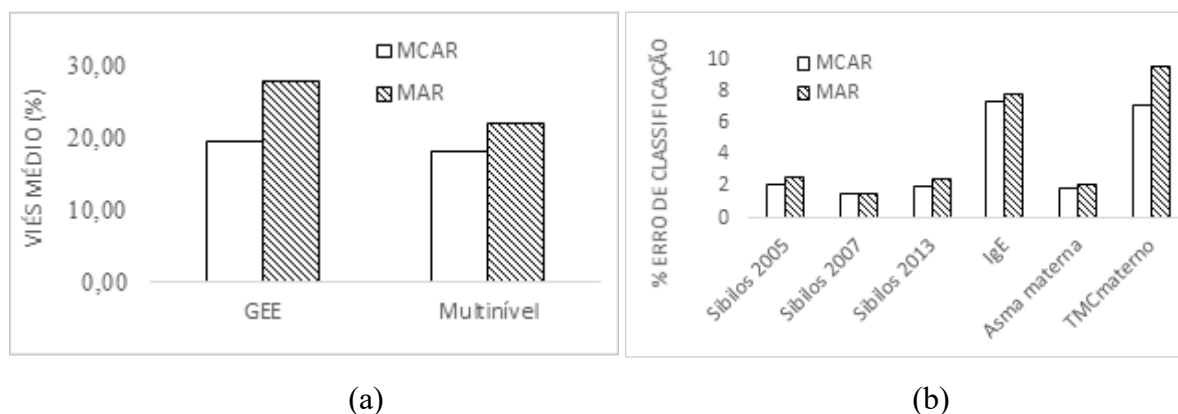


Figura 3. Impacto das imputações no desfecho e nas covariáveis para os modelos GEE logístico e multinível logístico, usando MCAR e MAR, no: (a) Viés médio e (b) no Erro de classificação de diferentes variáveis.

3.2.3 Dados faltantes apenas no desfecho

Para estas análises os dados faltantes artificiais foram distribuídos da seguinte forma: 20% para sibilos em 2005, 25% para sibilos em 2007 e em 2013 usando dados MCAR. Na configuração MAR, estes percentuais variaram segundo os valores da variável idade (anos). As tabelas com estimativas das abordagens logística GEE com estrutura de correlação permutável e logística multinível com intercepto aleatório considerando os mecanismos MCAR e MAR e 70% de dados faltantes podem ser encontradas no Anexo A. Apenas os gráficos com as medidas de avaliação do método de imputação considerando mecanismos MCAR e MAR e 70% de dados faltantes no desfecho são apresentados. Nota-se, pela Figura 4, que o viés médio foi bastante alto (25% -36%) considerando os dois mecanismos de dados faltantes, com maiores valores observados no mecanismo MAR em ambos os procedimentos de modelagem. Em relação ao erro de classificação, os valores são superiores também usando MAR.

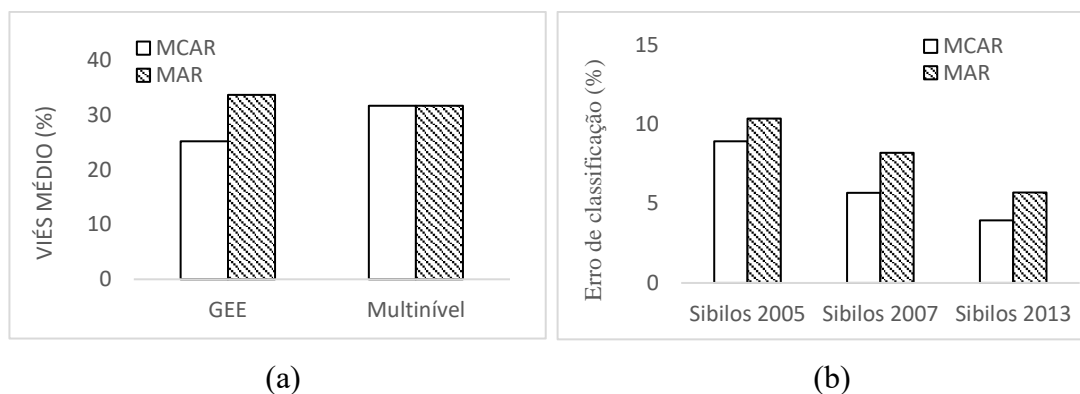


Figura 4. Impacto das imputações no desfecho para os modelos GEE logístico e multinível logístico, usando MCAR e MAR, no: (a) Viés médio e (b) no Erro de classificação em diferentes variáveis.

3.2.4 Dados faltantes apenas na covariável TMC materno

Neste cenário foram criados dados faltantes artificiais apenas na covariável TMC, considerando os mecanismos MCAR e MAR e 70% de dados faltantes. Na Figura 5, verifica-se que tanto o viés quanto o erro de classificação foram bastante altos independentemente do mecanismo de dado faltante. Comparando estes resultados com os anteriores, nota-se que o método de imputação múltipla não apresenta uma boa performance quando o percentual de dados faltantes é muito alto e está concentrado em uma covariável. O erro de classificação das imputações foi o maior (32%) dentre todos os cenários avaliados.

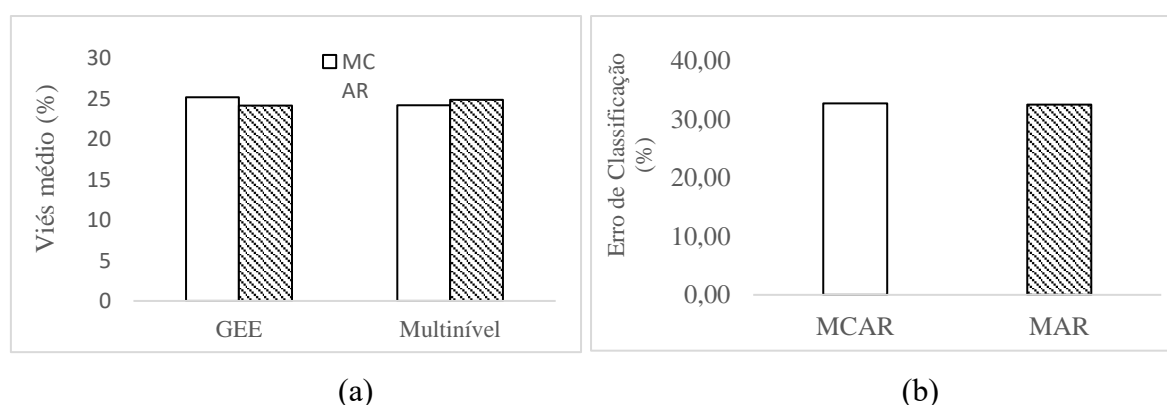


Figura 5. Impacto das imputações na covariável TMC materno para os modelos GEE logístico e multinível logístico, usando MCAR e MAR, no: (a) Viés médio e (b) no Erro de classificação.

4. DISCUSSÃO

A perda de dados é um problema recorrente em estudos longitudinais e uma das alternativas comumente propostas para tentar minimizar o impacto causado pelos dados faltantes nas estimativas dos parâmetros é o uso dos métodos de imputação. No presente artigo discutimos a imputação múltipla como estratégia para lidar com dados ausentes em covariáveis e no desfecho provenientes de estudos longitudinais, ao mesmo tempo que ilustramos o uso de técnicas apropriadas para lidar com dados correlacionados, que são a modelagem multinível e as equações de estimação generalizadas. Dados provenientes do estudo SCAALA-Salvador foram usados para descrever o efeito de covariáveis em dados longitudinais de asma e discutir o uso e limitações destas metodologias de análise em situações em que existem dados faltantes.

Inicialmente, os dados do SCAALA foram analisados sem usar métodos de imputação (n=980) chegou-se às mesmas conclusões sobre os fatores de risco associados à ocorrência de sibilos ao longo do tempo (atopia, histórico de asma materno e transtornos mentais comuns maternos (TMC) com as duas abordagens analíticas. Apesar disso, os coeficientes obtidos a partir das duas metodologias não devem ser comparados diretamente, uma vez que GEE fornece estimativas marginais e os modelos multiníveis estimativas condicionais aos efeitos aleatórios. Em GEE a correção da correlação devido às medidas repetidas é feita assumindo uma estrutura de correlação de trabalho a priori, que resulta em estimativas mais confiáveis (Carlin e Wolfe, 2001). Na modelagem multinível a correlação é levada em conta através da introdução de um efeito aleatório. Apesar de ambas abordagens serem capazes de lidar com dados correlacionados, a escolha do método deve estar de acordo com os objetivos de pesquisa, uma vez que podem levar a diferentes interpretações. GEE é indicado quando o interesse é estudar o comportamento médio de um desfecho, enquanto que na modelagem multinível o principal interesse está no efeito individual e na compreensão da variabilidade interindividual no processo de resposta longitudinal (Gibbons, Hedeker e DuToit, 2010). Uma vantagem da abordagem GEE sobre a modelagem multinível é sua maior facilidade computacional, uma vez que é baseada em métodos de quasi-verossimilhança. O preço dessa flexibilidade, no entanto, é que GEE possui suposições mais restritas sobre o mecanismo dos dados faltantes (Gibbons, Hedeker & DuToit, 2010). GEE requer que os dados faltantes sejam MCAR em oposição à suposição MAR, que é assumida pelos modelos multiníveis. Os métodos trazem como grandes vantagens a possibilidade de incorporar desfechos de diferentes naturezas, covariáveis tempo-dependentes, podendo ser utilizados em qualquer situação em que haja dependências nos dados,

sejam em estudos longitudinais ou provenientes de estruturas amostrais complexas, além de permitirem a incorporação de dados faltantes nas análises. Existe uma vasta literatura que fornece informações mais detalhadas sobre as abordagens utilizadas neste artigo para tratamento de dados correlacionados (Zeger & Liang, 1986; Diggle et al, 2002; Singer e Willett, 2003; Twisk, 2003; Molenbergs & Verbeke, 2005; Gibbons, Hedeker & DuToit, 2010). No entanto, a discussão sobre o impacto de dados faltantes nas estimativas obtidas por estas metodologias é incipiente.

Outro aspecto importante para a análise de dados longitudinais refere-se ao padrão de dados faltantes e, conseqüentemente, a escolha da metodologia para análise desses dados, especialmente quando o desfecho é categórico. A estratégia mais comumente usada é a exclusão dos dados faltantes, incluindo na análise apenas casos completos. A Análise de Casos Completos (CCA) tem a vantagem de ter simples implementação, sendo geralmente o método padrão em softwares estatísticos. Neste trabalho apresentou-se uma reanálise com os dados completos do SCAALA (n= 608), observando-se que as mesmas variáveis foram estatisticamente significantes quando se comparou esses resultados com os obtidos com os dados incompletos (n=980), com a maior diferença sendo o aumento dos erros-padrão e, conseqüentemente, na obtenção de intervalos de confiança mais largos quando CCA foi usado. O método CCA fornece inferências válidas quando os dados faltantes são MCAR. Por outro lado, Little & Rubin (2002) argumentam que CCA é imparcial quando apenas o desfecho tem dado faltante e desde que a perda dos dados não esteja relacionada com o desfecho, levando em conta as covariáveis do modelo (Little e Rubin, 2002). Camargos et al (2011) utilizaram dados do estudo Saúde em Beagá para avaliar a CCA e comparar diferentes abordagens de imputação múltipla com dados faltantes nas covariáveis e verificaram que mesmo a abordagem mais simplificada do método de imputação múltipla obteve melhor desempenho que a CCA (Camargos et al., 2011). Nunes et al. (2009) avaliaram o impacto de perdas em uma única covariável simulada sob o mecanismo MCAR, e também observaram que os intervalos de confiança obtidos com CCA apresentaram maior amplitude quando comparados aos resultados da imputação múltipla (Nunes, Klück e Fachel, 2009). Ao utilizar a imputação múltipla nos 1445 indivíduos do SCAALA para os dados faltantes para covariáveis e desfecho, observou-se resultados similares comparando-se à imputação apenas no desfecho (Tabelas 3 e 4). Entretanto, estimativas são diferentes das obtidas com CCA (n=608) e com os dados incompletos (n=980).

Numa segunda etapa deste estudo investigou-se a performance do método da Imputação Múltipla via Equações Encadeadas (MICE). Diferentes cenários com diferentes percentuais e

mecanismos de dados faltantes foram utilizados para ilustrar e discutir o impacto dos dados faltantes quando estes ocorrem apenas no desfecho, no desfecho e nas covariáveis e apenas nas covariáveis. Os resultados das análises com os dados artificiais e imputação nas covariáveis (Tabelas 5 e 6) demonstraram, no geral, que as estimativas do modelo logístico GEE das análises com dado faltante MCAR e MAR são bem divergentes das obtidas com a imputação, mas consistentemente na mesma direção, o mesmo ocorrendo com a modelagem multinível. Observou-se também maior magnitude das estimativas dos modelos nos dados imputados MCAR quando comparados aos dados imputados MAR. O erro de classificação das imputações foi muito maior nas covariáveis do que no desfecho, o que corrobora a literatura de que o dado faltante na covariável causa mais problemas do que quando ocorre no desfecho (Schafer e Graham, 2002). Os métodos estatísticos aqui descritos para análise de dados longitudinais conseguem lidar com a ausência de dados no desfecho, desde que seja MAR ou MCAR (Goldstein, Carpenter e Browne, 2014).

Uma série de complicações podem ser destacadas na implementação do método MICE, particularmente em grandes conjuntos de dados. Essas complicações incluem a seleção de modelos e a limitação computacional. Segundo Stuart et al (2009), o ideal é que o modelo de imputação deve ser o mais geral possível, no sentido de incluir tantos preditores quanto possíveis respeitando o tamanho amostral, o que é considerado um passo difícil de realizar na prática. Outra consideração importante é que o modelo usado para criar as imputações deve corresponder ao modelo de análise em termos de metodologia para modelagem dos dados. Imputação múltipla, apesar de parecer uma técnica relativamente fácil de implementar, envolve mais trabalho do que muitos outros métodos que lidam com dados faltantes. Stuart et al (2009) listam algumas razões que motivam pesquisadores a investirem seus esforços em aplicar o método. A principal delas é o fato de obter resultados mais precisos sobre as associações de interesse. Além disso, imputação múltipla melhora a generalização dos resultados para a população, permitindo que todos os indivíduos sejam incluídos nas análises. Por outro lado, Collins et al (2001) discutem a importância de examinar mais de um critério de desempenho das imputações, pois os resultados podem variar através dos critérios (Collins, Schafer e Kam, 2001). Ao julgar o desempenho de diferentes métodos, existe um conflito entre a quantidade de viés permitida e a variabilidade. Alguns autores argumentam que ter menos viés é mais importante do que produzir uma estimativa válida da variância amostral (Little & Rubin, 2002). No entanto, Burton et al (2006) enfatizam que métodos que resultam em uma estimativa sem

viés e com grande variabilidade ou, inversamente, uma estimativa enviesada com pouca variabilidade podem ser considerados de pouco uso prático.

Apesar da vasta literatura sobre dados faltantes, ainda existem importantes discussões pouco exploradas sobre o tema, especialmente quando se lida com dados longitudinais categóricos. Em especial, o diagnóstico de modelos de imputação mais complexos é uma área importante e ainda em desenvolvimento na literatura estatística (Abayomi, Gelman e Levy, 2008). Apesar de ser um método eficaz e flexível, dado o tempo e a energia necessários para implementar a imputação múltipla, é importante que os pesquisadores entendam quando há uma real necessidade de utilização desse método. Neste trabalho pudemos verificar que o uso da imputação múltipla depende de alguns critérios importantes para seu bom funcionamento, mas apesar disso, é uma ferramenta capaz de trazer resultados válidos quando tais critérios são obedecidos. Mesmo utilizando modelos estatísticos capazes de lidar com os dados faltantes, principalmente no desfecho, com base nos achados desta pesquisa, sugerimos o uso da imputação múltipla como uma alternativa viável quando existem dados faltantes apenas no desfecho do que nas covariáveis, mesmo com altos percentuais de dados faltantes. Observou-se que o método não apresentou resultados muito positivos quando existem dados faltantes nas covariáveis, especialmente quando concentrado em uma única covariável.

Ressalta-se, ainda, que a imputação múltipla pode apresentar um desempenho ruim em estudos com muitos pontos do tempo e quando há um grande número de variáveis com dados faltantes (Welch et al., 2014). Um dos problemas é a falta de convergência que deve-se, principalmente, ao modelo de imputação e à colinearidade entre variáveis preditoras (Nevalainen, Kenward e Virtanen, 2009). Como alternativa foi proposta uma nova abordagem denominada especificação completamente condicional dupla (two-fold FCS= two-fold fully conditional specification, em inglês), que imputa valores ausentes em um determinado ponto de tempo, com base apenas em informações desse ponto e de pontos do tempo imediatamente adjacentes (Welch, 2014).

5. CONCLUSÃO

Este trabalho expande a discussão da literatura sobre análise de pesquisas epidemiológicas longitudinais nas quais se observam dados faltantes tanto para o desfecho quanto para as covariáveis. Consideramos duas abordagens analíticas (GEE e Modelos

Multinívelis) para analisar dados com medidas repetidas ao longo do tempo e esperamos que esse estudo possa orientar futuras análises em pesquisas com desfechos longitudinais. Em consonância com outros estudos sobre sintomas de asma que relataram a questão crítica de dados faltantes (Caudri *et al.*, 2010; Spratt *et al.*, 2010; Tse *et al.*, 2016), objetivamos nesta investigação (i) realçar a necessidade de maior compreensão sobre o tratamento e as implicações da análise com dados faltantes, (ii) considerar a utilização de métodos mais atuais de tratamento de dados faltantes em sua abordagem analítica (por exemplo, imputação múltipla (McPherson *et al.*, 2012; Sterne *et al.*, 2009)) e (iii) reforçar a necessidade dos pesquisadores utilizarem métodos estatísticos capazes de levar em conta a correlação presente nos dados com medidas repetidas ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

ABAYOMI, K.; GELMAN, A.; LEVY, M. Diagnostics for multivariate imputations. p. 273–291, 2008.

ACOCK, A. C. What to do about missing values. *In: APA handbook of research methods in psychology, Vol 3: Data analysis and research publication.* Washington, DC, US: American Psychological Association, 2012. p. 27–50.

AHUJA, G.; KATILA, R. Technological and the Acquisitions Innovation Performance of Acquiring Firms : a Longitudinal Study. **Journal, Strategic Management**, v. 22, n. 3, p. 197–220, 2014.

AITKIN, M.; ANDERSON, D.; HINDE, J. Statistical Modelling of Data on Teaching Styles. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)**, v. 144, n. 4, p. 419–461, 1981.

ALBERT, P. S.; MCSHANE, L. M.; SHIH, J. H.; NETWORK, T. U. S. N. C. I. B. T. M. Latent Class Modeling Approaches for Assessing Diagnostic Error without a Gold Standard : With Applications to p53 Immunohistochemical Assays in Bladder Tumors Paul S . Albert ; Lisa M . McShane ; Joanna H . Shih ; The U . S . National Cancer Institute Bl. **Biometrics**, v. 57, n. June, p. 610–619, 2001.

ALCANTARA-NEVES, N. *et al.* Effects of helminth co-infections on atopy, asthma and cytokine production in children living in a poor urban area in Latin America. **BMC Research Notes**, v. 7, n. 1, p. 817, 2014.

ALCANTARA-NEVES, N. M.; VEIGA, R. V.; DATTOLI, V. C. C.; FIACCONE, R. L.; ESQUIVEL, R.; CRUZ, Á. A.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. The effect of single and multiple infections on atopy and wheezing in children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 2, 2012.

ALTMAN, D. G.; BLAND, J. M. Missing data. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 334, n. 7590, p. 424, 24 fev. 2007.

AMORIM, L. D. A. F.; CAI, J. Modelling recurrent events: A tutorial for analysis in epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 324–333, 2015.

AMORIM, L. D. A. F.; SANTOS, C. A. S. T.; SNATOS, T. N.; MORAES, L. T. L. P.; OLIVEIRA, N. F.; BARBOSA, S. O.; SANTOS, D. N.; SANTOS, L. M.; MATOS, S. M. A.; BARRETO, M. L. Structural equation modeling in epidemiology - Modelagem de equações estruturais em epidemiologia. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 26, n. 12, p. 2251–2262, 2010.

ANDERSEN, A. B. T.; ERICHSEN, R.; FARKAS, D. K.; MEHNERT, F.; EHRENSTEIN, V.; SØRENSEN, H. T. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of childhood asthma: a population-based Danish cohort study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 35, n. 10, p. 1190–1198, 1 maio 2012.

ANDRIDGE, REBECCA R; LITTLE, R. J. A. Review of Hot Deck Imputation for Survey Non-

response. **Int Stat Rev**, v. 78, n. 1, p. 40–64, 2010.

Applied Latent Class Analysis. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.

ARIF, A. A.; KORGAONKAR, P. The association of childhood asthma with mental health and developmental comorbidities in low-income families. **Journal of Asthma**, v. 53, n. 3, p. 277–281, 2016.

ASHER, I.; PEARCE, N. Global burden of asthma among children. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 11, p. 1269–1278, 2014.

ASHER, M. *et al.* International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. **European Respiratory Journal**, v. 8, n. 3, p. 483–491, 1995.

ASHER, M. I. *et al.* Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. **Respiratory Research**, v. 11, p. 1–10, 2010.

ASHER, M.; MONTEFORT, S.; BJORKSTEN, B.; LAI, C.; STRACHAN, D.; WEILAND, S.; WILLIAMS, H.; PHASE, I. I. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood. **Lancet**, v. 368, n. 9537, p. 733–743, 2006.

ASPAROUHOV, T.; MUTHÉN, B. M. **Using Mplus TECH11 and TECH14 to test the number of latent classes**.

ASSAD, N.; QUALLS, C.; SMITH, L. J.; ARYNCHYN, A.; THYAGARAJAN, B.; SCHUYLER, M.; JACOBS JR, D. R.; SOOD, A. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 188, n. 3, p. 319–326, 1 ago. 2013.

AUERBACK, K. J.; COLLINS, L. M. A Multidimensional Developmental Model of Alcohol Use During Emerging Adulthood. **Journal of Studies on Alcohol**, v. 67, n. 6, p. 917–925, 2015.

AZUR, M. J.; STUART, E. A.; FRANGAKIS, C.; LEAF, P. J. Multiple Imputation by Chained Equations: What is it and how does it work? **Int J Methods Psychiatr Res**, v. 20, n. 1, p. 40–49, 2011.

BANDEEN-ROCHE, K.; MIGLIORETTI, D. L.; ZEGER, S. L.; RATHOUZ, P. J. Latent variable regression for multiple discrete outcomes. **Journal of the American Statistical Association**, v. 92, n. 440, p. 1375–1386, 1997.

BARRETO DO CARMO, M. B.; NEVES SANTOS, D.; ALVES FERREIRA AMORIM, L. D.; FIACCONE, R. L.; SOUZA DA CUNHA, S.; CUNHA RODRIGUES, L. DA; BARRETO, M. L. Minor psychiatric disorders in mothers and asthma in children. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 44, n. 5, p. 416–420, 2009.

BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, D. N. DOS; MORIM, L. D. A. F.; FIACCONE, R. L.; CUNHA, S. S.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Minor psychiatric disorders in mothers and asthma in children. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 44, n. 5,

p. 416–420, 2008.

BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, L. M. DOS; FEITOSA, C. A.; FIACCONE, R. L.; SILVA, N. B. DA; DOA SANTOS, D. N.; BARRETO, M. L.; AMORIM, L. D. Screening for common mental disorders using the SRQ-20 in Brazil: What are the alternative strategies for analysis? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 40, n. 2, p. 115–122, 2018.

BARRETO, M. L. *et al.* Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p. 167, 2010.

BARRETO, M. L.; A, S.; M, P.; AL., E. **Saneamento básico e saúde: fundamentos científicos para avaliação do impacto epi- demiológico do programa de saneamento ambiental da Bahia de Todos os Santos (Bahia Azul)**. [s.l: s.n.].

BARRETO, M. L.; CUNHA, S. S.; ALCÂNTARA-NEVES, N.; CARVALHO, L. P.; CRUZ, Á. A.; STEIN, R. T.; GENSER, B.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children: Background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil (Salvador-SCAALA study). **BMC Pulmonary Medicine**, v. 6, 2006.

BARRETO, M. L.; RIBEIRO-SILVA, R. DE C.; MALTA, D. C.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; ANDREAZZI, M. A.; CRUZ, A. A. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. suppl 1, p. 106–115, 2014.

BEATRICE, N.; LISE, G.; MARIA VICTORIA, Z.; LOUISE, S. Longitudinal patterns of poverty and health in early childhood: exploring the influence of concurrent, previous, and cumulative poverty on child health outcomes. **BMC Pediatrics**, v. 12, n. 1, p. 141, 2012.

BELGRAVE, D. C. M.; BUCHAN, I.; BISHOP, C.; LOWE, L.; SIMPSON, A.; CUSTOVIC, A. Trajectories of lung function during childhood. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, p. 1101–1109, 2014.

BELGRAVE, D. C. M.; CUSTOVIC, A.; SIMPSON, A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 9, n. 10, p. 921–936, 2013.

BELLATORRE, A.; JACKSON, S. H.; CHOI, K. Development of the diabetes typology model for discerning type 2 diabetes mellitus with national survey data. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. 1–13, 2017.

BELLOCCO, R. Analysis of Longitudinal Data in Stata, Splus and SAS. **Review Literature And Arts Of The Americas**, 2001.

BEN-SHLOMO, Y.; KUH, D. A life course approach to chronic disease epidemiology: Conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 2, p. 285–293, 2002.

BENET, M.; VARRASO, R.; KAUFFMANN, F.; ROMIEU, I.; ANTÓ, J. M.; CLAVEL-CHAPELON, F.; GARCIA-AYMERICH, J. The effects of regular physical activity on adult-

onset asthma incidence in women. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 7, p. 1104–1107, 2011.

BENNETT, D. A. How can I deal with missing data in my study? **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 25, n. 5, p. 464–469, 2001.

BEUTHER, D. A.; WEISS, S. T.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and asthma. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 174, n. 2, p. 112–119, 15 jul. 2006.

BIERING, K.; HJOLLUND, N. H.; FRYDENBERG, M. Using multiple imputation to deal with missing data and attrition in longitudinal studies with repeated measures of patient-reported outcomes. p. 91–106, 2015.

BOLLEN, K. A. **Structural Equations with Latent Variables**. [s.l.] Wiley-Interscience Publication, 1989.

BRAND, P. L. P. *et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. **European Respiratory Journal**, v. 32, n. 4, p. 1096 LP-1110, 1 out. 2008.

BRASIL. **Doenças Respiratórias Crônicas**. 2010.

BUCHAN, I.; BISHOP, C.; BELGRAVE, D. C. M.; GRANELL, R.; SIMPSON, A.; GUIVER, J.; HENDERSON, A. J.; CUSTOVIC, A. Developmental Profiles of Eczema, Wheeze, and Rhinitis: Two Population-Based Birth Cohort Studies. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 10, p. e1001748, 2014.

BURGESS, J. A. *et al.* Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. **Thorax**, v. 66, n. 6, p. 508–513, 2011.

BURTON, A.; ALTMAN, D. G.; ROYSTON, P.; HOLDER, R. L. The design of simulation studies in medical statistics Andrea. **Statist. Med**, v. 25, p. 4279–4292, 2006.

BUUREN, S. VAN. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. **Statistical methods in medical research**, v. 16, n. 3, p. 219–42, 2007.

BUUREN, S. VAN; GROOTHUIS-OUDSHOORN, K. Multivariate Imputation by Chained Equations. **Journal Of Statistical Software**, v. 45, n. 3, p. 1–67, 2011.

BUUREN, S. VAN; GROOTHUIS-OUDSHOORN, K. **mice**: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. **Journal of Statistical Software**, v. 45, n. 3, 2011.

BYAN, M.; HEAGERTY, P. J. Multivariate Analysis of Longitudinal Rates of Change. **Stat Med.**, v. 35, n. 28, p. 5117–5134, 2016.

CABLE, N. Life Course Approach in Social Epidemiology: An Overview, Application and Future Implications. **Journal of Epidemiology**, v. 24, n. 5, p. 347–352, 2014.

CAMARGOS, V. P.; CÉSAR, C. C.; CAIAFFA, W. T.; XAVIER, C. C.; PROIETTI, F. A. Imputação múltipla e análise de casos completos em modelos de regressão logística: uma avaliação prática do impacto das perdas em covariáveis. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n.

12, p. 2299–2313, 2011.

CANO-GARCINUÑO, A. *et al.* Wheezing phenotypes in young children: An historical cohort study. **Primary Care Respiratory Journal**, v. 23, n. 1, p. 60–66, 2014.

CARLIN, J. B.; WOLFE, R. A case study on the choice, interpretation and checking of multilevel models for longitudinal binary outcomes. **Biostatistics**, v. 2, n. 4, p. 397–416, 2001.

CARPENTER, J. R.; KENWARD, M. G. Missing data in randomised controlled trials — a practical guide. 2007.

CARR, G. J.; CHI, E. M. Analysis of variance for repeated measures data: A generalized estimating equations approach. **Statistics in Medicine**, v. 11, n. 8, p. 1033–1040, 1992.

CARROLL, W. D.; LENNEY, W.; CHILD, F.; STRANGE, R. C.; JONES, P. W.; WHYTE, M. K.; PRIMHAK, R. A.; FRYER, A. A. Asthma severity and atopy: How clear is the relationship? **Archives of Disease in Childhood**, v. 91, n. 5, p. 405–409, 2006.

CASHIN, G. H.; SMALL, S. P.; SOLBERG, S. M. The Lived Experience of Fathers Who Have Children With Asthma: A Phenomenological Study. **Journal of Pediatric Nursing**, v. 23, n. 5, p. 372–385, 2008.

CASTRO-GINER, F. *et al.* Joint effect of obesity and TNFA variability on asthma: two international cohort studies. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 5, p. 1003, 2009.

CAUDRI, D.; WIJGA, A. H.; HOEKSTRA, M. O.; KERKHOF, M.; KOPPELMAN, G. H.; BRUNEKREEF, B.; SMIT, H. A.; JONGSTE, J. C. DE. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. **Thorax**, v. 65, n. 9, p. 801–807, 2010.

CHATKIN, J. M.; TARLO, S. M.; LISS, G.; BANKS, D.; BRODER, I. The outcome of asthma related to workplace irritant exposures: A comparison of irritant-induced asthma and irritant aggravation of asthma. **Chest**, v. 116, n. 6, p. 1780–1785, 1999.

CHATKIN, M. N.; MENEZES, A. M. B. Prevalência e fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no Sul do Brasil TT - Prevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil. **J Pediatr**, v. 81, n. 5, p. 411–416, 2005.

CHAVANCE, M.; ESCOLANO, S.; ROMON, M.; BASDEVANT, A.; LAUZON-GUILLAIN, B. DE; CHARLES, M. A. Latent variables and structural equation models for longitudinal relationships: an illustration in nutritional epidemiology. **BMC Medical Research Methodology**, v. 10, n. 1, 2010.

CHEN, L.; SUN, J. A multiple imputation approach to the analysis of interval-censored failure time data with the additive hazards model. **Computational statistics & data analysis**, v. 54, n. 4, p. 1109–1116, 2010.

CHERNOFF, R. G.; REYS, H. T.; DEVET, K. A.; KIM, Y. J. Maternal outcomes of a randomized controlled trial of a community-based support program for families of children with chronic illnesses. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v. 155, n. 7, p. 771–777,

2001.

CHEUNG, M. W. L. Comparison of methods of handling missing time-invariant covariates in latent growth models under the assumption of missing completely at random. **Organizational Research Methods**, v. 10, n. 4, p. 609–634, 2007.

CHUNG, H. L. Asthma in childhood: A complex, heterogeneous disease. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 54, n. 1, p. 1–5, 2011.

CHUNG, H.; PARK, Y.; LANZA, S. T. Latent transition analysis with covariates: Pubertal timing and substance use behaviours in adolescent females. **Statistics in Medicine**, v. 24, n. 18, p. 2895–2910, 2005.

ÇILINGİRTÜRK, A. M. Using Entropy Working Correlation Matrix in Generalized Estimating Equation for Stock Price Change Model. **Journal of Asian Scientific Research**, v. 2, n. 4, p. 228–239, 2012.

CLARKE, P. When can group level clustering be ignored? Multilevel models versus single-level models with sparse data. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 62, n. 8, p. 752 LP-758, 1 ago. 2008.

COERTJENS, L.; DONCHE, V.; MAEYER, S. DE; VANTHOURNOUT, G.; PETEGEM, P. VAN. To what degree does the missing-data technique influence the estimated growth in learning strategies over time? A tutorial example of sensitivity analysis for longitudinal data. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1–21, 2017.

COHEN, S. Social relationships and health. **The American psychologist**, n. November, 2004.

COLLINS, L. M.; LANZA, S. T. **LATENT CLASS AND LATENT TRANSITION ANALYSIS - With Applications in the Social Behavioral, and Health Sciences**. [s.l: s.n.].

COLLINS, L. M.; SCHAFER, J. L.; KAM, C.-M. A Comparison of Inclusive and Restrictive Strategies in Modern Missing Data procedures. **Psychological Methods**, v. 6, n. 4, p. 330–351, 2001.

COLLINS, L. M.; WUGALTER, S. E. Latent Class Models for Stage- Sequential Dynamic Latent Variables. **Multivariate Behavioral Research**, v. 27, n. 1, p. 131–157, 1992.

CONAWAY, M. R.; LOHR, S. L. A longitudinal analysis of factors associated with reporting violent crimes to the police. **Journal of Quantitative Criminology**, v. 10, n. 1, p. 23–39, 1994.

COOKSON, H.; GRANELL, R.; JOINSON, C.; BEN-SHLOMO, Y.; HENDERSON, A. J. Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 123, n. 4, p. 847–53.e11, abr. 2009.

COOPER, P. J.; VACA, M.; RODRIGUEZ, A.; CHICO, M. E.; SANTOS, D. N.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Hygiene, atopy and wheeze–eczema–rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. **Thorax**, v. 69, n. 3, p. 232 LP-239, 1 mar. 2014.

COSBY, R. H.; HOWARD, M.; KACZOROWSKI, J.; WILLAN, A. R.; SELLORS, J. W. Randomizing patients by family practice: Sample size estimation, intracluster correlation and

- data analysis. **Family Practice**, v. 20, n. 1, p. 77–82, 2003.
- COSTA, G. N. O. *et al.* A genome-wide association study of asthma symptoms in Latin American children. **BMC Genetics**, v. 16, n. 1, p. 1–11, 2015.
- COX, D. R.; OAKES, D. **Analysis of Survival Data**. [s.l.] London, England: Chapman & Hall, 1984.
- CROUDACE, T. J.; JARVELIN, M. R.; WADSWORTH, M. E. J.; JONES, P. B. Developmental typology of trajectories to nighttime bladder control: Epidemiologic application of longitudinal latent class analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 9, p. 834–842, 2003.
- CRUZ, A. A.; BATEMAN, E. D.; BOUSQUET, J. The social determinants of asthma. **European Respiratory Journal**, v. 35, n. 2, p. 239–242, 2010.
- CUNHA, S. S.; BARRETO, M. L.; FIACCONE, R. L.; COOPER, P. J.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; SIMÕES, S. D. M.; CRUZ, Á. A.; RODRIGUES, L. C. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. v. 28, n. 6, p. 405–411, 2010.
- DANIELS, MICHAEL J; HOGAN, J. W. **Missing Data in Longitudinal Studies: Strategies for Bayesian Modeling and Sensitivity Analysis**. [s.l: s.n.]. v. 51
- DAYTON, C. M.; MACREADY, G. B.; DAYTON, C. M.; MACREADY, G. B. Concomitant-Variable Latent-Class Models Concomitant-Variable Latent-Class Models. **Journal of the American Statistical Association**, v. 83, n. 401, p. 173–178, 1988.
- DEPNER, M. *et al.* Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, n. 2, p. 129–138, 2014.
- DEWILDE, C. Multidimensional Measurement Poverty Belgium Britain: A CATEGORICAL APPROACH. **Social Indicators Research**, v. 68, n. 3, p. 331–369, 2003.
- DICKINSON, M. L.; BASU, A. Multilevel Modeling and Practice-Based Research. **Annals Of Family Medicine**, v. 3, n. 1, p. 52–60, 2005.
- DIGGLE, P. J.; HEAGERTY, P. J.; LIANG, K.; ZEGER, S. L. **Analysis of Longitudinal Data, 2nd ed.** [s.l.] Oxford University Press, Oxford, 2002a.
- DINNOCENZO, S.; MATOS, S. M. A.; PRADO, M. S.; SANTOS, C. A. S. T.; ASSIS, A. M. O.; CRUZ, A. A.; MARCHIONI, D. M. L.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Padrão alimentar, asma e sibilos atópicos e não atópicos em crianças e adolescentes: estudo SCAALA, Salvador, Bahia, Brasil TT - Dietary pattern, asthma, and atopic and non-atopic wheezing in children and adolescents: SCAALA study, Salvador, Bahia State, Br. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 9, p. 1849–1860, 2014.
- DOHERTY, T.; WALFORD, H. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 53, 2014.
- DONDERS, A. R. T.; HEIJDEN, G. J. M. G. VAN DER; STIJNEN, T.; MOONS, K. G. M. Review : A gentle introduction to imputation of missing values. v. 59, p. 1087–1091, 2006.
- DONG, Y.; PENG, C. J. Principled missing data methods for researchers. v. 2004, p. 1–17,

2013.

DOUWES, J.; BROOKS, C.; DALEN, C. VAN; PEARCE, N. Importance of Allergy in Asthma : An Epidemiologic Perspective. v. 11, p. 434–444, 2011.

DURAN-TAULERIA, E.; RONA, R. J. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. **Thorax**, v. 54, n. 6, p. 476–481, 1999.

EDWARDS, M. R. *et al.* Addressing unmet needs in understanding asthma mechanisms. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 5, 2017.

ELDER, G. H.; JOHNSON, M. K.; CROSNOE, R. The Emergence and Development of Life Course Theory. *In: Handbook of the Life Course*. Springer, Boston, MA, p. 3–19, 2003.

FAIRLEY, L.; CABIESES, B.; SMALL, N.; PETHERICK, E. S.; LAWLOR, D. A.; PICKETT, K. E.; WRIGHT, J. Using latent class analysis to develop a model of the relationship between socioeconomic position and ethnicity: Cross-sectional analyses from a multi-ethnic birth cohort study. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, 2014.

FEITOSA, C. A.; SANTOS, D. N.; BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, L. M.; TELES, C. A. S.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Behavior problems and prevalence of asthma symptoms among Brazilian children. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 71, n. 3, p. 160–165, 2011a.

FIACCONE, R. L. **Métodos estatísticos para análise de dado categorizados com estruturas complexas**. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Estadual de Campinas - SP, 1998.

FIGUEIREDO, C. A.; AMORIM, L. D.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; MATOS, S. M. A.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: New evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 4, p. 1064–1068.e1, 2013.

FIGUEIREDO, C. A.; BARRETO, M. L.; MARIA, N. Europe PMC Funders Group Coassociations between IL10 polymorphisms , IL-10 production , helminth infection , and asthma / wheeze in an urban tropical population in Brazil. v. 131, n. 6, p. 1683–1690, 2016.

FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; ROTNITZKY, A. G. Regression Models for Discrete Longitudinal Responses. **Statistical Science**, v. 8, n. 3, p. 284–299, 1993.

FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; WARE, J. H. **Longitudinal Data Analysis**. [s.l.] New York: John Wiley & Sons, 2008.

FLEXEDER, C. *et al.* Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 67, n. 2, p. 257–264, 2012.

FORMANN, A. K.; KOHLMANN, T. Latent class analysis in medical research. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 5, n. 2, p. 179–211. 1996.

GARCIA, T. P.; MARDER, K. Neurodegenerative Diseases : Huntington ’ s Disease as a

Model. **Curr Neurol Neurosci Rep.**, v. 17, n. 2, p. 1–14, 2017.

GARDEN, F. L.; SIMPSON, J. M.; MELLIS, C. M.; MARKS, G. B.; INVESTIGATORS, C. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. **Eur Respir J**, v. 47, p. 499–509, 2016.

GELMAN, A.; HILL, J. **Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models**. Cambridge University Press, 2007.

GIBBONS, R. D.; HEDEKER, D.; DUTOIT, S. Advances in Analysis of Longitudinal Data. **Annual Review of Clinical Psychology**, n. March 2010, 2010.

GIELE, J. Z.; ELDER, G. H. **Methods of Life Course Research: Qualitative and Quantitative Approaches**. [s.l: s.n.].

GINA. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. **Gina**, p. 89, 2016.

GOLDSTEIN, H. Hierarchical Data Modeling in the Social Sciences. **Journal of Educational and Behavioral Statistics**, v. 20, n. 2, p. 201–204, 1995.

GOLDSTEIN, H.; CARPENTER, J. R.; BROWNE, W. J. Fitting multilevel multivariate models with missing data in responses and covariates that may include interactions and non-linear terms. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A: Statistics in Society**, v. 177, n. 2, p. 553–564, 2014.

GONÇALVES, D. M.; STEIN, A. T.; KAPCZINSKI, F. Performance of the Self-Reporting Questionnaire as a psychiatric screening questionnaire: a comparative study with Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 380–390, 2008.

GRAHAM, J. W.; HOFER, S. **Multiple imputation in multivariate research**. 2000.

GUERRA, S.; WRIGHT, A. L.; MORGAN, W. J.; SHERRILL, D. L.; HOLBERG, C. J.; MARTINEZ, F. D. Persistence of Asthma Symptoms during Adolescence. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 1, p. 78–85, 2004.

GUO, B.; AVEYARD, P.; FIELDING, A.; SUTTON, S. Using latent class and latent transition analysis to examine the transtheoretical model staging algorithm and sequential stage transition in adolescent smoking. **Substance Use and Misuse**, v. 44, n. 14, p. 2028–2042, 2009.

GUPTA, R. S.; ZHANG, X.; SHARP, L. .; SHANNON, J. .; WEISS, K. B. The protective effect of community factors on childhood asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 6, p. 1297–1304.e2, 2009.

GUSTAFSSON, P. A.; KJELLMAN, N. I. M.; BJORKSTEN, B. Family interaction and a supportive social network as salutogenic factors in childhood atopic illness. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 13, n. 1, p. 51–57, 2002.

HAMER, R. M.; SIMPSON, P. M. Last observation carried forward versus mixed models in the analysis of psychiatric clinical trials (American Journal of Psychiatry (2009) 166, (639–641)). **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 8, p. 942, 2009.

HARDY, R.; LAWLOR, D. A.; KUH, D. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders

Author Manuscripts A life course approach to cardiovascular aging. v. 11, n. 1, p. 101–113, 2015.

HARGREAVE, F. E.; NAIR, P. The definition and diagnosis of Asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 11, p. 1652–1658, 2009.

HAVLAND, I.; NEIDERHISER, J. M.; WALUM, H.; GANIBAN, J. M.; REISS, D.; LICHTENSTEIN, P.; LUNDHOLM, C.; SPOTTS, E. L.; ALMQVIST, C. The Observed Association between Maternal Anxiety and Adolescent Asthma: Children of Twin Design Suggest Familial Effects. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. e66040, 2013.

HEAGERTY, P. J. Marginalized transition models and likelihood inference for longitudinal categorical data. **Biometrics**, v. 58, n. 2, p. 342–351, 2002.

HEISIG, J. P.; SCHAEFFER, M.; GIESECKE, J. **The Costs of Simplicity: Why Multilevel Models May Benefit from Accounting for Cross-Cluster Differences in the Effects of Controls**. [s.l: s.n.]. v. 82

HENDERSON, J.; GRANELL, R.; HERON, J.; SHERIFF, A.; SIMPSON, A.; WOODCOCK, A.; STRACHAN, D. P.; SHAHEEN, S. O.; STERNE, J. A. C. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. **Thorax**, v. 63, n. 11, p. 974–980, 2008.

HEWETT, P.; GANSER, G. H. A comparison of several methods for analyzing censored data. **Annals of Occupational Hygiene**, v. 51, n. 7, p. 611–632, 2007.

HIN, L.-Y.; WANG, Y.-G. Working-correlation-structure identification in generalized estimating equations. **Revista Cubana de Cirugia**, v. 28, p. 642–658, 2009.

HOLGATE, S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. **Nature Medicine**, v. 18, n. 5, p. 673–683, 2012.

HOMISH, G. G.; EDWARDS, E. P.; EIDEN, R. D.; LEONARD, K. E. Analyzing family data: A GEE approach for substance use researchers. **Addictive Behaviors**, v. 35, n. 6, p. 558–563, 2010.

HOOGLAND, J. J.; BOOMSMA, A. Robustness Studies in Covariance Structure Modeling: An Overview and a Meta-Analysis. **Sociological Methods Research**, v. 26, p. 329, 1998.

HORAK, E.; GRÄSSL, G.; SKLADAL, D.; ULMER, H. Lung function and symptom perception in children with asthma and their parents. **Pediatric Pulmonology**, v. 35, n. 1, p. 23–28, 2003.

HOSE, A. J. *et al.* Latent class analysis reveals clinically relevant atopy phenotypes in 2 birth cohorts. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 6, p. 1935–1945.e12, 2017.

HOWARD, R.; RATTRAY, M.; PROSPERI, M.; CUSTOVIC, A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 15, n. 7, 2015.

HOX, J. **Multilevel Analysis Techniques and Applications**. Lawrence Erlbaum Associates,

Inc., 2002.

HUQUE, M. H.; CARLIN, J. B.; SIMPSON, J. A.; LEE, K. J. A comparison of multiple imputation methods for missing data in longitudinal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 18, n. 1, p. 168, 2018.

IBRAHIM, J. G.; CHEN, M. H.; LIPSITZ, S. R.; HERRING, A. H. Missing-data methods for generalized linear models: A comparative review. **Journal of the American Statistical Association**, v. 100, n. 469, p. 332–346, 2005.

JANG, A. S. *et al.* Impact of atopy on asthma and allergic rhinitis in the cohort for reality and evolution of adult asthma in korea. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 5, n. 3, p. 143–149, 2013.

JERRETT, M. *et al.* Traffic-related air pollution and asthma onset in children: A prospective cohort study with individual exposure measurement. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 10, p. 1433–1438, 2008.

JIN, Y.; NIE, B.; XIAO, Y. Theoretical model and application of multilevel modeling in the research of social system. **Kybernetes**, v. 37, n. 9–10, p. 1401–1408, 2008.

JOHANSSON, Å. M.; KARLSSON, M. O. Comparison of Methods for Handling Missing Covariate Data. **The AAPS Journal**, v. 15, n. 4, p. 1232–1241, 2013.

JUHN, Y. J.; QIN, R.; URM, S.; KATUSIC, S.; VARGAS-CHANES, D. The influence of neighborhood environment on the incidence of childhood asthma: A propensity score approach. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 4, p. 838–843, 2010.

KAPLAN, D. An Overview of Markov Chain Methods for the Study of Stage-Sequential Developmental Processes. **Developmental Psychology**, v. 44, n. 2, p. 457–467, 2008.

KARAHALIOS, A.; BAGLIETTO, L.; LEE, K. J.; ENGLISH, D. R.; CARLIN, J. B.; SIMPSON, J. A. The impact of missing data on analyses of a time-dependent exposure in a longitudinal cohort: A simulation study. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2013.

KIM, K.-N.; KIM, J. H.; KWON, H.-J.; KIM, B.-J.; HONG, S.-J.; LEE, S.-Y.; HONG, Y.-C.; BAE, S. Bisphenol A Exposure and Asthma Development in School-Age Children: A Longitudinal Study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e111383, 2014.

KITTELSON, A. J.; STEVENS-LAPSLEY, J. E.; SCHMIEGE, S. J. Determination of Pain Phenotypes in Knee Osteoarthritis: A Latent Class Analysis Using Data from the Osteoarthritis Initiative. **Arthritis Care and Research**, v. 68, n. 5, p. 612–620, 2016.

KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M. L. **Survival analysis: Techniques for censored and truncated data**, Springer-Verlag New York, Inc, 2003.

KLINE, R. B. **Principles and Practice of Structural Equation Modeling**. New York: the Guilford Press, 2005.

KLINNERT, M. D.; NELSON, H. S.; PRICE, M. R.; ADINOFF, A. D.; LEUNG, D. Y. M.; MRAZEK, D. A. Onset and Persistence of Childhood Asthma: Predictors From Infancy.

Pediatrics, v. 108, n. 4, p. e69–e69, 2001.

KOZYRSKYJ, A. L.; MAI, X.-M.; MCGRATH, P.; HAYGLASS, K. T.; BECKER, A. B.; MACNEIL, B. Continued Exposure to Maternal Distress in Early Life Is Associated with an Increased Risk of Childhood Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 177, n. 2, p. 142–147, 2008.

KUH, D.; BEN-SHLOMO, Y.; LYNCH, J.; HALLQVIST, J.; POWER, C. Life course epidemiology. **Journal of epidemiology and community health**, v. 57, n. 10, p. 778–783, 2003.

KWOK, O.-M.; UNDERHILL, A. T.; BERRY, J. W.; LUO, W.; ELLIOTT, T. R.; YOON, M. Analyzing Longitudinal Data with Multilevel Models: An Example with Individuals Living with Lower Extremity Intra-articular Fractures. **Rehabilitation psychology**, v. 53, n. 3, p. 370–386, ago. 2008.

LAM, P. logit.gee: Generalized Estimating Equation for Logistic Regression. **Zelig: Everyone's Statistical Software**, p. 1–10, 2007.

LAMA, M.; CHATTERJEE, M.; CHAUDHURI, T. K. Total serum immunoglobulin e in children with asthma. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 28, n. 2, p. 197–200, 2013.

LANDAU, S.; HARRIS, V.; BURN, D. J.; HINDLE, J. V.; HURT, C. S.; SAMUEL, M.; WILSON, K. C.; BROWN, R. G. Anxiety and anxious-depression in Parkinson's disease over a 4-year period: a latent transition analysis. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 03, p. 657–667, 2015.

LANZA, S. T.; COLLINS, L. M. A New SAS Procedure for Latent Transition Analysis: Transitions in Dating and Sexual Risk Behavior. **Dev Psychol**, v. 44, n. 2, p. 446–456, 2008.

LANZA, S. T.; COLLINS, L. M.; LEMMON, D. R.; SCHAFER, J. L. PROC LCA: A SAS Procedure for Latent Class Analysis. **Struct Equ Modeling**, v. 14, n. 4, p. 671–694., 2007.

LANZA, S. T.; PATRICK, M. E.; MAGGS, J. L. Latent transition analysis: Benefits of a latent variable approach to modeling transitions in substance use. **Journal of Drug Issues**, v. 40, n. 1, p. 93–120, 2010.

LANZA, S. T.; RHOADES, B. L. Analysis in Prevention and Treatment. v. 14, n. 2, p. 157–168, 2013.

LARSEN, F. B.; PEDERSEN, M. H.; FRIIS, K.; GLUÈMER, C.; LASGAARD, M. A Latent class analysis of multimorbidity and the relationship to socio-demographic factors and health-related quality of life. A national population-based study of 162,283 Danish Adults. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, p. 1–17, 2017.

LAWSON, J. A.; JANSSEN, I.; BRUNER, M. W.; HOSSAIN, A.; PICKETT, W. Asthma incidence and risk factors in a national longitudinal sample of adolescent Canadians: A prospective cohort study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 14, n. 1, 2014.

LEWIS, K. M. *et al.* Mother's education and offspring asthma risk in 10 European cohort studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 32, n. 9, p. 797–805, 2017.

LIANG, K.-Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models.

Biometrika, v. 73, p. pp13-22, 1986.

LIANG, K.; ZEGER, S. L.; APR, N. Liang.Bka.1986.Pdf. v. 73, n. 1, p. 13–22, 2007.

LIESHOUT, V.; J, R. Psychological Factors in Asthma. **British medical journal**, v. 1, n. 1, p. 406–407, 2008.

LIM, R. H.; KOBZIK, L.; DAHL, M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 5, n. 4, 2010.

LIND, N.; NORDIN, M.; PALMQUIST, E.; CLAESON, A. S.; MILLQVIST, E.; NORDIN, S. Coping and social support in asthma and allergy: The Västerbotten Environmental Health Study. **Journal of Asthma**, v. 52, n. 6, p. 622–629, 2015.

LIPSITZ, S.; LAIRD, N.; HARRINGTON, D. Generalized Estimation Equations for Correlated Binary Data: Using the Odds Ratio as a Measure of Association in Unbalanced Mixed Models with Nested Random Effects. **Biometrika**, v. 78, p. 153–160, 1991.

LITONJUA, A. A.; CAREY, V. J.; BURGE, H. A.; WEISS, S. T.; R., G. D. Parental History and the Risk for Childhood Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, n. 1, p. 176–181, 1998.

LITTLE, R. J. A. A Test of Missing Completely at Random for Multivariate Data with Missing Values. **Journal of the American Statistical Association**, v. 83, n. 404. 1988.

LITTLE, R. J. A.; RUBIN, D. B. **Statistical Analysis with Missing Data**. New York: John Wiley & Sons, 2002.

LIY, S.; DIXON, J.; GUANG, Q.; TIAN, Y.; MCCORKLE, R. Using Generalized Estimating Equations to Analyze Longitudinal Data in Nursing Research Shan Liu The Nethersole School of Nursing of The Chinese University of Hong Kong Jane Dixon Yale University School of Nursing Guang Qiu Nanfang Hospital Division of Ne. **Journal of Advanced Nursing**, v. 31, n. 7, p. 948–964, 2009.

LLOYD, J. E.; OBRADOVIĆ, J.; CARPIANO, R. M.; MOTTI-STEFANIDI, F. Multiple Imputation of Missing Multilevel , Longitudinal Data : A Case When Practical Considerations Trump Best Practices. **Journal of Modern Applied Statistical Methods**, v. 12, n. 1, 2013.

LOCKEY, R. F. Asthma Phenotypes: An Approach to the Diagnosis and Treatment of Asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, n. 6, p. 682–685, 2014.

LODGE, C. J. *et al.* Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, n. 11, p. 1351–1358, 2014.

LUKE, D. **Multilevel Modeling. Series: Quantitative Applications in the Social Sciences 143**. SAGE University Papers. 2004.

LYNCH, J.; SMITH, G. D. A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology. **Annu. Rev. Public Health**, v. 26, p. 1–35, 2005.

MÄKIKYRÖ, E. M. S.; JAAKKOLA, M. S.; JAAKKOLA, J. J. K. Subtypes of asthma based

on asthma control and severity : a latent class analysis. **Respiratory Research**, 2017.

MANDHANE, P. J.; GREENE, J. M.; COWAN, J. O.; TAYLOR, D. R.; SEARS, M. R. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 172, n. 1, p. 45–54, 2005.

MANGRIO, E.; HANSEN, K.; LINDSTROM, M.; KOHLER, M.; ROSVALL, M. Maternal educational level, parental preventive behavior, risk behavior, social support and medical care consumption in 8-month-old children in Malmo, Sweden. **BMC Public Health**, v. 11, p. 891, 2011.

MARTINEZ, F.; AL, W.; LM, T.; CJ, H.; M, H.; WJ., M. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. **N Engl J Med**, v. 332, n. 3, p. 133–8, 1995.

MATOS, S. M. A.; JESUS, S. R.; SALDIVA, S. R. D. M.; PRADO, M. S.; D'INNOCENZO, S.; ASSIS, A. M. O.; RODRIGUES, L. C.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; CRUZ, Á. A.; SIMÕES, S. D. M.; BARRETO, M. L. Overweight, asthma symptoms, atopy and pulmonary function in children of 4-12 years of age: Findings from the SCAALA cohort in Salvador, Bahia, Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 7, p. 1270–1278, 2011.

MATOS, S. M. A.; JESUS, S.; SALDIVA, S. D. M.; PRADO, M.; D'INNOCENZO, S.; ASSIS, A.; RODRIGUES, L.; BARRETO, M. Velocidade de ganho de peso nos primeiros anos de vida e excesso de peso entre 5-11 anos de idade , Salvador , Bahia , Brasil Weight gain rate in early childhood and overweight in children 5-11 years old in Salvador , Bahia State , Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 27, n. 4, p. 714–722, 2011.

MATTA, T. H.; FLOURNOY, J. C.; BYRNE, M. L. Developmental Cognitive Neuroscience Making an unknown unknown a known unknown : Missing data in longitudinal neuroimaging studies. **Developmental Cognitive Neuroscience**, n. March, p. 0–1, 2017.

MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized Linear Models**. [s.l: s.n.].

MCFARQUHAR, M.; MCKIE, S.; EMSLEY, R.; SUCKLING, J.; ELLIOTT, R.; WILLIAMS, S. Multivariate and repeated measures (MRM): A new toolbox for dependent and multimodal group-level neuroimaging data. **NeuroImage**, v. 132, p. 373–389, 2016.

MCPHERSON, S.; BARBOSA-LEIKER, C.; BURNS, G. L.; HOWELL, D.; ROLL, J. Missing data in substance abuse treatment research: Current methods and modern approaches. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 20, n. 3, p. 243–250, 2012.

MININI, P.; CHAVANCE, M. Sensitivity analysis of longitudinal binary data with non-monotone missing values. **Biostatistics**, v. 5, n. 4, p. 531–544, 2004.

MISHRA, G. D.; DOBSON, A. J. Multiple imputation for body mass index: Lessons from the Australian Longitudinal Study on Womens Health. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 19, p. 3077–3087, 2004.

MOLENBERGHS, G.; VERBEKE, G. **Model for Discrete Longitudinal Data**. Springer Science+Business Media, Inc., 2005.

MOLENBERGS, G.; KENWARD, M. G. **Missing Data In Clinical Studies**. John Wiley &

Sons Ltd, 2007.

MONCAYO, A. L.; VACA, M.; OVIEDO, G.; ERAZO, S.; QUINZO, I.; FIACCONE, R. L.; CHICO, M. E.; BARRETO, M. L.; COOPER, P. J. Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador. **Thorax**, v. 65, n. 5, p. 409–416, 2010.

MOONEY, S. J.; JOSHI, S.; CERDÁ, M.; KENNEDY, G. J.; BEARD, J. R.; RUNDLE, A. G. Longitudinal Patterns of Physical Activity Among Older Adults: A Latent Transition Analysis. **American Journal of Epidemiology**, **187(7)**, 1549–1558. doi:1, v. 187, n. 7, p. 1549–1558, 2018.

MOONS, K. G. M.; DONDERS, R. A. R. T.; STIJNEN, T.; HARRELL, F. E. Using the outcome for imputation of missing predictor values was preferred. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 59, n. 10, p. 1092–1101, 2006.

MOORE, W. *et al.* Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 181, n. 4, p. 315–23, 2010.

NAKAI, M.; CHEN, D.; NISHIMURA, K.; MIYAMOTO, Y. Comparative Study of Four Methods in Missing Value Imputations under Missing Completely at Random Mechanism. v. 2014, n. February, p. 27–37, 2014.

NETO, H. J. C. *et al.* Asthma and rhinitis in South America: How different they are from other parts of the world. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 4, n. 2, p. 62–67, 2012.

NEVALAINEN, J.; KENWARD, M. G.; VIRTANEN, S. M. Missing values in longitudinal dietary data: A multiple imputation approach based on a fully conditional specification. **Statistics in medicine**, v. 28, p. 3657–3669, 2009.

NOORAEE, N.; MOLENBERGHS, G.; ORMEL, J.; HEUVEL, E. R. VAN DEN. Strategies for handling missing data in longitudinal studies with questionnaires. **Journal of Statistical Computation and Simulation**, v. 88, n. 17, p. 3415–3436, 2018.

NUNES, C.; PEREIRA, A. M.; MORAIS-ALMEIDA, M. Asthma costs and social impact. **Asthma Research and Practice**, v. 3, n. 1, p. 1–11, 2017.

NUNES, L. N.; KLÜCK, M. M.; FACHEL, J. M. G. Uso da imputação múltipla de dados faltantes : uma simulação utilizando dados epidemiológicos Multiple imputations for missing data : a simulation with epidemiological data. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 2, p. 268–278, 2009.

NUNEZ-ANTON, V.; WOODWORTH, G. G. Analysis of Longitudinal Data with Unequally Spaced Observations and Time- Dependent Correlated Errors. v. 50, n. 2, p. 445, 1994.

ODDY, W. H.; HOLT, P. G.; SLY, P. D.; READ, A W.; LANDAU, L. I.; STANLEY, F. J.; KENDALL, G. E.; BURTON, P. R. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. **Bmj**, v. 319, n. 7213, p. 815–9, 1999.

OKSEL, C.; GRANELL, R.; MAHMOUD, O.; CUSTOVIC, A.; HENDERSON, A. J. Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. **Journal of Allergy and Clinical**

Immunology, 2018.

OLAND, A. A.; BOOSTER, G. D.; BENDER, B. G. Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children. **World Allergy Organization Journal**, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2017.

OREN, E.; GERALD, L.; STERN, D. A.; MARTINEZ, F. D.; WRIGHT, A. L. Self-Reported Stressful Life Events During Adolescence and Subsequent Asthma: A Longitudinal Study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 2, p. 427–434.e2, 2017.

OREN, E.; ROTHERS, J.; STERN, D.; MORGAN, W.; HALONEN, M.; WRIGHT, A. L. Cough During Infancy and Subsequent Childhood Asthma Eyal. **Clin Exp Allergy**, v. 45, n. 9, p. 1439–1446, 2015.

PAHWA, P.; SENTHILSELVAN, A.; MCDUFFIE, H. H.; DOSMAN, J. A. Predictors of onset of wheezing in grain elevator workers. **Canadian Respiratory Journal**, v. 5, n. 3, p. 200–205, 1998.

PAN, W. Akaike ' s Information Criterion in Generalized Estimating Equations. **Biometrics**, v. 57, n. 1, p. 120–125, 2001.

PAN, Y.; LIU, H.; LAU, P.; LUO, F. A latent transition analysis of bullying and victimization in Chinese primary school students. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8, p. 1–14, 2017.

PANDEYA, N.; PURDIE, D. M.; GREEN, A.; WILLIAMS, G. Repeated Occurrence of Basal Cell Carcinoma of the Skin and Multifailure Survival Analysis: Follow-up Data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. **American Journal of Epidemiology**, v. 161, n. 8, p. 748–754, 15 abr. 2005.

PANICO, L.; STUART, B.; BARTLEY, M.; KELLY, Y. Asthma trajectories in early childhood: Identifying modifiable factors. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, 2014.

PEARCE, N.; AÏT-KHALED, N.; BEASLEY, R.; MALLOL, J.; KEIL, U.; MITCHELL, E.; ROBERTSON, C.; GROUP, I. P. T. S. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **European Respiratory Journal**, v. 62, p. 758–766, 2007.

PEDERSEN, A. B.; MIKKELSEN, E. M.; CRONIN-FENTON, D.; KRISTENSEN, N. R.; PEDERSEN, L.; PETERSEN, I. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. **Clinical Epidemiology**, v. 9, p. 157–166, 2017.

PEMBREY, L. *et al.* Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. **ERJ Open Research**, v. 4, n. 3, p. 00013-2018, 2018.

PEPE, M. S.; JANES, H. Insights into latent class analysis. **Technical report**, n. January 2005, p. 236, 2005.

PEPE, M. S.; JANES, H. Insights into latent class analysis of diagnostic test performance. **Biostatistics**, v. 8, n. 2, p. 474–484, 2007.

PINEDA, N. I. S.; SANTOS, MATILDE P, P. R. DOS; ALVES CARDOSO, M. R.; OLÍMPIO DA ROCHA, G.; ALVES FERREIRA AMORÍN, L. D.; MIRANDA ESQUIVEL, R. DE;

SILVA DE CARVALHO, F.; LIMA BARRETO, M. Formaldehído en viviendas urbanas en Salvador, Bahía-Brasil. **Revista Internacional de Contaminacion Ambiental**, v. 33, n. 2, p. 183–197, 2017.

PINTO, L. A.; STEIN, R. T.; KABESCH, M. Impact of genetics in childhood asthma. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, p. 68–75, 2008.

PLATTS-MILLS, T. A. E. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 8 II, 2001.

POLE, J. D.; MUSTARD, C. A.; TO, T.; BEYENE, J.; ALLEN, A. C. Antenatal steroid therapy for fetal lung maturation and the subsequent risk of childhood asthma: a longitudinal analysis. **Journal of pregnancy**, v. 2010, p. 789748, 2010.

PONTE, E.; ABREU FRANCO, R.; SOUZA-MACHADO, A.; SOUZA-MACHADO, C.; AUGUSTO CRUZ, Á. Artigo Original Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde* Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 1, p. 15–19, 2007.

PRADY, S. L.; PICKETT, K. E.; CROUDACE, T.; MASON, D.; PETHERICK, E. S.; MCEACHAN, R. R. C.; GILBODY, S.; WRIGHT, J. Maternal psychological distress in primary care and association with child behavioural outcomes at age three. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 25, n. 6, p. 601–613, 2016.

PREISSER, J. S.; LOHMAN, K. K.; RATHOUZ, P. J. Performance of weighted estimating equations for longitudinal binary data with drop-outs missing at random. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 20, p. 3035–3054, 2002.

RAUNDENBUSH, S. W.; BRYK, A. S. **Hierarchical Linear Models - Applications and Data Analysis Methods**. [s.l.] SAGE Publications Inc, 2002.

REDDEL, H. K. *et al.* A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. **European Respiratory Journal**, v. 46, n. 3, p. 622–639, 2015.

RIBEIRO-SILVA, R. DE C.; BARRETO, M. L.; RAMOS, D.; CRUZ, A. A.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; MALTA, D. C. Tendência da asma na adolescência no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) 2012 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. suppl 1, 2018.

ROBERTS, M. B.; SULLIVAN, M. C.; WINCHESTER, S. B. Examining solutions to missing data in longitudinal nursing research. **Journal for Specialists in Pediatric Nursing**, v. 22, n. 2, p. 1–12, 2017.

ROBERTS, T. J.; WARD, S. E. Using Latent Transition Analysis in Nursing Research to Explore Change Over Time. **Nurs Res.**, v. 60, n. 1, p. 73–79, 2011.

ROBINS, J. M.; WANG, N. **Inference for imputation estimators**. 1999.

ROBINSON, D.; HUMBERT, M.; BUHL, R.; CRUZ, A. A.; INOUE, H.; KOROM, S.; HANANIA, N. A.; NAIR, P. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. **Clinical and Experimental Allergy**,

v. 47, n. 2, p. 161–175, 2017.

RUBIN, D. B. Inference and missing data. **Biometrika**, v. 63, n. 3, p. 581–592, 1976.

RUBIN, D.B. Multiple Imputation After 18+ Years. **Journal of the American Statistical Association**, v. 91, n. 434, p. 473–489, 1996.

RUBIN, L. H.; WITKIEWITZ, K.; ANDRE, J. S.; REILLY, S. Methods for Handling Missing Data in the Behavioral Neurosciences: Don't Throw the Baby Rat out with the Bath Water. **Journal of undergraduate neuroscience education : JUNE : a publication of FUN, Faculty for Undergraduate Neuroscience**, v. 5, n. 2, p. A71-7, 2007.

SAGOE, D.; PALLESEN, S.; HANSS, D.; LEINO, T.; MOLDE, H.; MENTZONI, R. A.; TORSHEIM, T. The relationships between mental health symptoms and gambling behavior in the transition from adolescence to emerging adulthood. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n. MAR, p. 1–11, 2017.

SANTOS, L. M.; SANTOS, D. N. DOS; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Maternal mental health and social support: Effect on childhood atopic and non-atopic asthma symptoms. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 11, p. 1011–1016, 2012.

SAVENIJE, O. E. *et al.* Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 6, p. 1505–1512.e14, 2011.

SCHAFFER, J. L. **Analysis of Incomplete Multivariate Data**. Chapman & Hall/CRC, 1997.

SCHAFFER, J. L.; GRAHAM, J. W. Missing Data: Our View of the State of the Art. **Psychological Methods**. v. 7, n. 2, p. 147–177, 2002.

SCHMITT, P.; MANDEL, J.; GUEDJ, M. A Comparison of Six Methods for Missing Data Imputation. **J Biomet Biostat**, v. 6, n. 1, p. 1–6, 2015.

SCHROEDER, A. *et al.* Food allergy is associated with an increased risk of asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 2, p. 261–270, 2009.

SCHULTZ, A.; DEVADASON, S. G.; SAVENIJE, O. E. M.; SLY, P. D.; SOUËF, P. N. LE; BRAND, P. L. P. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 99, n. 1, p. 56–60, 2010.

SCORZA, P.; MASYN, K. E.; SALOMON, J. A.; BETANCOURT, T. S. A Latent Transition Analysis for the Assessment of Structured Diagnostic Interviews. **Psychol Assess.**, v. 27, n. 3, p. 975–984, 2015.

SEARS, M. R. Descriptive epidemiology of asthma. **Lancet**, v. 350, p. SIII1, 1997.

SEARS, M. R. Predicting asthma outcomes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 4, p. 829–836, 2015.

SEARS, M. R.; GREENE, J. M.; WILLAN, A. R.; WIECEK, E. M.; TAYLOR, D. R.; FLANNERY, E. M.; COWAN, J. O.; HERBISON, G. P.; SILVA, P. A.; POULTON, R. A

Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 15, p. 1414–1422, 9 out. 2003.

SHANKARDASS, K.; JERRETT, M.; MILAM, J.; RICHARDSON, J.; BERHANE, K.; MCCONNELL, R. Social environment and asthma: associations with crime and No Child Left Behind programmes. **Journal of epidemiology and community health**, v. 65, n. 10, p. 859–865, out. 2011.

SHULTS, J.; SU, W.; TU, X.; KIM, H.; AMSTERDAM, J.; HILBE, J. M.; TEN-HAVE, T. A comparison of several approaches for choosing between working correlation structures in generalized estimating equation analysis of longitudinal binary data. **Statistics in medicine**, v. 28, p. 2338–2355, 2009.

SILVA, M. B.; AMOR, A. L. M.; SANTOS, L. N.; GALVÃO, A. A.; OVIEDO V, A. Y.; SILVA, E. S.; BARBOSA, C. G.; COOPER, P. J.; FIGUEIREDO, C. A.; RIBEIRO, R. DE C.; ALCÂNTARA-NEVES, N. M. Data on prevalence and risk factors associated with *Toxocara* spp infection, atopy and asthma development in Northeast Brazilian school children. **Data in Brief**, v. 9, p. 425–428, 2016.

SIMÕES, S. M.; CUNHA, S. S.; CRUZ, Á. A.; DIAS, K. C.; ALCÂNTARA-NEVES, N. M.; AMORIM, L. D.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. A community study of factors related to poorly controlled asthma among Brazilian Urban children. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. 3–8, 2012a.

SIN, D. D.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and the lung: 4 · Obesity and asthma. **Thorax**, v. 63, n. 11, p. 1018 LP-1023, 1 nov. 2008.

SINGER, J. D.; WILLETT, J. B. **Applied Longitudinal Data Analysis : Modeling Change and Event Occurrence**. Oxford University Press, Inc. 2003.

SINHARAY, S.; STERN, H. S.; RUSSELL, D. The use of multiple imputation for the analysis of missing data. **Psychological Methods**, v. 6, n. 4, p. 317–329, 2001.

SKRONDAL, A.; RABE-HESKETH, S. Some applications of generalized linear latent and mixed models in epidemiology: Repeated measures, measurement error and multilevel modeling. **Norsk Epidemiologi**, v. 13, n. 2, p. 265–278, 2003.

SOTO-RAMÍREZ, N.; ZIYAB, A. H.; KARMAUS, W.; ZHANG, H.; KURUKULAARATCHY, R.; EWART, S.; ARSHAD, S. Epidemiologic Methods of Assessing Asthma and Wheezing Episodes in Longitudinal Studies: Measures of Change and Stability. **Journal of Epidemiology**, v. 23, n. 6, p. 399–410, 2013.

SOTO-RAMÍREZ, N.; ZIYAB, A. H.; KARMAUS, W.; ZHANG, H.; KURUKULAARATCHY, R.; EWART, S.; ARSHAD, S.; BELGRAVE, D. C. M.; CUSTOVIC, A.; SIMPSON, A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 9, n. 10, p. 921–936, 2013.

SPENCER, N. Maternal education, lone parenthood, material hardship, maternal smoking, and longstanding respiratory problems in childhood: Testing a hierarchical conceptual framework.

Journal of Epidemiology and Community Health, v. 59, n. 10, p. 842–846, 2005.

SPRATT, M.; CARPENTER, J.; STERNE, J. A. C.; CARLIN, J. B.; HERON, J.; HENDERSON, J.; TILLING, K. Strategies for multiple imputation in longitudinal studies. **American Journal of Epidemiology**, v. 172, n. 4, p. 478–487, 2010.

SPYCHER, B. D.; SILVERMAN, M.; BROOKE, A. M.; MINDER, C. E.; KUEHNI, C. E. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. **European Respiratory Journal**, v. 31, n. 5, p. 974 LP-981, 1 maio 2008.

STEIN, R. T.; MARTINEZ, F. D. Asthma phenotypes in childhood: Lessons from an epidemiological approach. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 5, n. 2, p. 155–161, 2004.

STERNE, J. A. C.; WHITE, I. R.; CARLIN, J. B.; SPRATT, M.; ROYSTON, P.; KENWARD, M. G.; WOOD, A. M.; CARPENTER, J. R. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: Potential and pitfalls. **BMJ (Online)**, v. 339, n. 7713, p. 157–160, 2009.

STERNTHAL, M. J.; JUN, H.-J.; EARLS, F.; WRIGHT, R. J. Community violence and urban childhood asthma: a multilevel analysis. **The European respiratory journal**, v. 36, n. 6, p. 1400–1409, dez. 2010.

STRACHAN, D. P.; COOK, D. G. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. **Thorax**, v. 52, n. 10, p. 905–914, 1997.

STRINA, A.; BARRETO, M. L.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C. Risk factors for non-atopic asthma/wheeze in children and adolescents: A systematic review. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2014.

SUBBARAO, P.; MANDHANE, P. J.; SEARS, M. R. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. **Canadian Medical Association Journal**, v. 181, n. 9, p. E181–E190, 2009.

SUBRAMANIAN, S. V.; JUN, H. J.; KAWACHI, I.; WRIGHT, R. J. Contribution of race/ethnicity and country of origin to variations in lifetime reported asthma: Evidence for a nativity advantage. **American Journal of Public Health**, v. 99, n. 4, p. 690–697, 2009.

SUTHERLAND, E. R. Linking obesity and asthma. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1311, n. 1, p. 31–41, 2014.

TERUYA, C.; HSER, Y.-I. **Turning Points in the Life Course: Current Findings and Future Directions in Drug Use Research**. [s.l.: s.n.]. v. 3

TÉTREAULT, L.-F.; DOUCET, M.; GAMACHE, P.; FOURNIER, M.; BRAND, A.; KOSATSKY, T.; SMARGIASSI, A. Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Québec. **Environmental Health Perspectives**, v. 124, n. 8, p. 1276–1282, 2016.

TO, T.; GERSHON, A.; WANG, C.; DELL, S.; CICUTTO, L. Persistence and Remission in Childhood Asthma. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 161, n. 12, p. 1197, 2007.

TODD, N. R.; HOUSTON, J. D. Examining Patterns of Political, Social Service, and

Collaborative Involvement of Religious Congregations: A Latent Class and Transition Analysis. **American Journal of Community Psychology**, v. 51, n. 3–4, p. 422–438, 2013.

TORÉN, K.; EKERLJUNG, L.; KIM, J.-L.; HILLSTRÖM, J.; WENNERGREN, G.; RÖNMARK, E.; LÖTVALL, J.; LUNDBÄCK, B. Adult-onset asthma in west Sweden – Incidence, sex differences and impact of occupational exposures. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 11, p. 1622–1628, 2011.

TRINDADE, D. D. B.; OSPINA, R.; AMORIM, L. D. Choosing the right strategy to model longitudinal count data in epidemiology: An application with CD4 cell counts. **Epidemiology Biostatistics and Public Health**, v. 12, n. 4, p. 1–11, 2015.

TSE, S. M.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; COULL, B. A.; LITONJUA, A. A.; OKEN, E.; GOLD, D. R. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. **J Allergy Clin Immunol**, v. 25, n. 3, p. 289–313, 2016.

TSENG, C.; ELASHOFF, R.; LI, N.; LI, G. Longitudinal data analysis with non-ignorable missing data Chi-hong. v. 25, n. 1, p. 205–220, 2016.

TU, X. M.; KOWALSKI, J.; ZHANG, J.; LYNCH, K. G.; CRITS-CHRISTOPH, P. Power analyses for longitudinal trials and other clustered designs. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 18, p. 2799–2815, 2004.

TWISK, J.; VENDE, W. DE. Attrition in longitudinal studies. How to deal with missing data. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 55, p. 329–337, 2002.

TWISK, J. W. R. **Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology**. Second ed. [s.l.] Cambridge University Press, 2003.

VACEK, P. M. The Effect of Conditional Dependence on the Evaluation of Diagnostic Tests. **International Biometric Society**, v. 41, n. 4, p. 959–968, 1985.

VERBEKE, G.; MOLENBERGHS, G. **Linear Mixed Models for Longitudinal Data**. [s.l.] New York: Springer-Verlag, 2000.

WEINMAYR, G.; KELLER, F.; KLEINER, A.; PREL, J. B. DU; GARCIA-MARCOS, L.; BATLLÉS-GARRIDO, J.; GARCIA-HERNANDEZ, G.; SUAREZ-VARELA, M. M.; STRACHAN, D. P.; NAGEL, G. Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the ISAAC phase II Spain study. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 43, n. 2, p. 223–232, 2013.

WELCH, C. A.; PETERSEN, I.; BARTLETT, J. W.; WHITE, I. R.; MARSTON, L.; MORRIS, R. W.; NAZARETH, I.; CARPENTER, J. Evaluation of two-fold fully conditional specification multiple imputation for longitudinal electronic health record data. n. May 2013, 2014.

WHITE, I. R.; ROYSTON, P.; WOOD, A. M. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. **Statistics in Medicine**, v. 30, n. 4, p. 377–399, 2011.

WRAITH, D.; WOLFE, R. Classifying patients by their characteristics and clinical presentations; the use of latent class analysis. **Respirology**, v. 19, n. 8, p. 1138–1148, 2014.

WULFF, J. N.; EJLSKOV, L. Multiple imputation by chained equations in praxis: Guidelines

and review. **Electronic Journal of Business Research Methods**, v. 15, n. 1, p. 41–56, 2017.

XU, R.; DEMAURO, S.; FENG, R. The impact of parental history on children's risk of asthma: a study based on the National Health and Nutrition Examination Survey-III. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 51, 2015.

XUAN, W. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze. **Thorax**. v57, p.104–109. 2002.

YOUNG, R.; JOHNSON, D. R. Handling Missing Values in Longitudinal Panel Data With Multiple Imputation. **J Marriage Fam**, v. 77, n. 1, p. 277–294, 2015.

YU, S. The Life-Course Approach to Health. **American Journal of Public Health**, v. 96, n. 5, p. 768, maio 2006.

ZACHARASIEWICZ, A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma. **ERJ Open Research**, v. 2, n. 3, p. 00042-2016, 2016.

ZHOU, C.; BAÏZ, N.; ZHANG, T.; BANERJEE, S.; ANNESI-MAESANO, I. Modifiable exposures to air pollutants related to asthma phenotypes in the first year of life in children of the EDEN mother-child cohort study. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, 2013.

ARTIGO 3**ANÁLISE DE TRANSIÇÃO LATENTE NA AVALIAÇÃO DA MUDANÇA DOS
SINTOMAS DE ASMA ENTRE A INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA****LATENT TRANSITION ANALYSIS FOR THE EVALUATION OF THE DYNAMICS
OF ASTHMA SYMPTOMS BETWEEN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE**

RESUMO

Introdução: A asma compreende um conjunto de doenças cujas manifestações variam com a idade e com interação de fatores em diferentes níveis e contextos contribuindo para a sua determinação. Mesmo com todos os esforços de pesquisas nacionais e internacionais, a compreensão da história natural da asma ainda é uma área ativa de investigação, especialmente entre a infância e a adolescência. Estudar a trajetória da asma é importante porque diferentes padrões da doença expressos durante a infância são importantes preditores para desfechos indesejados na adolescência. Neste artigo buscou-se definir fenótipos de asma na infância e adolescência usando o conceito de variável latente, bem como avaliar as transições entre esses fenótipos e os potenciais fatores associados ao processo de transição. **Métodos:** Dados da linha de base (1445 crianças), da 1ª onda (1363 crianças) e da 2ª onda (1206 adolescentes) do estudo longitudinal com crianças e adolescentes do projeto *Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America* (SCAALA- Salvador) são utilizados. Fenótipos de asma foram definidos por meio da Análise de Classes Latentes em cada ponto do tempo e, posteriormente, a Análise de Transição Latente foi utilizada para descrever as transições entre os fenótipos e estimar o efeito de fatores de risco associados às nas probabilidades de transição. **Resultados:** Os fenótipos “Assintomático” e “Sintomático” foram descritos usando análise de classes latentes. Aproximadamente 5% dos assintomáticos na infância passaram a ser sintomáticos na meia infância, o mesmo tendo sido observado na transição da meia infância para a adolescência. Transtorno mental comum materno foi apontado como fator de risco importante para estados menos saudáveis tanto na infância quanto na adolescência. **Conclusão:** Os sintomas de asma compõem um fenômeno instável e o seu movimento é frequente, especialmente no período entre a infância e a adolescência. Confirmou-se o papel da saúde mental materna como fator de risco para a saúde respiratória da criança, bem como sua manutenção na adolescência.

Palavras-chave: Análise de Transição Latente, Estudos Longitudinais, Infância e adolescência, Sintomas de asma.

ABSTRACT

Introduction: Asthma comprises a set of symptoms whose manifestations vary with age and within the interaction of factors contributing to its determination and coming from different levels and contexts. Even with all national and international research efforts, understanding the natural history of asthma is still an active area of research, especially between childhood and adolescence. Studying the path of asthma is important because different patterns of disease expressed during childhood are important predictors of undesirable outcomes in adolescence. In this article we aimed to define asthma phenotypes in childhood and adolescence using the latent variable concept, as well as to evaluate the transitions between these phenotypes and the potential factors associated with the transition process. **Methods:** A longitudinal study with children and adolescents from the Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America project (SCAALA- Salvador). The baseline data (1445 children), the first wave data (1363 children) and the second wave data (1206 adolescents) were used. Asthma phenotypes were defined by means of Latent Class Analysis at each point of time and Latent Transition Analysis was later used to assess the transitions between such phenotypes and the potential associated with this transition. **Results:** Two phenotypes were found using LCA, which were called "Asymptomatic" and "Symptomatic". Few asymptomatic individuals (approximately 5%) in infancy became symptomatic in middle childhood, the same been observed in the transition from middle childhood to adolescence. Common maternal mental disorder was pointed out as an important risk factor for less healthy states in both childhood and adolescence. **Conclusion:** The asthma symptoms make up an unstable phenomenon and its dynamics is high, especially from childhood to adolescence. The role of maternal mental health as a risk factor for the child's respiratory health, as well as its maintenance in adolescence, was confirmed.

Keywords: Latent Transition Analysis, Longitudinal Studies, Childhood and Adolescence, Asthma Symptoms.

1. INTRODUÇÃO

Tem havido crescente interesse por Modelagem com Variáveis Latentes (não observadas diretamente) (Kline, 2005; Amorim *et al.*, 2010; Chavance *et al.*, 2010; Larsen *et al.*, 2017), na pesquisa em saúde e, em particular, em aplicações para definir fenótipos de doenças (Depner *et al.*, 2014; Kittelson, Stevens-Lapsley e Schmiege, 2016; Hose *et al.*, 2017; Mäkikyrö, Jaakkola e Jaakkola, 2017), bem como para identificar padrões na história natural da doença ao longo do tempo (Soto-Ramírez *et al.*, 2013; Panico *et al.*, 2014; Garden *et al.*, 2016). Uma das metodologias com crescente aplicação é a Análise da Transição Latente (em inglês, LTA), a qual faz parte da classe de modelos denominada modelos de mistura. O foco é a modelagem de variáveis latentes categóricas, que representam subpopulações em situações em que a classificação da população não é conhecida, mas feita com base nos dados. LTA é uma abordagem utilizada quando se tem medidas repetidas para os mesmos indicadores e é útil para avaliar a transição entre comportamentos ao longo do tempo, bem como prever a associação da transição com covariáveis (Collins e Lanza, 2010).

LTA tem sido mais comumente usada na análise de dados em ciências sociais e do comportamento (Chung, Park e Lanza, 2005; Lanza e Collins, 2008; Guo *et al.*, 2009; Lanza, Patrick e Maggs, 2010; Todd e Houston, 2013; Sagoe *et al.*, 2017), mas nos últimos cinco anos LTA tem sido incorporada ao arsenal metodológico para responder a questões científicas da área de saúde, especialmente aquelas ligadas às doenças crônicas. Esta metodologia permite avaliar padrões longitudinais de várias manifestações de doenças em um único modelo para simultaneamente definir fenótipos/perfis e examinar suas transições ao longo do tempo. Por exemplo, 513 pacientes com doença de Parkinson foram avaliados ao longo de 4 anos e a LTA foi utilizada para identificar estados latentes clinicamente significativos, estudar as transições entre esses estados ao longo do tempo e estudar características clínicas e demográficas que predizem trajetórias comuns aos estados latentes (Landau *et al.*, 2015). Em se tratando de doenças do trato respiratório, como a asma, Soto-Ramírez e colaboradores (2013) utilizaram LTA para identificar estados latentes relacionados à ocorrência de asma e sibilância e avaliar suas probabilidades de transição em diferentes idades (1, 2, 4, 10 e 18 anos). Garden e colaboradores (2016), utilizando dados de 370 crianças com idades de 1,5 a 11,5 anos pertencentes à uma coorte australiana (*Childhood Asthma Prevention Study, CAPS*), ajustaram modelos de transição latente para definir fenótipos de sintomas respiratórios na infância (1,5 – 5 anos) e meia infância (8 -11,5 anos) e avaliar as transições entre os fenótipos em cada fase da vida. Neste estudo foram encontrados quatro tipos de fenótipos. Na primeira infância foram:

não atópico/poucos sintomas; atópico/poucos sintomas; não atópicos/sintomas de asma e rinite; e atópicos/sintomas de asma e rinite. Na meia infância distinguiram-se em: não atópico/sem doença respiratória; atópico/sem doença respiratória, não atópico, com sintomas de asma/ausência inflamação das vias aéreas; e asma atópica. O estudo avaliou, separadamente, a transição entre os fenótipos na infância e na meia infância e observou que a transição entre fenótipos ocorre mais comumente na primeira infância.

A asma configura-se como uma das principais doenças da infância, sendo a doença respiratória crônica que mais afeta crianças e adolescentes (Feitosa *et al.*, 2011; Simões *et al.*, 2012; GINA, 2016). É considerado um importante problema de saúde pública em todo o mundo, afetando milhões de pessoas, podendo em alguns casos ser potencialmente fatal, com um enorme impacto na qualidade de vida do doente e sua família e com custos econômicos importantes (Brasil, 2010; Reddel *et al.*, 2015; Ribeiro-Silva *et al.*, 2018). Os indivíduos asmáticos sofrem não só com os sintomas causados pela doença, mas também por restrições na vida diária e má qualidade de vida, que podem acarretar em risco para problemas em idades futuras (Chatkin e Menezes, 2005; Oren *et al.*, 2015). Apesar de décadas de pesquisas sobre a etiologia da asma, a compreensão da história natural da doença ainda permanece obscura. Isso se deve, sobretudo, ao fato da asma ser uma morbidade complexa, de caráter multifatorial, cujas manifestações variam com a idade, podendo aparecer e desaparecer em qualquer fase da vida e com interação de fatores em diferentes níveis e contextos, que podem contribuir para a determinação da doença. Fatores que foram associados à ocorrência de asma na infância incluem o ambiente, condições socioeconômicas, genética, fatores gestacionais, nutricionais e psicossociais (Duran-Tauleria e Rona, 1999; Pinto, Stein e Kabesch, 2008; Gupta *et al.*, 2009; Asher *et al.*, 2010; Matos *et al.*, 2011; Alcantara-Neves *et al.*, 2012; D'Innocenzo *et al.*, 2014; Strina *et al.*, 2014; Lind *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2016;). A maioria dos estudos, no entanto, se debruça em estudar cada um desses fatores separadamente, não explicando satisfatoriamente a alta prevalência da doença, tampouco esclarecendo o seu curso em fases importantes da vida, como a transição da infância para a adolescência. Desta forma, estudar a trajetória da asma é importante porque diferentes padrões da doença expressos durante a infância são importantes preditores para desfechos indesejados em idades futuras, como na adolescência. A identificação precoce dos fatores que podem estar associados aos diferentes padrões de transição respiratória

pode contribuir para a promoção de intervenções que possam alterar o curso e a dinâmica dos sintomas da doença.

LTA é uma técnica que pode servir para fornecer evidências empíricas que dêem suporte à hipótese de que a asma é uma entidade heterogênea, de modo que algumas crianças com sibilância e outros sintomas respiratórios no início da vida progridem para asma entre a infância e a adolescência, enquanto outras se tornam assintomáticas. Adicionalmente, configura-se como uma metodologia capaz de auxiliar no estabelecimento de padrões de asma/sibilância na infância e adolescência.

Este artigo tem por objetivos: definir perfis de asma na infância e adolescência usando o conceito de variável latente; e avaliar as transições entre esses perfis e os potenciais fatores associados ao processo de transição. Para responder a essas questões são utilizados os dados longitudinais do projeto SCAALA (*Social Changes, Asthma and Allergy in Latin América*) conduzido em uma população da cidade de Salvador (Barreto *et al.*, 2006), com dados coletados nos anos de 2005, 2007 e 2013.

2. METODOLOGIA

2.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO E DADOS UTILIZADOS

A linha de base da coorte SCAALA-Salvador é composta por 1445 crianças de 4-11 anos de idade, em 2005. Detalhes sobre a linha de base do estudo, questionários utilizados e análises realizadas foram publicados em detalhes anteriormente (Barreto *et al.*, 2006; Cunha *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2012). As crianças incluídas foram recrutadas de uma outra pesquisa longitudinal, desenhada para avaliar o impacto do programa de saneamento 'Bahia Azul' na saúde de crianças (Barreto *et al.*, 1997). Durante a primeira visita para a coleta de dados domiciliares do SCAALA foram obtidas informações sobre asma, alergia, condições socioeconômicas, histórico familiar de asma, uso de medicamentos, assim como foram realizados exames de sangue e parasitológicos. Em 2006-2007, realizou-se um segundo inquérito com 1363 (5 -13 anos) participantes com o objetivo de coletar informações sobre a exposição domiciliar a formaldeído (Pineda *et al.*, 2017), além de terem sido obtidas informações sobre questões relacionadas a

sintomas de asma nos últimos 12 meses, e ainda informações sobre fatores psicossociais. Em 2013, quando os indivíduos tinham entre 12-19 anos, ocorreu o terceiro inquérito e uma nova avaliação psicossocial, além da obtenção de dados sobre asma, alergia, condições socioeconômicas e histórico familiar de asma. Em 2013 alguns participantes do primeiro e segundo inquéritos não foram localizados, sendo, portanto, seu número reduzido para 1206 (Feitosa, 2017). Na análise conduzida neste estudo, cinco indicadores binários com questões relacionadas aos últimos 12 meses da data da entrevista são utilizados para definir os fenótipos de asma: ter tido ataques de chiado/piado; ter acordado à noite por causa de chiado/piado; ter tido dificuldade para falar por causa de chiado/piado; ter tido chiado/piado no peito ao respirar/fazer exercícios e ter apresentado tosse seca à noite. As questões foram obtidas do questionário ISAAC, que é um questionário padronizado, validado e traduzido para o português e, portanto, adequado para avaliar dados de sintomas de asma em estudos epidemiológicos (Cunha *et al*, 2010; Feitosa *et al*, 2011), sendo respondidas pelo responsável do participante. Cada um dos cinco marcadores de asma foi mensurado longitudinalmente em 2005 (Tempo 1 – infância, idades entre 4-12 anos), 2007 (Tempo 2- meia infância, idades entre 5 - 13 anos) e 2013 (Tempo 3 – adolescência, idades entre 12- 18 anos). As covariáveis do *baseline* utilizadas no presente trabalho incluem: sexo (feminino/masculino), idade (anos), atopia (obtida através da dosagem de IgE -alérgeno específico para *Periplaneta americana*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis* e *Blatela germanica* e categorizada em: não detectável se concentração foi menor que 0.70 kU/L e detectável se concentração foi maior ou igual a 0.70 kU/L) (Barreto *et al.*, 2006; Alcântara-Neves *et al.*, 2014), asma materna (obtida pelo relato da mãe; codificada em sim/não) e suspeita de Transtorno Mental Comum (TMC) materno (definida pelo ponto de corte de 8 ou mais respostas positivas ao SRQ-20 e categorizada em sim/não) (Barreto do Carmo *et al.*, 2008). Estas variáveis foram selecionadas para análise com base nos resultados de estudos prévios do grupo SCAALA, os quais identificaram associações desses fatores com desfechos em asma (Barreto do Carmo *et al.*, 2008; Barreto *et al*; 2010; Cunha *et al*, 2010; Dos Santos *et al*, 2012). Além disso, para a escolha das covariáveis levou-se em consideração para escolha das covariáveis a existência de associação com a sibilância, que foi o desfecho do artigo 2 da presente tese, que avaliou fatores de risco associados à ocorrência de sintomas de asma ao longo do tempo utilizando dados de crianças e adolescentes

da Coorte SCAALA. Exceto sexo, todas as outras variáveis utilizadas neste artigo foram estatisticamente associadas à ocorrência de síbilos longitudinalmente.

2.2 MODELOS DE MISTURA

Dentro da abordagem de modelos de mistura, a Análise de Classes Latentes (LCA) pode ser considerada a metodologia mais simples e comumente aplicada a dados transversais. LCA é um método estatístico utilizado para identificar distintos subgrupos (classes latentes), mutuamente exclusivos, baseados nos padrões de respostas observados a partir de um conjunto de variáveis categóricas (Collins e Lanza, 2010). Assim como a análise fatorial, LCA estima e remove o erro de mensuração (Lanza e Collins, 2008). Na LCA básica, dois conjuntos de parâmetros são estimados: probabilidades de pertencimento à classe latente e as probabilidades de resposta ao item, que são condicionais à correspondente classe latente (Lanza e Collins, 2008). A LCA é amplamente utilizada por pesquisadores das ciências sociais e comportamentais (Aitkin, Anderson e Hinde, 1981; Dewilde, 2003; Collins e Lanza, 2010; Auerback e Collins, 2015) e tem sido incluída mais recentemente como um método estatístico em Epidemiologia (Fairley *et al.*, 2014; Prady *et al.*, 2016; Bellatorre, Jackson e Choi, 2017; Larsen *et al.*, 2017), com alguns trabalhos envolvendo asma/sintomas de asma (Weinmayr *et al.*, 2013; Wraith e Wolfe, 2014; Howard *et al.*, 2015; Mäkikyrö, Jaakkola e Jaakkola, 2017; Oksel *et al.*, 2018). Seu uso ainda é, no entanto, incipiente no que diz respeito ao estudo de sintomas de asma obtidas pelo questionário ISAAC (Weinmayr *et al.*, 2013).

O modelo LCA tradicional foi estendido para responder questões mais complexas. Por exemplo, LCA com múltiplos grupos permite avaliar a invariância dos parâmetros de resposta ao item entre os grupos, e assumindo que o mesmo modelo de medição pode ser aplicado a todos os grupos, pode-se então examinar as diferenças entre os grupos nas prevalências das classes latentes (Lanza e Rhoades, 2013). A LCA com covariáveis, por sua vez, possibilita a inclusão de preditores do pertencimento às classes latentes (Bandeem-roche *et al.*, 1997). Essas associações são modeladas usando a função de ligação logito, produzindo um conjunto de coeficientes de regressão que descreve como diferentes níveis nas covariáveis predizem o pertencimento dos indivíduos às classes latentes (Dayton *et al.*, 1988).

A escolha do melhor modelo pode ser feita através das estatísticas AIC e BIC. Outra medida que comumente sumariza a incerteza da classificação a posteriori e fornece uma indicação de discriminação das classes definidas pelo modelo é a entropia (quanto mais próximo de 1 melhor) (Collins e Lanza, 2010). Existe ainda o teste da razão de verossimilhança

de Vuong-Lo-Mendell-Rubin que também pode ser utilizado como critério para escolha do número ótimo de classes. Este teste compara o modelo que tem C classes com o modelo que tem $C-1$ classes. A não rejeição da hipótese nula indica a escolha do modelo com $C-1$ classes (Asparouhov e Muthén, 2012). Este procedimento encontra-se disponível em alguns softwares estatísticos, como o Mplus (Muthén & Muthén, 1998-2012), por exemplo. Uma importante suposição em LCA é a independência condicional, isto é, assume-se que as J variáveis indicadoras são mutuamente independentes condicionais à classe latente. Essa suposição pode ser verificada através da análise dos resíduos do modelo. A existência de resíduos com valores superiores a dois indica problemas com o modelo.

Análise de Transição Latente

Uma extensão metodológica da LCA para análise de dados longitudinais é a Análise de Transição Latente (ou LTA, em inglês), que pode ser usada para avaliar transição entre estados latentes ao longo do tempo. A análise de transição latente é baseada nas cadeias de Markov (Kaplan, 2008) e é considerada um modelo de variáveis latentes dinâmicas de fases sequenciais por permitir a captura da movimentação dos indivíduos em diferentes direções (Collins e Wugalter, 1992). Nesta abordagem os estágios de desenvolvimento em cada ponto do tempo são denominados “estados latentes”. Ao se utilizar esta técnica três conjuntos de parâmetros são estimados: probabilidades de pertencimento ao estado latente, as probabilidades de resposta ao item e as probabilidades de transição. As probabilidades de pertencimento ao estado latente (probabilidades não condicionais) refletem a proporção de indivíduos que se espera pertencer a cada estado latente em cada período de tempo. Já as probabilidades de resposta a cada item (probabilidades condicionais) são análogas às cargas fatoriais, que ligam indicadores observados às variáveis latentes em análise fatorial, ou às probabilidades condicionais da LCA no que diz respeito à sua relação com a interpretação do significado das correspondentes classes/fatores/estados. Por fim as probabilidades de transição dizem respeito à probabilidade de transitar de um estado latente em um particular tempo t para outro estado latente no tempo $t + 1$. Juntas, essas probabilidades refletem a quantidade de mudança ocorrida ao longo do tempo no desfecho de interesse (Lanza *et al*, 2010). LTA possui também a flexibilidade de lidar com os dados faltantes nos indicadores dos estados latentes e o método de estimação Máxima Verossimilhança de Informação Completa (FIML) é comumente implementado em softwares estatísticos que ajustam modelos com variáveis latentes para acomodar estes dados faltantes. Os indivíduos com dados completos e parcialmente completos são analisados em conjunto e as estimativas dos modelos são ajustadas com base em todas as informações fornecidas por esses

indivíduos. FIML assume que os dados faltantes são do tipo ignoráveis, dadas as variáveis incluídas na análise. No entanto, o atual estado da arte é que a abordagem FIML não consegue lidar com o dado faltante se este ocorre em alguma covariável (Collins & Lanza, 2010).

Considere J variáveis indicadoras observadas ($j=1,2,\dots,J$), com mesmo número de categorias e sem dados faltantes, para T cortes no tempo ($t=1,2,\dots,T$). Cada variável j tem $r_{j,t}=1, 2, \dots, R_{j,t}$ categorias de resposta. Considere um vetor de respostas $y = (r_{1,1}, \dots, r_{1,T})$, que representa um padrão de respostas para as J variáveis em cada um dos T pontos de tempo. Seja Y o conjunto de padrões de respostas com $W = \prod_{j=1}^J R_j$ linhas e $(T \times J)$ colunas, então cada padrão de resposta y é associado com $P(Y = y)$, tal que $\sum P(Y = y) = 1$. Seja L uma variável latente categórica com S estados latentes, tal que L_1 seja a variável latente categórica no tempo 1, com $s_1 = 1, 2, \dots, S_1$; L_2 a variável latente categórica no tempo 2, com $s_2 = 1, 2, \dots, S_2$; e L_T a variável latente categórica no tempo T . Considere que o número de estados latentes é o mesmo entre os diversos pontos do tempo, tal que $S_1 = S_2 = \dots = S_T = S$. Seja $I(y_{j,t} = r_{j,t})$ uma função indicadora, que assume o valor 1 quando a resposta da variável $j = r_j$ no tempo t , e igual a zero caso contrário. A probabilidade de se observar um particular vetor de respostas é uma função das probabilidades de pertencimento à cada estado latente no tempo 1, das probabilidades de transição e das probabilidades de observar uma determinada resposta a cada ponto do tempo condicional ao estado latente. Para dois estados latentes essa probabilidade pode ser expressa por:

$$P(Y = y) = \sum_{s_1}^S \sum_{s_2}^S \delta_{s_1} \tau_{s_2|s_1} \prod_{t=1}^T \prod_{j=1}^J \prod_{r_{j,t}=1}^{R_j} \rho_{j,r_{j,t}|s_t}^{I(y_{j,t}=r_{j,t})}$$

onde δ_{s_1} é a prevalência do estado latente s no tempo 1, $\rho_{j,r_{j,t}|s_t}$ as probabilidades de resposta $r_{j,t}$ ao item j no tempo t , condicional ao pertencimento ao estado latente s_t no tempo t e $\tau_{s_2|s_1}$ a probabilidade de pertencimento ao estado latente s_2 no tempo 2 condicional ao pertencimento ao estado latente s_1 no tempo 1 (probabilidade de transição).

Invariância da mensuração

Uma importante propriedade que facilita o uso da LTA e suas extensões é o da invariância da mensuração ao longo do tempo. Neste caso assume-se o mesmo significado para a variável latente em todos os pontos do tempo. A ideia é impor, através de restrições, que as

probabilidades de resposta ao item sejam iguais em todos os pontos do tempo tornando, desta forma, os modelos de transição latente mais fáceis de interpretar (Collins & Lanza, 2010). Para testar a invariância da mensuração, ajusta-se um modelo com probabilidades de resposta ao item estimadas livremente em cada ponto do tempo e outro modelo onde essas probabilidades são restritas a serem iguais ao longo do tempo. Uma vez que esses dois modelos são aninhados e a distribuição do teste da razão de verossimilhança segue assintoticamente uma distribuição qui-quadrado, o ajuste do modelo pode ser feito examinando-se a diferença entre as estatísticas G^2 (log-verossimilhança) de cada modelo, considerando-se graus de liberdade iguais à diferença dos graus de liberdade dos dois modelos comparados. A rejeição da hipótese nula sugere que a suposição de invariância da mensuração não é apropriada. Isso implica que o significado da variável latente pode diferir ao longo do tempo e, portanto, deve-se ter cautela ao interpretar os resultados (Lanza *et al.*, 2007). Para o uso de metodologias padrão, espera-se que a hipótese nula de invariância da mensuração do teste descrito anteriormente não seja rejeitada.

LTA com covariáveis

A introdução de covariáveis em um modelo de transição latente permite identificar características que predizem o pertencimento aos diferentes estados latentes e/ou transições entre estados latentes (Collins & Lanza, 2010). As covariáveis são comumente incorporadas no modelo LTA usando a função de ligação logito. Uma ou mais variáveis podem ser especificadas como preditoras da probabilidade de transição do Tempo 1 para o Tempo 2, do Tempo 2 para o Tempo 3 e assim por diante. Além disso, pode-se incluir covariáveis tempo-dependentes (Lanza e Collins, 2008). Ao incluir uma ou mais covariáveis no modelo LTA, podemos estimar dois conjuntos adicionais de parâmetros: um conjunto de parâmetros que são os coeficientes da regressão logística associados às covariáveis e que predizem a associação ao estado latente no Tempo 1, os deltas (δ), e um conjunto de parâmetros que predizem as transições ao longo do tempo, que são os taus (τ). Quando covariáveis são incluídas, somente os parâmetros ρ e β são de fato estimados e os parâmetros δ e τ são calculados como funções dos β 's e das covariáveis (Lanza & Collins, 2008). Assim como na LCA, os modelos de transição latente dependem de uma suposição importante que é a de independência local. Isso implica que, dentro de um estado latente, os indicadores são independentes. Esta hipótese postula que a variável latente representa

alguma relação entre os indicadores observados na amostra completa. Nenhuma suposição adicional é feita a respeito da distribuição das variáveis (Lanza & Collins, 2008).

Para simplificar a notação, considere a inclusão de apenas uma covariável (X) (contínua ou categórica) no modelo LTA, a qual pode ser utilizada para prever o pertencimento ao estado latente no Tempo 1 (δ) e à transição (τ) entre estados latentes em quaisquer dois momentos adjacentes. Então o modelo LTA com dois pontos do tempo e com covariáveis pode ser expresso da seguinte forma:

$$P(Y = y|X = x) = \sum_{s_1=1}^S \dots \sum_{s_T=1}^S \delta_{s_1}(x) \tau_{s_2|s_1}(x) \prod_{t=1}^2 \prod_{j=1}^J \prod_{r_{j,t}=1}^{R_j} \rho_{j,r_{j,t}|s_t}^{I(y_{j,t}=r_{j,t})}$$

onde $\delta_{s_1}(x) = P(L_1 = s_1|X = x)$ é definido com base no modelo logístico multinomial (Agresti, 2002) para prever o pertencimento do i -ésimo indivíduo ao estado latente s_1 no tempo 1 e $\tau_{s_2|s_1}(x) = P(L_2 = s_2|L_1 = s_1, X = x)$ é definido por este mesmo modelo para estimar a probabilidade do i -ésimo indivíduo transitar para o estado latente s_2 condicional ao pertencimento atual ao estado latente s_1 (Lanza & Collins, 2008). Por exemplo, supondo um modelo LTA com apenas uma covariável, os δ 's são expressos como uma função dos parâmetros β (provenientes do modelo logístico multinomial) e do X . Assim, a probabilidade de pertencimento ao estado latente s no tempo 1 é estimada da seguinte forma :

$$\delta_{s_1}(x) = P(L_1 = s_1|X = x) = \frac{e^{\beta_{0s_1} + \beta_{1s_1}x}}{1 + \sum_{s'_t=1}^{S-1} e^{\beta_{0s'_t|1_{t-1}} + \beta_{1s'_t|1_{t-1}}x}}$$

para $s_t = 1, \dots, S-1$, onde a categoria de referência é o estado latente S . Isso permite estimar o logaritmo da *odds*, e conseqüentemente a razão de chances (*odds ratio*) de se estar no estado latente s_1 em relação ao estado de referência S . Por exemplo, suponha apenas dois estados latentes, sendo o estado latente 2 a referência. O log da chance do estado latente 1 em relação ao estado 2 pode ser expressa por (Lanza & Collins, 2008):

$$\log\left(\frac{\delta_1(x)}{\delta_2(x)}\right) = \beta_{01} + \beta_{11}(x)$$

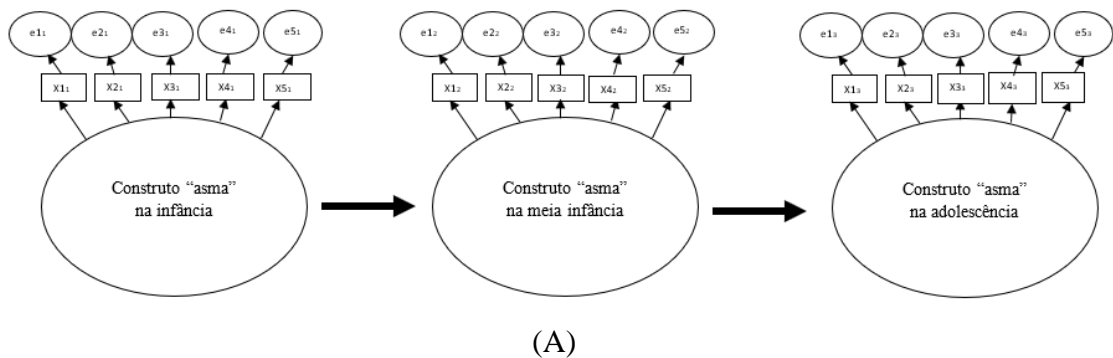
Assim, $e^{\beta_{11}}$ define a razão de chances (OR = *odds ratio*) que reflete o aumento na chance de pertencimento ao estado latente 1 (em relação ao estado de referência) (Lanza & Collins,

2008). Similarmente, cada probabilidade de transição, considerando a inclusão de uma variável X , pode ser expressa como (Collins & Lanza, 2010):

$$\tau_{s_t|s_{t-1}} = P(L_t = s_t | L_{t-1} = s_{t-1}, X = x) = \frac{e^{\beta_{0s_t|s_{t-1}}^* + \beta_{1s_t|s_{t-1}}^* x}}{1 + \sum_{s_{t-1}^{s-1}} e^{\beta_{0s_t|s_{t-1}}^* + \beta_{1s_t|s_{t-1}}^* x}}$$

Antes da introdução de covariáveis no modelo LTA, sugere-se que o pesquisador incorpore algumas dessas covariáveis como variável de grupo no modelo do *baseline* e avalie se a suposição de invariância da mensuração pode ser assumida (Collins & Lanza, 2010) para os grupos. Caso a suposição de invariância não seja rejeitada, então essa variável pode ser incorporada no modelo como um preditor.

Os métodos descritos nestas subseções são utilizados para avaliar a transição entre fenótipos de sintomas de asma (Figura 1A) e o efeito de covariáveis na probabilidade de pertencimento aos estados latentes e nas probabilidades de transição destes fenótipos (Figura 1B).



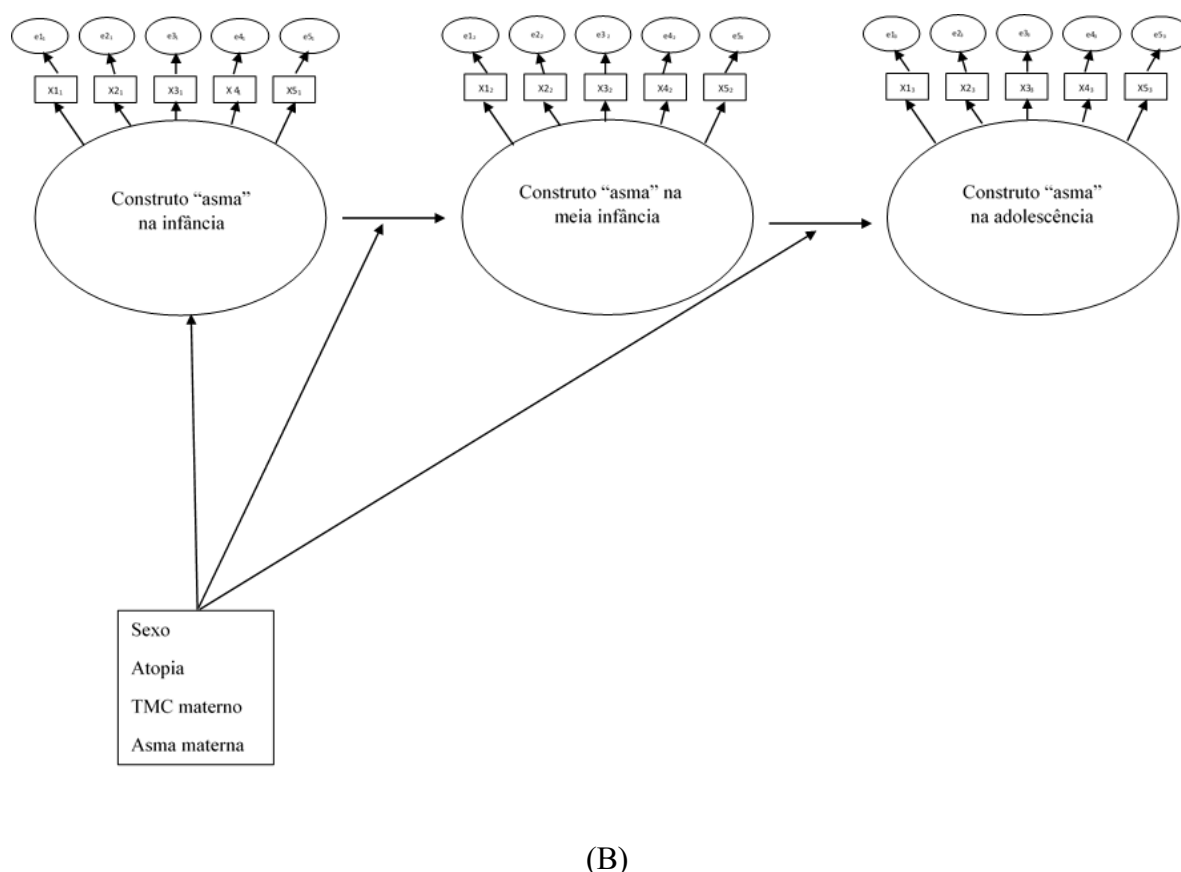


Figura 1. Representação gráfica do modelo de transição latente com três pontos de tempo para dados de asma, considerando os cinco indicadores de sintomas de asma (x_1 a x_5): (A) sem covariáveis e (B) com covariáveis.

Para a obtenção dos resultados deste artigo foram utilizados os softwares estatísticos SAS versão 9.2 (SAS Institute, 2011) e Mplus versão 7 (Muthén & Muthén, 1998-2012).

3. RESULTADOS

Em relação às covariáveis do estudo, observa-se no *baseline* que a idade média dos participantes foi de 6,8 anos, 53,7% eram do sexo masculino, 61,9% não eram atópicos, 91,1% não possuíam mãe com histórico de asma e 63,5% das mães não possuíam transtorno mental comum. A Tabela 1 apresenta a distribuição de frequência dos cinco indicadores do questionário ISAAC considerados para definir a variável latente “fenótipos de asma”. Nota-se que o sintoma mais relatado pelos participantes do estudo foi “ter apresentado tosse seca à noite nos últimos 12 meses” e que, além disso, há uma tendência de diminuição da frequência de todos os sintomas ao longo do tempo.

Tabela 1. Frequência dos indicadores de sintomas de asma (relato positivo dos últimos 12 meses) nos três pontos do tempo. SCAALA 2005, 2007 e 2013. Salvador-BA.

Indicadores da variável latente fenótipos de asma	<i>Frequência (%) no</i>	<i>Frequência (%)</i>	<i>Frequência (%)</i>
	<i>Tempo 1 (n=1445)</i> <i>(2005 - infância)</i>	<i>no Tempo 2 (n=1363)</i> <i>(2007 - meia infância)</i>	<i>no Tempo 3 (n=1206)</i> <i>(2013 - adolescência)</i>
Crises /ataques chiado	26.8	15.9	9.8
Acordou à noite por causa de chiado	20.8	10.9	6.2
Dificuldade para falar por causa de chiado	6.1	3.2	1.9
Chiado no peito ao respirar/fazer exercício	9.3	5.0	5.3
Tosse seca à noite	35.0	31.4	25.2

Um modelo LCA transversal foi ajustado separadamente para cada ponto do tempo (2005, 2007 e 2013) considerando os cinco indicadores binários de sintomas de asma. Primeiro, determinamos o número ótimo de classes latentes, ajustando-se modelos com duas a quatro classes e as estatísticas de bondade do ajuste (BIC e entropia), além da interpretabilidade das classes, foram então utilizadas para compará-los. Com bases nesses critérios (Anexo B- Tabela 2A), o modelo com melhor ajuste foi o com duas classes. Desta forma, as análises subsequentes foram feitas com base no modelo de duas classes latentes.

Inicialmente avaliamos o pressuposto de invariância da mensuração ao longo do tempo, e para tal foram ajustados dois modelos LTA com dois estados latentes cada um:

Modelo 1: modelo em que os parâmetros são estimados livremente.

Modelo 2: assume que os parâmetros são fixos no modelo de mensuração (ou seja, invariantes ao longo do tempo).

O p-valor associado à estatística de teste com distribuição qui-quadrado ($p=0.02$) apontou para a rejeição da hipótese nula de invariância da mensuração ao longo do tempo, mas a análise do BIC (Anexo A- Tabela 2B) indicou que o melhor modelo é o que assume invariância. Adicionalmente, observou-se que as probabilidades condicionais em cada ponto do tempo eram bastante similares, o que corrobora com a suposição de invariância, apesar do resultado do teste de invariância. A suposição de independência local foi avaliada e nenhum resíduo obteve valor acima do ponto de corte indicado na literatura.

Tabela 2. Probabilidades de resposta ao item do modelo LTA com dois estados latentes assumindo invariância da mensuração. SCAALA 2005, 2007 e 2013. Salvador-BA.

<i>*Probabilidades de resposta positiva ao item</i>	<i>Estados Latentes</i>	
	<i>Sintomáticos</i>	<i>Assintomáticos</i>
Crises /ataques chiado	0.950	0.021
Acordou à noite por causa de chiado	0.761	0.000
Dificuldade para falar por causa de chiado	0.225	0.000
Chiado no peito ao respirar/fazer exercício	0.312	0.016
Tosse seca à noite	0.673	0.232

*Nos últimos 12 meses

A Tabela 2 apresenta as probabilidades de resposta ao item para cada categoria de resposta (considerando a suposição de invariância da mensuração ao longo do tempo) para os dois estados latentes (sintomáticos e assintomáticos). Verifica-se que é muito mais provável que os indivíduos assintomáticos tenham uma baixa probabilidade de relatarem a ocorrência de quaisquer dos sintomas e que os sintomáticos tenham alta probabilidade de relatarem a ocorrência de sintomas de asma nos últimos 12 meses, com maior ênfase para o indicador “teve crises /ataques chiado nos últimos 12 meses” (probabilidade igual a 0,95). O estado latente mais comum nos três pontos do tempo foi o estado “Assintomático”: 74,0% na infância, 85,5% na meia infância e 91,5% na adolescência (Figura 2).

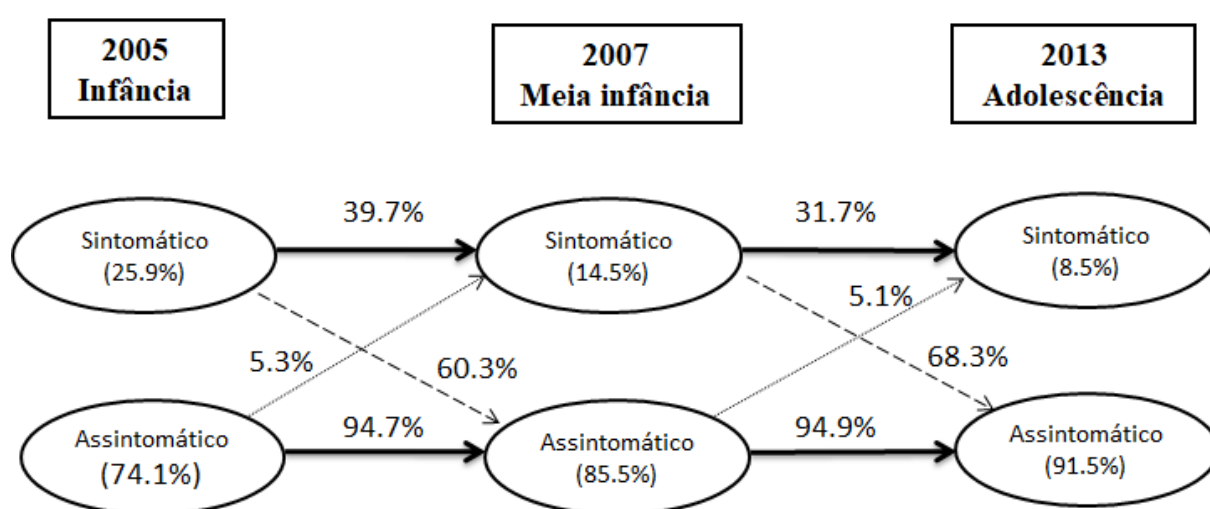


Figura 2. Prevalência dos estados latentes e probabilidades de transição do modelo LTA assumindo invariância da mensuração. SCAALA 2005, 2007e 2013. Salvador-BA.

A Figura 2 apresenta as prevalências (números entre parênteses) para cada estado latente nos três pontos do tempo, as probabilidades de permanência ao mesmo estado latente (setas mais grossas) e as probabilidades de transição, condicional ao pertencimento ao estado no tempo anterior (setas pontilhadas). Verifica-se que 39,7% das crianças sintomáticas em 2005 permaneceram como sintomáticas na meia infância, enquanto que a permanência no estado assintomático entre a infância e meia-infância ocorreu em 94,7% daqueles considerados assintomáticos na infância. Verifica-se ainda que os participantes sintomáticos na infância apresentam uma probabilidade de 60,3% de transitarem para o estado assintomático na meia infância; enquanto que dos que estavam no estado sintomático na meia-infância, 68,3% transitaram para o estado assintomático na adolescência. Estes resultados confirmam a redução dos sintomas da asma com o aumento da idade.

Tabela 3. Odds Ratios (ORs) e Intervalos de confiança (IC 95%) do modelo LTA ajustado para os preditores do pertencimento ao estado latente no Tempo 1. SCAALA 2005, 2007 e 2013. Salvador-BA.

Covariável	Estado Latente	
	Sintomático na infância (Tempo 1)	IC (95%)
	OR	
Sexo (menino)	0.93	0.67; 1.78
Idade (anos)	0.76	0.68; 0.84
Atopia (sim)	1.97	1.43; 2.71
TMC* materno (sim)	2.05	1.49; 2.83
Asma materna (sim)	3.29	1.89; 5.74

Referência = estado latente saudável

*TMC= Transtorno Mental Comum

A Tabela 3 apresenta *Odds Ratios* (ORs) e respectivos intervalos de 95% de confiança para o efeito de cada preditor no estado latente no tempo 1 (infância), considerando um modelo LTA ajustado por todas as covariáveis. O estado latente “Assintomático” foi especificado como o grupo de referência. Com exceção da covariável sexo, todos os outros preditores foram significativamente associados ao estado latente sintomático na infância. Verificou-se, por exemplo, que os participantes atópicos e aqueles com mães com transtorno mental comum, quando comparados aos não atópicos e a aqueles cujas mães não possuem transtorno mental comum, são cerca de duas vezes mais prováveis de pertencerem ao estado latente sintomático do que ao estado assintomático na infância, quando ajustado por todas as outras covariáveis. Por outro lado, os indivíduos cujas mães têm histórico de asma, quando comparados a aqueles cujas mães não têm histórico da doença, são aproximadamente três vezes mais prováveis de pertencerem ao estado latente sintomático em relação ao estado assintomático na infância, ajustado por todas as outras covariáveis. Observamos também que o aumento de um ano na idade reduz em 24% a chance do indivíduo ser sintomático na infância, ajustando-se por todos os outros preditores.

Tabela 4. Estimacão do efeito das covariáveis (ORs e IC95%) na transio entre os tempos da infância  adolescência*. SCAALA 2005, 2007 e 2013. Salvador-BA.

Covariáveis	Transio da infância para a meia-infância		Transio da meia-infância para a adolescência	
	<i>Estados Latentes</i>		<i>Estados Latentes</i>	
	<i>Assintomáticos</i> <i>OR (IC95%)</i>	<i>Sintomáticos</i> <i>OR (IC95%)</i>	<i>Assintomáticos</i> <i>OR (IC95%)</i>	<i>Sintomáticos</i> <i>OR (IC95%)</i>
Sexo (menino)				
Assintomáticos	0.70 (0.18;1.22)	1.42 (0.36;2.48)	1.89 (0.46;3.23)	0.53 (0.12;0.93)
Sintomáticos	0.87 (0.41;1.32)	1.15 (0.68;1.78)	0.94 (0.23;1.66)	1.06 (0.50;2.25)
Idade (anos)				
Assintomáticos	1.26 (0.92; 1.73)	0.80 (0.62;1.02)	0.99 (0.79;1.23)	1.01 (0.81;1.27)
Sintomáticos	0.96 (0.82;1.23)	1.04 (0.90;1.22)	1.23 (0.92; 1.65)	0.81 (0.64;1.03)
Atopia (sim)				
Assintomáticos	0.58 (0.16;1.00)	1.72 (0.84;3.52)	0.88 (0.22;1.53)	1.14 (0.54;2.41)
Sintomáticos	0.62 (0.29;0.95)	1.61 (0.95;2.72)	0.85 (0.21;1.48)	1.18 (0.56;2.50)
TMC materno (sim)				
Assintomáticos	0.45 (0.13;0.78)	2.21 (0.63;3.80)	0.49 (0.13;0.85)	2.03 (0.98;4.22)
Sintomáticos	0.88 (0.42; 1.35)	1.13 (0.67;1.91)	1.12 (0.28; 1.96)	0.89 (0.42;1.88)

*Não foi possível obter convergência na estimacão do efeito de asma materna no modelo de transio.

Para tentar entender melhor a dinâmica dos sintomas de asma da infância  adolescência, incorporou-se preditores das transio dos estados latentes. Na Tabela 4 as estimativas do modelo LTA com covariáveis predizendo a transio entre os estados latentes são apresentadas. Observa-se que, ajustando-se por todas as outras covariáveis, quando comparados aos indivíduos do sexo feminino, os participantes do sexo masculino considerados assintomáticos na infância são mais propensos a serem sintomáticos na meia infância (OR=1,42; IC95%=0.36; 2.48), mas os sintomas tendem a desaparecer na adolescência (OR=1,89; IC95%= 0.46; 3.23), embora sem significância estatística para ambos os casos. Observa-se também que meninos assintomáticos na meia infância têm 47% (IC95%= 0.12; 0.93) menos chance de se tornarem sintomáticos na adolescência, quando comparados às meninas. Quando comparados aos não atpicos, os indivíduos atpicos considerados sintomáticos na infância apresentaram 38%

menos chance (IC95%=0,29; 0,95) de se tornarem assintomáticos na meia infância e 61% mais chance (IC95%=0,95; 2,72) de permanecerem sintomáticos, embora este último sem significância estatística. Já em relação aos indivíduos cujas mães possuem suspeita de TMC observou-se, para aqueles classificados como assintomáticos na infância, uma redução de 55% (IC95%=0,13; 0,78) e 51% (IC95%=0,13; 0,85) na chance de permanecerem assintomáticos na meia infância e adolescência, respectivamente, quando comparados aos participantes com mães sem TMC.

4. DISCUSSÃO

É conhecido que a asma quando iniciada no curso da infância e adolescência caracteriza-se por ser transitória em grande parte da população atingida e persistente em uma menor parte (To *et al.*, 2007; Sears, 2015). Este dinamismo dos sintomas tem sido uma das dificuldades para o diagnóstico da doença e para o seu estudo em populações. Desenvolver métodos que possam dar conta deste dinamismo é um dos desafios para avançar a análise dos estudos longitudinais focados na epidemiologia da asma na infância e adolescência. Neste estudo dois objetivos foram propostos: 1) usar informações de cinco sintomas de asma do questionário ISAAC, medidos em três diferentes períodos entre a infância e a adolescência, e classificar indivíduos segundo sintomatologia de asma em múltiplos pontos no tempo, e 2) estender as análises transversais de sintomas e fatores de risco para asma a uma análise longitudinal, examinando as transições entre indivíduos com e sem sintomatologia ao longo do tempo e avaliando a importância de alguns preditores nessa transição em uma amostra de crianças e adolescentes participantes de uma coorte conduzida em Salvador-BA (SCAALA-Salvador).

Esta pesquisa buscou explorar padrões na ocorrência de sintomas de asma entre a infância e adolescência para melhor entender o desenvolvimento da doença nessa fase da vida em que ocorrem mudanças importantes no organismo do indivíduo. Recentemente, o uso de abordagens estatísticas para dados longitudinais não supervisionadas e orientadas por dados, como a análise de transição latente, têm auxiliado no reconhecimento de fenótipos de asma, bem como das transições entre tais fenótipos e possíveis preditores dessas transições. Tentativas anteriores de incorporar o padrão longitudinal de várias manifestações de asma em um modelo estatístico para definir simultaneamente fenótipos e examinar transições ao longo do tempo restringiram-se a avaliar asma/sintomas de asma em diferentes fases da vida. Garden *et al* (2016) avaliaram, separadamente, fenótipos de asma na infância e meia infância e as transições entre os fenótipos

em cada fase, enquanto Bourdier *et al* (2013) identificaram sete fenótipos de asma em adultos e avaliaram as transições. Por outro lado, o estudo conduzido por Soto-Ramirez *et al* (2013) investigou a ocorrência de asma e sibilância, utilizando dados dos primeiros anos de vida (1 ou 2 anos de idade), uma medida da infância (4 anos), meia infância (10 anos de idade) e adolescência (10 anos), e avaliou suas probabilidades de transição estratificadas por sexo. Entretanto, nenhuma das pesquisas se debruçou em examinar a importância de preditores na transição entre fenótipos considerando uma população de crianças e adolescentes, tampouco descrevem como é a dinâmica da doença entre essas duas fases.

Nesta pesquisa, que considerou dados de um estudo de base populacional, observou-se que em todos os pontos do tempo (infância, meia infância e adolescência) os indivíduos, em sua maioria, foram considerados assintomáticos, com diminuição dos sintomas de asma com o aumento da idade. Poucos indivíduos (cerca de 5%) assintomáticos na infância passaram a ser sintomáticos na meia infância, o mesmo tendo sido observado na transição da meia infância para a adolescência. Por outro lado, alguns classificados como sintomáticos na infância permaneceram sintomáticos na meia infância (39.7%) e adolescência (31.7%). A inclusão de covariáveis no modelo LTA permitiu avaliar a associação dos preditores com os estados latentes (sintomáticos e assintomáticos) na infância e também nas transições entre os estados latentes ao longo do tempo. Verificou-se que, com exceção do preditor sexo, todos os outros fatores estão estatisticamente associados ao estado latente sintomático na infância. TMC e atopia foram apontados como fatores importantes para predição dos estados latentes relacionados à sintomatologia de asma, com TMC como fator de risco para estados menos saudáveis tanto na infância quanto na adolescência. Pesquisas já demonstraram o impacto negativo da má saúde mental materna sobre a saúde respiratória de crianças (Kozyrskyj *et al.*, 2008; Cookson *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2012), mas ainda não se conhecia o efeito deste fator ao longo do tempo, especialmente na transição da infância para a adolescência.

A classificação de sintomatologia de asma descrita nesta pesquisa não pode ser integralmente comparada com outros estudos por conta das diferentes faixas etárias avaliadas, assim como número de grupos (estados latentes) e indicadores para descrever a heterogeneidade dos fenótipos da asma. Nosso estudo identificou dois fenótipos, enquanto que estudos como o Estudo Respiratório de Tucson, usando dados transversais de crianças pré-escolares (entre 3 e 6 anos de idade), descreveu três fenótipos de sibilância utilizando dados de chiado nos últimos 12 meses. As crianças foram classificadas como: sibilantes iniciais transitórios, sibilantes de início tardio e sibilantes persistentes. No entanto, esta classificação não foi baseada em nenhum

método estatístico, mas através de definições *a priori* do pesquisador. Um estudo de coorte australiano, denominado Estudo de Prevenção da asma na infância (CAPS), utilizou dados de 616 participantes para definir fenótipos na infância (1.5 -5 anos) e meia infância (8-11.5 anos). Os fenótipos encontrados no estudo CAPS não foram os mesmos para os dois pontos do tempo avaliados (infância e meia infância) e por isso, diferentemente do presente artigo não é possível avaliar as possíveis transições entre os fenótipos distintos ao longo do tempo.

Limitações do estudo

Embora o tamanho da amostra para essa análise tenha sido relativamente grande, o tempo entre as avaliações não foi muito curto (dois anos entre a primeira e segunda medidas e seis anos entre a segunda e a terceira), o que pode dificultar a interpretação entre transições de estados. A classificação da sintomatologia foi limitada a cinco perguntas presentes no questionário ISAAC sobre o relato de chiado/sibilos (últimos 12 meses), uma vez que para avaliar as transições faz-se necessário ter os mesmos indicadores mensurados em todos os pontos do tempo. Caso houvessem mais indicadores relacionados a outros potenciais fenótipos de asma no estudo, estes poderiam ter sido acrescentados para identificar padrões mais diversificados. Alguns pesquisadores discutem que as múltiplas manifestações da asma, como tosse, sibilos, atopia, função pulmonar prejudicada, hiperresponsividade das vias aéreas (AHR) e inflamação das vias aéreas, não são independentes (Xuan, 2002). Dois estudos examinaram transições entre fenótipos em crianças pré-escolares que foram definidas com base apenas no chiado (Schultz *et al.*, 2010) ou com múltiplos aspectos clínicos, incluindo gatilhos sibilantes (Just *et al.*, 2013). Soto-Ramirez *et al.* (2013) usaram dados de participantes de uma coorte da Ilha de Wright (Reino Unido) para descrever transições durante a infância em fenótipos específicos por sexo que foram definidos com base em duas medidas: asma diagnosticada pelo médico e sibilos. Os subtipos de asma são um campo bastante complexo de estudo e normalmente o que se tem feito é uma tentativa de identificar tais subtipos combinando fatores etiológicos e desfechos da asma, o que também pode dificultar a interpretação dos resultados.

Vantagens e limitações da LTA

LTA é um método inovador para abordar a questão de como os sintomas de asma na infância mudam com o tempo, reduzindo um grande número de observações repetidas de uma coorte em padrões significativos. Além disso, difere de outras análises longitudinais ao modelar transições em vez de trajetórias, o que evita a suposição de que todos os membros de um determinado estado latente (fenótipo/perfil) transitam de forma igual ao longo do tempo

(Garden *et al* 2016). O uso do método LTA permitiu demonstrar de forma parcimoniosa, mas refinada, o comportamento heterogêneo da sibilância em fases importantes da vida, como a infância e a adolescência.

Medidas clássicas comumente utilizadas para caracterizar/descrever o comportamento de doenças crônicas como a asma, como incidência e remissão não são suficientemente informativas e não são a forma mais adequada para produzir conclusões sobre mudanças específicas no tempo sobre o estado da doença. Ao revelar as mudanças na prevalência, as probabilidades de transição (as consideradas positivas e negativas) são úteis na descrição da dinâmica da doença. Além disso, as probabilidades de transição obtidas por meio da LTA não necessitam de uma coorte estável: elas podem ser estimadas em uma coorte dinâmica, ou seja, os participantes podem desaparecer do estudo (por qualquer motivo), mas depois se reintegrarem, proporcionando assim uma melhor compreensão da dinâmica da doença.

As abordagens LCA e LTA possuem vantagens interessantes. Primeiro, elas são uma boa maneira de representar variáveis latentes que não podem ser representadas por uma única dimensão quantitativa. Segundo, podem ajudar na interpretação de grandes tabelas de contingência. Por exemplo, para este artigo, trabalhamos com cinco indicadores binários e três pontos no tempo consistindo em uma tabela com 32.768 células, o que tornaria praticamente impossível de visualizar qualquer padrão presente nos dados. Em terceiro lugar, LTA pode ser uma excelente forma de modelar a mudança ao longo do tempo quando a mudança é, em certo sentido discreta, e investigar importantes preditores dessa mudança ao longo do tempo. Adicionalmente, o método permite incluir covariáveis tempo dependentes.

Por outro lado, estes métodos apresentam algumas limitações que devem ser consideradas. Por exemplo, a capacidade do método para detectar a estrutura latente é limitada quando o analista escolhe indicadores que são inadequados. Há relatos também de que o método pode produzir estimativas não confiáveis quando as probabilidades condicionais são próximas de 0.5 (Albert *et al.*, 2001). Outra questão refere-se à suposição de independência local. Muitas vezes, na prática, certos indicadores podem ser correlacionados por outras razões que não seja o pertencimento à classe/estado latente (Vacek, 1985). Respostas a perguntas sobre sintomas,

por exemplo, podem se correlacionar mais fortemente entre pacientes com uma forma grave da doença do que sem a doença ou com doença mais leve.

Vacek (1985) sugere que uma covariância positiva entre respostas em dois indicadores, condicional ao pertencimento em uma determinada classe/estado latente, pode levar à superestimação da prevalência da outra classe/estado. Pepe e Janes (2005, 2006) alertam sobre a interpretação dos parâmetros da classe/estado latente quando a suposição de independência condicional não se sustenta (Pepe e Janes, 2005, 2007). As estatísticas convencionais de bondade do ajuste, baseadas no pressuposto de independência local, podem dar indícios sobre violações da independência condicional. No entanto, essas estatísticas têm limitações importantes. Elas têm distribuição assintoticamente qui-quadrado, mas este resultado pode ser inválido quando são analisadas tabelas de contingência multidimensionais com dados esparsos, que produzem pequenas contagens de células esperadas (Formann e Kohlmann, 1996). Além disso, estudos de simulação (Thompson, 2006) mostram que a estatística da razão de verossimilhança permanece relativamente pequena mesmo quando os indicadores são pouco informativos e não existe uma forte estrutura latente. Essa estatística, que se baseia na independência condicional, pode não alertar suficientemente o analista para razões importantes como o fato de um modelo tentar caracterizar uma estrutura latente que é fraca ou inexistente.

Outra questão importante na LTA refere-se à quantidade de pontos no tempo incluídos na análise. A literatura alerta que quando essa quantidade é muito grande, por exemplo oito pontos, alguns softwares não fornecem os resultados ou podem demorar muito e ainda fornecerem resultados inconsistentes.

5. CONCLUSÃO

A asma é uma entidade heterogênea, que compreende múltiplas doenças com mecanismos distintos e de diagnóstico complicado, cujas manifestações variam com a idade, e por isso dificilmente pode ser caracterizada ao longo de uma única dimensão quantitativa. Este artigo mostra como a LTA pode ser uma abordagem interessante para modelar a mudança longitudinal, assim como caracterizar o desenvolvimento em termos de transições entre os estados latentes e avaliar como o pertencimento aos estados latentes mudou ao longo do tempo em função da exposição a alguns importantes preditores. Neste artigo foi possível capturar a dinâmica dos sintomas de asma durante a infância, meia infância e adolescência, representadas por dois padrões distintos em três momentos, descritos como assintomáticos e sintomáticos. Confirmou-

se neste estudo que a sibilância não é um fenômeno estável e que o seu movimento é frequente, especialmente da infância à adolescência. Evidenciou-se também a importância da saúde mental materna como fator de risco para a má saúde respiratória da criança, bem como sua manutenção na adolescência.

A heterogeneidade nas manifestações de asma e doenças respiratórias relacionadas a importantes fases da vida como infância e adolescência têm grandes implicações para a investigação da etiologia, dos mecanismos e do manejo da doença, bem como para seu acompanhamento a nível populacional. A caracterização dos fenótipos de asma em crianças pode ajudar a esclarecer os mecanismos subjacentes através dos quais a doença ocorre e pode aumentar o poder de detectar fatores causais (Granell *et al.*, 2016). Recentemente, o uso de abordagens estatísticas, como os modelos de mistura, mais especificamente a análise de classes latentes (Henderson *et al.*, 2008; Savenije *et al.*, 2011; Weinmayr *et al.*, 2013; Lodge *et al.*, 2014), configura-se como um complemento às abordagens baseadas na aplicação de definições *a priori* (Brand *et al.*, 2008) para auxiliar na identificação e definição de fenótipos novos ou não reconhecidos previamente (Garden *et al.*, 2016). As variações encontradas nos fenótipos até então identificados podem ser atribuídas, sobretudo, às diferenças nas populações e nos marcadores de asma incluídos na análise estatística. Estudos têm demonstrado que o uso de métodos como LCA produzem classificações fenotípicas clinicamente significativas e interpretáveis (Depner *et al.*, 2014) e claramente relevantes para o prognóstico da doença (Spycher *et al.*, 2008). LTA revelou-se uma abordagem refinada e capaz de produzir, de forma parcimoniosa, um resumo da heterogeneidade dos sintomas de asma da infância à adolescência. Para conduzir uma análise LTA pode-se considerar os seguintes passos básicos: 1) realizar uma boa análise descritiva dos indicadores e possíveis preditores; 2) ajustar modelos LCA para cada ponto do tempo; 3) avaliar a suposição de invariância da mensuração ao longo do tempo; 4) explorar as transições sem incluir covariáveis e 5) incluir covariáveis para prever o pertencimento a determinado estado latente no tempo 1 e as transições entre os estados latentes.

Não existe informação, especialmente na América Latina, de estudos que incorporaram o padrão longitudinal de sintomas de asma, como sibilos, em um modelo estatístico que possa definir simultaneamente subtipos da doença, examinar as transições entre esses padrões e avaliar a importância de preditores nessas transições no período compreendido entre a infância e adolescência. Mesmo com alguns achados importantes trazidos por este estudo no conhecimento sobre a dinâmica da sibilância no período entre a infância e adolescência, entende-se que há necessidade de pesquisas que avancem, por exemplo, na definição de novos

fenótipos com a inclusão de marcadores de asma de diferentes naturezas, uma vez que este estudo se limitou a cinco indicadores sobre sibilância nos últimos 12 meses. A inclusão de outros preditores tanto de risco (componentes imunológicos, genéticos, nutricionais) quanto de proteção (por exemplo, resiliência) podem, em conjunto, explicar de forma mais satisfatória o comportamento dos sintomas de asma entre a infância e adolescência.

REFERÊNCIAS

ABAYOMI, K.; GELMAN, A.; LEVY, M. Diagnostics for multivariate imputations. p. 273–291, 2008.

ACOCK, A. C. What to do about missing values. *In: APA handbook of research methods in psychology, Vol 3: Data analysis and research publication*. Washington, DC, US: American Psychological Association, 2012. p. 27–50.

AHUJA, G.; KATILA, R. Technological and the Acquisitions Innovation Performance of Acquiring Firms : a Longitudinal Study. **Journal, Strategic Management**, v. 22, n. 3, p. 197–220, 2014.

AITKIN, M.; ANDERSON, D.; HINDE, J. Statistical Modelling of Data on Teaching Styles. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)**, v. 144, n. 4, p. 419–461, 1981.

ALBERT, P. S.; MCSHANE, L. M.; SHIH, J. H.; NETWORK, T. U. S. N. C. I. B. T. M. Latent Class Modeling Approaches for Assessing Diagnostic Error without a Gold Standard : With Applications to p53 Immunohistochemical Assays in Bladder Tumors Paul S . Albert ; Lisa M . McShane ; Joanna H . Shih ; The U . S . National Cancer Institute Bl. **Biometrics**, v. 57, n. June, p. 610–619, 2001.

ALCÂNTARA-NEVES, N. *et al.* Effects of helminth co-infections on atopy, asthma and cytokine production in children living in a poor urban area in Latin America. **BMC Research Notes**, v. 7, n. 1, p. 817, 2014.

ALCANTARA-NEVES, N. M.; VEIGA, R. V.; DATTOLI, V. C. C.; FIACCONE, R. L.; ESQUIVEL, R.; CRUZ, Á. A.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. The effect of single and multiple infections on atopy and wheezing in children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 2, 2012.

ALTMAN, D. G.; BLAND, J. M. Missing data. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 334, n. 7590, p. 424, 24 fev. 2007.

AMORIM, L. D. A. F.; CAI, J. Modelling recurrent events: A tutorial for analysis in epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 324–333, 2015.

AMORIM, L. D. A. F.; SANTOS, C. A. S. T.; SNATOS, T. N.; MORAES, L. T. L. P.; OLIVEIRA, N. F.; BARBOSA, S. O.; SANTOS, D. N.; SANTOS, L. M.; MATOS, S. M. A.; BARRETO, M. L. Structural equation modeling in epidemiology - Modelagem de equações estruturais em epidemiologia. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 26, n. 12, p. 2251–2262, 2010.

ANDERSEN, A. B. T.; ERICHSEN, R.; FARKAS, D. K.; MEHNERT, F.; EHRENSTEIN, V.; SØRENSEN, H. T. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of childhood asthma: a population-based Danish cohort study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 35, n. 10, p. 1190–1198, 1 maio 2012.

ANDRIDGE, REBECCA R; LITTLE, R. J. A. Review of Hot Deck Imputation for Survey Non-

response. *Int Stat Rev*, v. 78, n. 1, p. 40–64, 2010.

Applied Latent Class Analysis. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.

ARIF, A. A.; KORGAONKAR, P. The association of childhood asthma with mental health and developmental comorbidities in low-income families. *Journal of Asthma*, v. 53, n. 3, p. 277–281, 2016.

ASHER, I.; PEARCE, N. Global burden of asthma among children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 18, n. 11, p. 1269–1278, 2014.

ASHER, M. *et al.* International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *European Respiratory Journal*, v. 8, n. 3, p. 483–491, 1995.

ASHER, M. I. *et al.* Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respiratory Research*, v. 11, p. 1–10, 2010.

ASHER, M.; MONTEFORT, S.; BJORKSTEN, B.; LAI, C.; STRACHAN, D.; WEILAND, S.; WILLIAMS, H.; PHASE, I. I. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood. *Lancet*, v. 368, n. 9537, p. 733–743, 2006.

ASPAROUHOV, T.; MUTHÉN, B. M. **Using Mplus TECH11 and TECH14 to test the number of latent classes.**

ASSAD, N.; QUALLS, C.; SMITH, L. J.; ARYNCHYN, A.; THYAGARAJAN, B.; SCHUYLER, M.; JACOBS JR, D. R.; SOOD, A. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 188, n. 3, p. 319–326, 1 ago. 2013.

AUERBACK, K. J.; COLLINS, L. M. A Multidimensional Developmental Model of Alcohol Use During Emerging Adulthood. *Journal of Studies on Alcohol*, v. 67, n. 6, p. 917–925, 2015.

AZUR, M. J.; STUART, E. A.; FRANGAKIS, C.; LEAF, P. J. Multiple Imputation by Chained Equations: What is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res*, v. 20, n. 1, p. 40–49, 2011.

BANDEEN-ROCHE, K.; MIGLIORETTI, D. L.; ZEGER, S. L.; RATHOUZ, P. J. Latent variable regression for multiple discrete outcomes. *Journal of the American Statistical Association*, v. 92, n. 440, p. 1375–1386, 1997.

BARRETO DO CARMO, M. B.; NEVES SANTOS, D.; ALVES FERREIRA AMORIM, L. D.; FIACCONE, R. L.; SOUZA DA CUNHA, S.; CUNHA RODRIGUES, L. DA; BARRETO, M. L. Minor psychiatric disorders in mothers and asthma in children. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, v. 44, n. 5, p. 416–420, 2009.

BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, D. N. DOS; MORIM, L. D. A. F.; FIACCONE, R. L.; CUNHA, S. S.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Minor psychiatric disorders in mothers and asthma in children. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, v. 44, n. 5,

p. 416–420, 2008.

BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, L. M. DOS; FEITOSA, C. A.; FIACCONE, R. L.; SILVA, N. B. DA; DOA SANTOS, D. N.; BARRETO, M. L.; AMORIM, L. D. Screening for common mental disorders using the SRQ-20 in Brazil: What are the alternative strategies for analysis? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 40, n. 2, p. 115–122, 2018.

BARRETO, M. L. *et al.* Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p. 167, 2010.

BARRETO, M. L.; A, S.; M, P.; AL., E. **Saneamento básico e saúde: fundamentos científicos para avaliação do impacto epi- demiológico do programa de saneamento ambiental da Bahia de Todos os Santos (Bahia Azul)**. [s.l: s.n.].

BARRETO, M. L.; CUNHA, S. S.; ALCÂNTARA-NEVES, N.; CARVALHO, L. P.; CRUZ, Á. A.; STEIN, R. T.; GENSER, B.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children: Background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil (Salvador-SCAALA study). **BMC Pulmonary Medicine**, v. 6, 2006.

BARRETO, M. L.; RIBEIRO-SILVA, R. DE C.; MALTA, D. C.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; ANDREAZZI, M. A.; CRUZ, A. A. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. suppl 1, p. 106–115, 2014.

BEATRICE, N.; LISE, G.; MARIA VICTORIA, Z.; LOUISE, S. Longitudinal patterns of poverty and health in early childhood: exploring the influence of concurrent, previous, and cumulative poverty on child health outcomes. **BMC Pediatrics**, v. 12, n. 1, p. 141, 2012.

BELGRAVE, D. C. M.; BUCHAN, I.; BISHOP, C.; LOWE, L.; SIMPSON, A.; CUSTOVIC, A. Trajectories of lung function during childhood. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, p. 1101–1109, 2014.

BELGRAVE, D. C. M.; CUSTOVIC, A.; SIMPSON, A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 9, n. 10, p. 921–936, 2013.

BELLATORRE, A.; JACKSON, S. H.; CHOI, K. Development of the diabetes typology model for discerning type 2 diabetes mellitus with national survey data. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. 1–13, 2017.

BELLOCCO, R. Analysis of Longitudinal Data in Stata, Splus and SAS. **Review Literature And Arts Of The Americas**, 2001.

BEN-SHLOMO, Y.; KUH, D. A life course approach to chronic disease epidemiology: Conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 2, p. 285–293, 2002.

BENET, M.; VARRASO, R.; KAUFFMANN, F.; ROMIEU, I.; ANTÓ, J. M.; CLAVEL-CHAPELON, F.; GARCIA-AYMERICH, J. The effects of regular physical activity on adult-

- onset asthma incidence in women. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 7, p. 1104–1107, 2011.
- BENNETT, D. A. How can I deal with missing data in my study? **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 25, n. 5, p. 464–469, 2001.
- BEUTHER, D. A.; WEISS, S. T.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and asthma. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 174, n. 2, p. 112–119, 15 jul. 2006.
- BIERING, K.; HJOLLUND, N. H.; FRYDENBERG, M. Using multiple imputation to deal with missing data and attrition in longitudinal studies with repeated measures of patient-reported outcomes. p. 91–106, 2015.
- BOLLEN, K. A. **Structural Equations with Latent Variables**. [s.l.] Wiley-Interscience Publication, 1989.
- BRAND, P. L. P. *et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. **European Respiratory Journal**, v. 32, n. 4, p. 1096 LP-1110, 2008.
- BRASIL. **Doenças Respiratórias Crônicas**. 2010.
- BUCHAN, I.; BISHOP, C.; BELGRAVE, D. C. M.; GRANELL, R.; SIMPSON, A.; GUIVER, J.; HENDERSON, A. J.; CUSTOVIC, A. Developmental Profiles of Eczema, Wheeze, and Rhinitis: Two Population-Based Birth Cohort Studies. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 10, p. e1001748, 2014.
- BURGESS, J. A. *et al.* Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. **Thorax**, v. 66, n. 6, p. 508–513, 2011.
- BURTON, A.; ALTMAN, D. G.; ROYSTON, P.; HOLDER, R. L. The design of simulation studies in medical statistics Andrea. **Statist. Med**, v. 25, p. 4279–4292, 2006.
- BUUREN, S. VAN. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. **Statistical methods in medical research**, v. 16, n. 3, p. 219–42, 2007.
- BUUREN, S. VAN; GROOTHUIS-OUDSHOORN, K. Multivariate Imputation by Chained Equations. **Journal Of Statistical Software**, v. 45, n. 3, p. 1–67, 2011.
- BUUREN, S. VAN; GROOTHUIS-OUDSHOORN, K. **mice**: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. **Journal of Statistical Software**, v. 45, n. 3, 2011.
- BYAN, M.; HEAGERTY, P. J. Multivariate Analysis of Longitudinal Rates of Change. **Stat Med.**, v. 35, n. 28, p. 5117–5134, 2016.
- CABLE, N. Life Course Approach in Social Epidemiology: An Overview, Application and Future Implications. **Journal of Epidemiology**, v. 24, n. 5, p. 347–352, 2014.
- CAMARGOS, V. P.; CÉSAR, C. C.; CAIAFFA, W. T.; XAVIER, C. C.; PROIETTI, F. A. Imputação múltipla e análise de casos completos em modelos de regressão logística: uma avaliação prática do impacto das perdas em covariáveis. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n.

12, p. 2299–2313, 2011.

CANO-GARCINUÑO, A. *et al.* Wheezing phenotypes in young children: An historical cohort study. **Primary Care Respiratory Journal**, v. 23, n. 1, p. 60–66, 2014.

CARLIN, J. B.; WOLFE, R. A case study on the choice, interpretation and checking of multilevel models for longitudinal binary outcomes. **Biostatistics**, v. 2, n. 4, p. 397–416, 2001.

CARPENTER, J. R.; KENWARD, M. G. Missing data in randomised controlled trials — a practical guide. 2007.

CARR, G. J.; CHI, E. M. Analysis of variance for repeated measures data: A generalized estimating equations approach. **Statistics in Medicine**, v. 11, n. 8, p. 1033–1040, 1992.

CARROLL, W. D.; LENNEY, W.; CHILD, F.; STRANGE, R. C.; JONES, P. W.; WHYTE, M. K.; PRIMHAK, R. A.; FRYER, A. A. Asthma severity and atopy: How clear is the relationship? **Archives of Disease in Childhood**, v. 91, n. 5, p. 405–409, 2006.

CASHIN, G. H.; SMALL, S. P.; SOLBERG, S. M. The Lived Experience of Fathers Who Have Children With Asthma: A Phenomenological Study. **Journal of Pediatric Nursing**, v. 23, n. 5, p. 372–385, 2008.

CASTRO-GINER, F. *et al.* Joint effect of obesity and $\text{TNF}\alpha$ variability on asthma: two international cohort studies. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 5, p. 1003 LP-1009, 2009.

CAUDRI, D.; WIJGA, A. H.; HOEKSTRA, M. O.; KERKHOF, M.; KOPPELMAN, G. H.; BRUNEKREEF, B.; SMIT, H. A.; JONGSTE, J. C. DE. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. **Thorax**, v. 65, n. 9, p. 801–807, 2010.

CHATKIN, J. M.; TARLO, S. M.; LISS, G.; BANKS, D.; BRODER, I. The outcome of asthma related to workplace irritant exposures: A comparison of irritant-induced asthma and irritant aggravation of asthma. **Chest**, v. 116, n. 6, p. 1780–1785, 1999.

CHATKIN, M. N.; MENEZES, A. M. B. Prevalência e fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no Sul do Brasil TT - Prevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil. **J Pediatr**, v. 81, n. 5, p. 411–416, 2005.

CHAVANCE, M.; ESCOLANO, S.; ROMON, M.; BASDEVANT, A.; LAUZON-GUILLAIN, B. DE; CHARLES, M. A. Latent variables and structural equation models for longitudinal relationships: an illustration in nutritional epidemiology. **BMC Medical Research Methodology**, v. 10, n. 1, 2010.

CHEN, L.; SUN, J. A multiple imputation approach to the analysis of interval-censored failure time data with the additive hazards model. **Computational statistics & data analysis**, v. 54, n. 4, p. 1109–1116, 1 abr. 2010.

CHERNOFF, R. G.; REYS, H. T.; DEVET, K. A.; KIM, Y. J. Maternal outcomes of a randomized controlled trial of a community-based support program for families of children with chronic illnesses. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v. 155, n. 7, p. 771–777,

2001.

CHEUNG, M. W. L. Comparison of methods of handling missing time-invariant covariates in latent growth models under the assumption of missing completely at random. **Organizational Research Methods**, v. 10, n. 4, p. 609–634, 2007.

CHUNG, H. L. Asthma in childhood: A complex, heterogeneous disease. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 54, n. 1, p. 1–5, 2011.

CHUNG, H.; PARK, Y.; LANZA, S. T. Latent transition analysis with covariates: Pubertal timing and substance use behaviours in adolescent females. **Statistics in Medicine**, v. 24, n. 18, p. 2895–2910, 2005.

ÇILINGİRTÜRK, A. M. Using Entropy Working Correlation Matrix in Generalized Estimating Equation for Stock Price Change Model. **Journal of Asian Scientific Research**, v. 2, n. 4, p. 228–239, 2012.

CLARKE, P. When can group level clustering be ignored? Multilevel models versus single-level models with sparse data. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 62, n. 8, p. 752 LP-758, 1 ago. 2008.

COERTJENS, L.; DONCHE, V.; MAEYER, S. DE; VANTHOURNOUT, G.; PETEGEM, P. VAN. To what degree does the missing-data technique influence the estimated growth in learning strategies over time? A tutorial example of sensitivity analysis for longitudinal data. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1–21, 2017.

COHEN, S. Social relationships and health. **The American psychologist**, n. November, 2004.

COLLINS, L. M.; LANZA, S. T. **LATENT CLASS AND LATENT TRANSITION ANALYSIS - With Applications in the Social Behavioral, and Health Sciences**. 2010.

COLLINS, L. M.; SCHAFER, J. L.; KAM, C.-M. A Comparison of Inclusive and Restrictive Strategies in Modern Missing Data procedures. **Psychological Methods**, v. 6, n. 4, p. 330–351, 2001.

COLLINS, L. M.; WUGALTER, S. E. Latent Class Models for Stage- Sequential Dynamic Latent Variables. **Multivariate Behavioral Research**, v. 27, n. 1, p. 131–157, 1992.

CONAWAY, M. R.; LOHR, S. L. A longitudinal analysis of factors associated with reporting violent crimes to the police. **Journal of Quantitative Criminology**, v. 10, n. 1, p. 23–39, 1994.

COOKSON, H.; GRANELL, R.; JOINSON, C.; BEN-SHLOMO, Y.; HENDERSON, A. J. Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 123, n. 4, p. 847–53.e11, abr. 2009.

COOPER, P. J.; VACA, M.; RODRIGUEZ, A.; CHICO, M. E.; SANTOS, D. N.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Hygiene, atopy and wheeze–eczema–rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. **Thorax**, v. 69, n. 3, p. 232 LP-239, 1 mar. 2014.

COSBY, R. H.; HOWARD, M.; KACZOROWSKI, J.; WILLAN, A. R.; SELLORS, J. W. Randomizing patients by family practice: Sample size estimation, intracluster correlation and

- data analysis. **Family Practice**, v. 20, n. 1, p. 77–82, 2003.
- COSTA, G. N. O. *et al.* A genome-wide association study of asthma symptoms in Latin American children. **BMC Genetics**, v. 16, n. 1, p. 1–11, 2015.
- COX, D. R.; OAKES, D. **Analysis of Survival Data**. [s.l.] London, England: Chapman & Hall, 1984.
- CROUDACE, T. J.; JARVELIN, M. R.; WADSWORTH, M. E. J.; JONES, P. B. Developmental typology of trajectories to nighttime bladder control: Epidemiologic application of longitudinal latent class analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 9, p. 834–842, 2003.
- CRUZ, A. A.; BATEMAN, E. D.; BOUSQUET, J. The social determinants of asthma. **European Respiratory Journal**, v. 35, n. 2, p. 239–242, 2010.
- CUNHA, S. S.; BARRETO, M. L.; FIACCONE, R. L.; COOPER, P. J.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; SIMÕES, S. D. M.; CRUZ, Á. A.; RODRIGUES, L. C. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. v. 28, n. 6, p. 405–411, 2010.
- DANIELS, MICHAEL J; HOGAN, J. W. **Missing Data in Longitudinal Studies: Strategies for Bayesian Modeling and Sensitivity Analysis**. [s.l: s.n.]. v. 51
- DAYTON, C. M.; MACREADY, G. B.; DAYTON, C. M.; MACREADY, G. B. Concomitant-Variable Latent-Class Models Concomitant-Variable Latent-Class Models. **Journal of the American Statistical Association**, v. 83, n. 401, p. 173–178, 1988.
- DEPNER, M. *et al.* Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, n. 2, p. 129–138, 2014.
- DEWILDE, C. Multidimensional Measurement Poverty Belgium Britain: A CATEGORICAL APPROACH. **Social Indicators Research**, v. 68, n. 3, p. 331–369, 2003.
- DICKINSON, M. L.; BASU, A. Multilevel Modeling and Practice-Based Research. **Annals Of Family Medicine**, v. 3, n. 1, p. 52–60, 2005.
- DIGGLE, P. J.; HEAGERTY, P. J.; LIANG, K.; ZEGER, S. L. **Analysis of Longitudinal Data, 2nd ed.** [s.l.] Oxford University Press, Oxford, 2002a.
- DINNOCENZO, S.; MATOS, S. M. A.; PRADO, M. S.; SANTOS, C. A. S. T.; ASSIS, A. M. O.; CRUZ, A. A.; MARCHIONI, D. M. L.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Padrão alimentar, asma e sibilos atópicos e não atópicos em crianças e adolescentes: estudo SCAALA, Salvador, Bahia, Brasil TT - Dietary pattern, asthma, and atopic and non-atopic wheezing in children and adolescents: SCAALA study, Salvador, Bahia State, Br. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 9, p. 1849–1860, 2014.
- DOHERTY, T.; WALFORD, H. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 53, 2014.
- DONDERS, A. R. T.; HEIJDEN, G. J. M. G. VAN DER; STIJNEN, T.; MOONS, K. G. M. Review : A gentle introduction to imputation of missing values. v. 59, p. 1087–1091, 2006.
- DONG, Y.; PENG, C. J. Principled missing data methods for researchers. v. 2004, p. 1–17,

2013.

DOUWES, J.; BROOKS, C.; DALEN, C. VAN; PEARCE, N. Importance of Allergy in Asthma : An Epidemiologic Perspective. v. 11, p. 434–444, 2011.

DURAN-TAULERIA, E.; RONA, R. J. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. **Thorax**, v. 54, n. 6, p. 476–481, 1999.

EDWARDS, M. R. *et al.* Addressing unmet needs in understanding asthma mechanisms. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 5, 2017.

ELDER, G. H.; JOHNSON, M. K.; CROSNOE, R. The Emergence and Development of Life Course Theory. *In: Handbook of the Life Course*. [s.l.] Springer, Boston, MA, 2003. p. 3–19.

FAIRLEY, L.; CABIESES, B.; SMALL, N.; PETHERICK, E. S.; LAWLOR, D. A.; PICKETT, K. E.; WRIGHT, J. Using latent class analysis to develop a model of the relationship between socioeconomic position and ethnicity: Cross-sectional analyses from a multi-ethnic birth cohort study. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, 2014.

FEITOSA, C. A.; SANTOS, D. N.; BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, L. M.; TELES, C. A. S.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Behavior problems and prevalence of asthma symptoms among Brazilian children. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 71, n. 3, p. 160–165, 2011a.

FIACCONE, R. L. **Métodos estatísticos para análise de dado categorizados com estruturas complexas**. [s.l.] Universidade Estadual de Campinas - SP, 1998.

FIGUEIREDO, C. A.; AMORIM, L. D.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; MATOS, S. M. A.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: New evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 4, p. 1064–1068.e1, 2013.

FIGUEIREDO, C. A.; BARRETO, M. L.; MARIA, N. Europe PMC Funders Group Coassociations between IL10 polymorphisms , IL-10 production , helminth infection , and asthma / wheeze in an urban tropical population in Brazil. v. 131, n. 6, p. 1683–1690, 2016.

FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; ROTNITZKY, A. G. Regression Models for Discrete Longitudinal Responses. **Statistical Science**, v. 8, n. 3, p. 284–299, 1993.

FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; WARE, J. H. **Longitudinal Data Analysis**. [s.l.] New York: John Wiley & Sons, 2008.

FLEXEDER, C. *et al.* Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 67, n. 2, p. 257–264, 2012.

FORMANN, A. K.; KOHLMANN, T. Latent class analysis in medical research. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 5, n. 2, p. 179–211, [s.d.].

GARCIA, T. P.; MARDER, K. Neurodegenerative Diseases : Huntington ’ s Disease as a

Model. **Curr Neurol Neurosci Rep.**, v. 17, n. 2, p. 1–14, 2017.

GARDEN, F. L.; SIMPSON, J. M.; MELLIS, C. M.; MARKS, G. B.; INVESTIGATORS, C. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. **Eur Respir J**, v. 47, p. 499–509, 2016.

GELMAN, A.; HILL, J. **Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models**. [s.l.] Cambridge University Press, 2007.

GIBBONS, R. D.; HEDEKER, D.; DUTOIT, S. Advances in Analysis of Longitudinal Data. **Annual Review of Clinical Psychology**, n. March 2010, 2010.

GIELE, J. Z.; ELDER, G. H. **Methods of Life Course Research: Qualitative and Quantitative Approaches**. [s.l.: s.n.].

GINA. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. **Gina**, p. 89, 2016.

GOLDSTEIN, H. Hierarchical Data Modeling in the Social Sciences. **Journal of Educational and Behavioral Statistics**, v. 20, n. 2, p. 201–204, 1995.

GOLDSTEIN, H.; CARPENTER, J. R.; BROWNE, W. J. Fitting multilevel multivariate models with missing data in responses and covariates that may include interactions and non-linear terms. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A: Statistics in Society**, v. 177, n. 2, p. 553–564, 2014.

GONÇALVES, D. M.; STEIN, A. T.; KAPCZINSKI, F. Performance of the Self-Reporting Questionnaire as a psychiatric screening questionnaire: a comparative study with Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 380–390, 2008.

GRAHAM, J. W.; HOFER, S. **Multiple imputation in multivariate research**. [s.l.: s.n.].

GUERRA, S.; WRIGHT, A. L.; MORGAN, W. J.; SHERRILL, D. L.; HOLBERG, C. J.; MARTINEZ, F. D. Persistence of Asthma Symptoms during Adolescence. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 1, p. 78–85, 2004.

GUO, B.; AVEYARD, P.; FIELDING, A.; SUTTON, S. Using latent class and latent transition analysis to examine the transtheoretical model staging algorithm and sequential stage transition in adolescent smoking. **Substance Use and Misuse**, v. 44, n. 14, p. 2028–2042, 2009.

GUPTA, R. S.; ZHANG, X.; SHARP, L. .; SHANNON, J. .; WEISS, K. B. The protective effect of community factors on childhood asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 6, p. 1297–1304.e2, 2009.

GUSTAFSSON, P. A.; KJELLMAN, N. I. M.; BJORKSTEN, B. Family interaction and a supportive social network as salutogenic factors in childhood atopic illness. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 13, n. 1, p. 51–57, 2002.

HAMER, R. M.; SIMPSON, P. M. Last observation carried forward versus mixed models in the analysis of psychiatric clinical trials (American Journal of Psychiatry (2009) 166, (639–641)). **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 8, p. 942, 2009.

HARDY, R.; LAWLOR, D. A.; KUH, D. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders

Author Manuscripts A life course approach to cardiovascular aging. v. 11, n. 1, p. 101–113, 2015.

HARGREAVE, F. E.; NAIR, P. The definition and diagnosis of Asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 11, p. 1652–1658, 2009.

HAVLAND, I.; NEIDERHISER, J. M.; WALUM, H.; GANIBAN, J. M.; REISS, D.; LICHTENSTEIN, P.; LUNDHOLM, C.; SPOTTS, E. L.; ALMQVIST, C. The Observed Association between Maternal Anxiety and Adolescent Asthma: Children of Twin Design Suggest Familial Effects. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. e66040, 2013.

HEAGERTY, P. J. Marginalized transition models and likelihood inference for longitudinal categorical data. **Biometrics**, v. 58, n. 2, p. 342–351, 2002.

HEISIG, J. P.; SCHAEFFER, M.; GIESECKE, J. **The Costs of Simplicity: Why Multilevel Models May Benefit from Accounting for Cross-Cluster Differences in the Effects of Controls**. [s.l: s.n.]. v. 82

HENDERSON, J.; GRANELL, R.; HERON, J.; SHERIFF, A.; SIMPSON, A.; WOODCOCK, A.; STRACHAN, D. P.; SHAHEEN, S. O.; STERNE, J. A. C. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. **Thorax**, v. 63, n. 11, p. 974–980, 2008.

HEWETT, P.; GANSER, G. H. A comparison of several methods for analyzing censored data. **Annals of Occupational Hygiene**, v. 51, n. 7, p. 611–632, 2007.

HIN, L.-Y.; WANG, Y.-G. Working-correlation-structure identification in generalized estimating equations. **Revista Cubana de Cirugia**, v. 28, p. 642–658, 2009.

HOLGATE, S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. **Nature Medicine**, v. 18, n. 5, p. 673–683, 2012.

HOMISH, G. G.; EDWARDS, E. P.; EIDEN, R. D.; LEONARD, K. E. Analyzing family data: A GEE approach for substance use researchers. **Addictive Behaviors**, v. 35, n. 6, p. 558–563, 2010.

HOOGLAND, J. J.; BOOMSMA, A. Robustness Studies in Covariance Structure Modeling: An Overview and a Meta-Analysis. **Sociological Methods Research**, v. 26, p. 329, 1998.

HORAK, E.; GRÄSSL, G.; SKLADAL, D.; ULMER, H. Lung function and symptom perception in children with asthma and their parents. **Pediatric Pulmonology**, v. 35, n. 1, p. 23–28, 2003.

HOSE, A. J. *et al.* Latent class analysis reveals clinically relevant atopy phenotypes in 2 birth cohorts. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 6, p. 1935–1945.e12, 2017.

HOWARD, R.; RATTRAY, M.; PROSPERI, M.; CUSTOVIC, A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 15, n. 7, 2015.

HOX, J. **Multilevel Analysis Techniques and Applications**. [s.l.] Lawrence Erlbaum

Associates, Inc., 2002.

HUQUE, M. H.; CARLIN, J. B.; SIMPSON, J. A.; LEE, K. J. A comparison of multiple imputation methods for missing data in longitudinal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 18, n. 1, p. 168, 2018.

IBRAHIM, J. G.; CHEN, M. H.; LIPSITZ, S. R.; HERRING, A. H. Missing-data methods for generalized linear models: A comparative review. **Journal of the American Statistical Association**, v. 100, n. 469, p. 332–346, 2005.

JANG, A. S. *et al.* Impact of atopy on asthma and allergic rhinitis in the cohort for reality and evolution of adult asthma in korea. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 5, n. 3, p. 143–149, 2013.

JERRETT, M. *et al.* Traffic-related air pollution and asthma onset in children: A prospective cohort study with individual exposure measurement. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 10, p. 1433–1438, 2008.

JIN, Y.; NIE, B.; XIAO, Y. Theoretical model and application of multilevel modeling in the research of social system. **Kybernetes**, v. 37, n. 9–10, p. 1401–1408, 2008.

JOHANSSON, Å. M.; KARLSSON, M. O. Comparison of Methods for Handling Missing Covariate Data. **The AAPS Journal**, v. 15, n. 4, p. 1232–1241, 2013.

JUHN, Y. J.; QIN, R.; URM, S.; KATUSIC, S.; VARGAS-CHANES, D. The influence of neighborhood environment on the incidence of childhood asthma: A propensity score approach. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 4, p. 838–843, 2010.

KAPLAN, D. An Overview of Markov Chain Methods for the Study of Stage-Sequential Developmental Processes. **Developmental Psychology**, v. 44, n. 2, p. 457–467, 2008.

KARAHALIOS, A.; BAGLIETTO, L.; LEE, K. J.; ENGLISH, D. R.; CARLIN, J. B.; SIMPSON, J. A. The impact of missing data on analyses of a time-dependent exposure in a longitudinal cohort: A simulation study. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2013.

KIM, K.-N.; KIM, J. H.; KWON, H.-J.; KIM, B.-J.; HONG, S.-J.; LEE, S.-Y.; HONG, Y.-C.; BAE, S. Bisphenol A Exposure and Asthma Development in School-Age Children: A Longitudinal Study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e111383, 2014.

KITTELSON, A. J.; STEVENS-LAPSLEY, J. E.; SCHMIEGE, S. J. Determination of Pain Phenotypes in Knee Osteoarthritis: A Latent Class Analysis Using Data from the Osteoarthritis Initiative. **Arthritis Care and Research**, v. 68, n. 5, p. 612–620, 2016.

KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M. L. **Survival analysis: Techniques for censored and truncated data.** [s.l.: s.n.].

KLINE, R. B. **Principles and Practice of Structural Equation Modeling.** [s.l.] New York: the Guilford Press, 2005.

KLINNERT, M. D.; NELSON, H. S.; PRICE, M. R.; ADINOFF, A. D.; LEUNG, D. Y. M.; MRAZEK, D. A. Onset and Persistence of Childhood Asthma: Predictors From Infancy.

Pediatrics, v. 108, n. 4, p. e69–e69, 2001.

KOZYRSKYJ, A. L.; MAI, X.-M.; MCGRATH, P.; HAYGLASS, K. T.; BECKER, A. B.; MACNEIL, B. Continued Exposure to Maternal Distress in Early Life Is Associated with an Increased Risk of Childhood Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 177, n. 2, p. 142–147, 2008.

KUH, D.; BEN-SHLOMO, Y.; LYNCH, J.; HALLQVIST, J.; POWER, C. Life course epidemiology. **Journal of epidemiology and community health**, v. 57, n. 10, p. 778–783, 2003.

KWOK, O.-M.; UNDERHILL, A. T.; BERRY, J. W.; LUO, W.; ELLIOTT, T. R.; YOON, M. Analyzing Longitudinal Data with Multilevel Models: An Example with Individuals Living with Lower Extremity Intra-articular Fractures. **Rehabilitation psychology**, v. 53, n. 3, p. 370–386, ago. 2008.

LAM, P. logit.gee: Generalized Estimating Equation for Logistic Regression. **Zelig: Everyone's Statistical Software**, p. 1–10, 2007.

LAMA, M.; CHATTERJEE, M.; CHAUDHURI, T. K. Total serum immunoglobulin e in children with asthma. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 28, n. 2, p. 197–200, 2013.

LANDAU, S.; HARRIS, V.; BURN, D. J.; HINDLE, J. V.; HURT, C. S.; SAMUEL, M.; WILSON, K. C.; BROWN, R. G. Anxiety and anxious-depression in Parkinson's disease over a 4-year period: a latent transition analysis. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 03, p. 657–667, 2015.

LANZA, S. T.; COLLINS, L. M. A New SAS Procedure for Latent Transition Analysis: Transitions in Dating and Sexual Risk Behavior. **Dev Psychol**, v. 44, n. 2, p. 446–456, 2008.

LANZA, S. T.; COLLINS, L. M.; LEMMON, D. R.; SCHAFER, J. L. PROC LCA: A SAS Procedure for Latent Class Analysis. **Struct Equ Modeling**, v. 14, n. 4, p. 671–694., 2007.

LANZA, S. T.; PATRICK, M. E.; MAGGS, J. L. Latent transition analysis: Benefits of a latent variable approach to modeling transitions in substance use. **Journal of Drug Issues**, v. 40, n. 1, p. 93–120, 2010.

LANZA, S. T.; RHOADES, B. L. Analysis in Prevention and Treatment. v. 14, n. 2, p. 157–168, 2013.

LARSEN, F. B.; PEDERSEN, M. H.; FRIIS, K.; GLUÈMER, C.; LASGAARD, M. A Latent class analysis of multimorbidity and the relationship to socio-demographic factors and health-related quality of life. A national population-based study of 162,283 Danish Adults. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, p. 1–17, 2017.

LAWSON, J. A.; JANSSEN, I.; BRUNER, M. W.; HOSSAIN, A.; PICKETT, W. Asthma incidence and risk factors in a national longitudinal sample of adolescent Canadians: A prospective cohort study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 14, n. 1, 2014.

LEWIS, K. M. *et al.* Mother's education and offspring asthma risk in 10 European cohort

- studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 32, n. 9, p. 797–805, 2017.
- LIANG, K.-Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika**, v. 73, p. pp13-22, 1986.
- LIANG, K.; ZEGER, S. L.; APR, N. Liang.Bka.1986.Pdf. v. 73, n. 1, p. 13–22, 2007.
- LIESHOUT, V.; J, R. Psychological Factors in Asthma. **British medical journal**, v. 1, n. 1, p. 406–407, 2008.
- LIM, R. H.; KOBZIK, L.; DAHL, M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 5, n. 4, 2010.
- LIND, N.; NORDIN, M.; PALMQUIST, E.; CLAESON, A. S.; MILLQVIST, E.; NORDIN, S. Coping and social support in asthma and allergy: The Västerbotten Environmental Health Study. **Journal of Asthma**, v. 52, n. 6, p. 622–629, 2015.
- LIPSITZ, S.; LAIRD, N.; HARRINGTON, D. Generalized Estimation Equations for Correlated Binary Data: Using the Odds Ratio as a Measure of Association in Unbalanced Mixed Models with Nested Random Effects. **Biometrika**, v. 78, p. 153–160, 1991.
- LITONJUA, A. A.; CAREY, V. J.; BURGE, H. A.; WEISS, S. T.; R., G. D. Parental History and the Risk for Childhood Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, n. 1, p. 176–181, 1998.
- LITTLE, R.J.A. A Test for Missing Completely at Random for Multivariate Data with Missing Values. **Journal of the American Statistical Association**, 1988.
- LITTLE, R. J. A.; RUBIN, D. B. **Statistical Analysis with Missing Data**. John Wiley & Sons, Inc 2002
- LIY, S.; DIXON, J.; GUANG, Q.; TIAN, Y.; MCCORKLE, R. Using Generalized Estimating Equations to Analyze Longitudinal Data in Nursing Research Shan Liu The Nethersole School of Nursing of The Chinese University of Hong Kong Jane Dixon Yale University School of Nursing Guang Qiu Nanfang Hospital Division of Ne. **Journal of Advanced Nursing**, v. 31, n. 7, p. 948–964, 2009.
- LLOYD, J. E.; OBRADOVIĆ, J.; CARPIANO, R. M.; MOTTI-STEFANIDI, F. Multiple Imputation of Missing Multilevel , Longitudinal Data : A Case When Practical Considerations Trump Best Practices. **Journal of Modern Applied Statistical Methods**, v. 12, n. 1, 2013.
- LOCKEY, R. F. Asthma Phenotypes: An Approach to the Diagnosis and Treatment of Asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, n. 6, p. 682–685, 2014.
- LODGE, C. J. *et al.* Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, n. 11, p. 1351–1358, 2014.
- LUKE, D. **Multilevel Modeling. Series: Quantitative Applications in the Social Sciences 143**. SAGE Publications Inc, 2004.
- LYNCH, J.; SMITH, G. D. A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology. **Annu.**

Rev. Public Health, v. 26, p. 1–35, 2005.

MÄKIKYRÖ, E. M. S.; JAAKKOLA, M. S.; JAAKKOLA, J. J. K. Subtypes of asthma based on asthma control and severity : a latent class analysis. **Respiratory Research**, 2017.

MANDHANE, P. J.; GREENE, J. M.; COWAN, J. O.; TAYLOR, D. R.; SEARS, M. R. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 172, n. 1, p. 45–54, 2005.

MANGRIO, E.; HANSEN, K.; LINDSTROM, M.; KOHLER, M.; ROSVALL, M. Maternal educational level, parental preventive behavior, risk behavior, social support and medical care consumption in 8-month-old children in Malmo, Sweden. **BMC Public Health**, v. 11, p. 891, 2011.

MARTINEZ, F.; AL, W.; LM, T.; CJ, H.; M, H.; WJ., M. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. **N Engl J Med**, v. 332, n. 3, p. 133–8, 1995.

MATOS, S. M. A.; JESUS, S. R.; SALDIVA, S. R. D. M.; PRADO, M. S.; D'INNOCENZO, S.; ASSIS, A. M. O.; RODRIGUES, L. C.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; CRUZ, Á. A.; SIMÕES, S. D. M.; BARRETO, M. L. Overweight, asthma symptoms, atopy and pulmonary function in children of 4-12 years of age: Findings from the SCAALA cohort in Salvador, Bahia, Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 7, p. 1270–1278, 2011.

MATOS, S. M. A.; JESUS, S.; SALDIVA, S. D. M.; PRADO, M.; D'INNOCENZO, S.; ASSIS, A.; RODRIGUES, L.; BARRETO, M. Velocidade de ganho de peso nos primeiros anos de vida e excesso de peso entre 5-11 anos de idade , Salvador , Bahia , Brasil Weight gain rate in early childhood and overweight in children 5-11 years old in Salvador , Bahia State , Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 27, n. 4, p. 714–722, 2011.

MATTA, T. H.; FLOURNOY, J. C.; BYRNE, M. L. Developmental Cognitive Neuroscience Making an unknown unknown a known unknown : Missing data in longitudinal neuroimaging studies. **Developmental Cognitive Neuroscience**, n. March, p. 0–1, 2017.

MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized Linear Models**, 1989.

MCFARQUHAR, M.; MCKIE, S.; EMSLEY, R.; SUCKLING, J.; ELLIOTT, R.; WILLIAMS, S. Multivariate and repeated measures (MRM): A new toolbox for dependent and multimodal group-level neuroimaging data. **NeuroImage**, v. 132, p. 373–389, 2016.

MCPHERSON, S.; BARBOSA-LEIKER, C.; BURNS, G. L.; HOWELL, D.; ROLL, J. Missing data in substance abuse treatment research: Current methods and modern approaches. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 20, n. 3, p. 243–250, 2012.

MININI, P.; CHAVANCE, M. Sensitivity analysis of longitudinal binary data with non-monotone missing values. **Biostatistics**, v. 5, n. 4, p. 531–544, 2004.

MISHRA, G. D.; DOBSON, A. J. Multiple imputation for body mass index: Lessons from the Australian Longitudinal Study on Womens Health. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 19, p. 3077–3087, 2004.

MOLENBERGHS, G.; VERBEKE, G. **Model for Discrete Longitudinal Data**. Springer

Science+Business Media, Inc., 2005.

MOLENBERGS, G.; KENWARD, M. G. **Missing Data In Clinical Studies**. John Wiley & Sons Ltd, 2007.

MONCAYO, A. L.; VACA, M.; OVIEDO, G.; ERAZO, S.; QUINZO, I.; FIACCONE, R. L.; CHICO, M. E.; BARRETO, M. L.; COOPER, P. J. Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador. **Thorax**, v. 65, n. 5, p. 409–416, 2010.

MOONEY, S. J.; JOSHI, S.; CERDÁ, M.; KENNEDY, G. J.; BEARD, J. R.; RUNDLE, A. G. Longitudinal Patterns of Physical Activity Among Older Adults: A Latent Transition Analysis. **American Journal of Epidemiology**, **187(7)**, 1549–1558. doi:1, v. 187, n. 7, p. 1549–1558, 2018.

MOONS, K. G. M.; DONDERS, R. A. R. T.; STIJNEN, T.; HARRELL, F. E. Using the outcome for imputation of missing predictor values was preferred. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 59, n. 10, p. 1092–1101, 2006.

MOORE, W. *et al.* Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 181, n. 4, p. 315–23, 2010.

NAKAI, M.; CHEN, D.; NISHIMURA, K.; MIYAMOTO, Y. Comparative Study of Four Methods in Missing Value Imputations under Missing Completely at Random Mechanism. v. 2014, n. February, p. 27–37, 2014.

NETO, H. J. C. *et al.* Asthma and rhinitis in South America: How different they are from other parts of the world. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 4, n. 2, p. 62–67, 2012.

NEVALAINEN, J.; KENWARD, M. G.; VIRTANEN, S. M. Missing values in longitudinal dietary data: A multiple imputation approach based on a fully conditional specification. **Statistics in medicine**, v. 28, p. 3657–3669, 2009.

NOORAE, N.; MOLENBERGHS, G.; ORMEL, J.; HEUVEL, E. R. VAN DEN. Strategies for handling missing data in longitudinal studies with questionnaires. **Journal of Statistical Computation and Simulation**, v. 88, n. 17, p. 3415–3436, 2018.

NUNES, C.; PEREIRA, A. M.; MORAIS-ALMEIDA, M. Asthma costs and social impact. **Asthma Research and Practice**, v. 3, n. 1, p. 1–11, 2017.

NUNES, L. N.; KLÜCK, M. M.; FACHEL, J. M. G. Uso da imputação múltipla de dados faltantes : uma simulação utilizando dados epidemiológicos Multiple imputations for missing data : a simulation with epidemiological data. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 2, p. 268–278, 2009.

NUNEZ-ANTON, V.; WOODWORTH, G. G. Analysis of Longitudinal Data with Unequally Spaced Observations and Time- Dependent Correlated Errors. v. 50, n. 2, p. 445, 1994.

ODDY, W. H.; HOLT, P. G.; SLY, P. D.; READ, A W.; LANDAU, L. I.; STANLEY, F. J.; KENDALL, G. E.; BURTON, P. R. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. **Bmj**, v. 319, n. 7213, p. 815–9, 1999.

OKSEL, C.; GRANELL, R.; MAHMOUD, O.; CUSTOVIC, A.; HENDERSON, A. J. Causes

of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2018.

OLAND, A. A.; BOOSTER, G. D.; BENDER, B. G. Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children. **World Allergy Organization Journal**, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2017.

OREN, E.; GERALD, L.; STERN, D. A.; MARTINEZ, F. D.; WRIGHT, A. L. Self-Reported Stressful Life Events During Adolescence and Subsequent Asthma: A Longitudinal Study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 2, p. 427–434.e2, 2017.

OREN, E.; ROTHERS, J.; STERN, D.; MORGAN, W.; HALONEN, M.; WRIGHT, A. L. Cough During Infancy and Subsequent Childhood Asthma Eyal. **Clin Exp Allergy**, v. 45, n. 9, p. 1439–1446, 2015.

PAHWA, P.; SENTHILSELVAN, A.; MCDUFFIE, H. H.; DOSMAN, J. A. Predictors of onset of wheezing in grain elevator workers. **Canadian Respiratory Journal**, v. 5, n. 3, p. 200–205, 1998.

PAN, W. Akaike ' s Information Criterion in Generalized Estimating Equations. **Biometrics**, v. 57, n. 1, p. 120–125, 2001.

PAN, Y.; LIU, H.; LAU, P.; LUO, F. A latent transition analysis of bullying and victimization in Chinese primary school students. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8, p. 1–14, 2017.

PANDEYA, N.; PURDIE, D. M.; GREEN, A.; WILLIAMS, G. Repeated Occurrence of Basal Cell Carcinoma of the Skin and Multifailure Survival Analysis: Follow-up Data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. **American Journal of Epidemiology**, v. 161, n. 8, p. 748–754, 15 abr. 2005.

PANICO, L.; STUART, B.; BARTLEY, M.; KELLY, Y. Asthma trajectories in early childhood: Identifying modifiable factors. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, 2014.

PEARCE, N.; AÏT-KHALED, N.; BEASLEY, R.; MALLOL, J.; KEIL, U.; MITCHELL, E.; ROBERTSON, C.; GROUP, I. P. T. S. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **European Respiratory Journal**, v. 62, p. 758–766, 2007.

PEDERSEN, A. B.; MIKKELSEN, E. M.; CRONIN-FENTON, D.; KRISTENSEN, N. R.; PEDERSEN, L.; PETERSEN, I. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. **Clinical Epidemiology**, v. 9, p. 157–166, 2017.

PEMBREY, L. *et al.* Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. **ERJ Open Research**, v. 4, n. 3, p. 00013-2018, 2018.

PEPE, M. S.; JANES, H. Insights into latent class analysis. **Technical report**, n. January 2005, p. 236, 2005.

PINEDA, N. I. S.; SANTOS, MATILDE P, P. R. DOS; ALVES CARDOSO, M. R.; OLÍMPIO DA ROCHA, G.; ALVES FERREIRA AMORÍN, L. D.; MIRANDA ESQUIVEL, R. DE; SILVA DE CARVALHO, F.; LIMA BARRETO, M. Formaldehído en viviendas urbanas en

Salvador, Bahía-Brasil. **Revista Internacional de Contaminacion Ambiental**, v. 33, n. 2, p. 183–197, 2017.

PINTO, L. A.; STEIN, R. T.; KABESCH, M. Impact of genetics in childhood asthma. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, p. 68–75, 2008.

PLATTS-MILLS, T. A. E. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 8 II, 2001.

POLE, J. D.; MUSTARD, C. A.; TO, T.; BEYENE, J.; ALLEN, A. C. Antenatal steroid therapy for fetal lung maturation and the subsequent risk of childhood asthma: a longitudinal analysis. **Journal of pregnancy**, v. 2010, p. 789748, 2010.

PONTE, E.; ABREU FRANCO, R.; SOUZA-MACHADO, A.; SOUZA-MACHADO, C.; AUGUSTO CRUZ, Á. Artigo Original Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde* Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 1, p. 15–19, 2007.

PRADY, S. L.; PICKETT, K. E.; CROUDACE, T.; MASON, D.; PETHERICK, E. S.; MCEACHAN, R. R. C.; GILBODY, S.; WRIGHT, J. Maternal psychological distress in primary care and association with child behavioural outcomes at age three. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 25, n. 6, p. 601–613, 2016.

PREISSER, J. S.; LOHMAN, K. K.; RATHOUZ, P. J. Performance of weighted estimating equations for longitudinal binary data with drop-outs missing at random. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 20, p. 3035–3054, 2002.

RAUNDENBUSH, S. W.; BRYK, A. S. **Hierarchical Linear Models - Applications and Data Analysis Methods**. [s.l.] SAGE Publications Inc, 2002.

REDDEL, H. K. *et al.* A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. **European Respiratory Journal**, v. 46, n. 3, p. 622–639, 2015.

RIBEIRO-SILVA, R. DE C.; BARRETO, M. L.; RAMOS, D.; CRUZ, A. A.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; MALTA, D. C. Tendência da asma na adolescência no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) 2012 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. suppl 1, 2018.

ROBERTS, M. B.; SULLIVAN, M. C.; WINCHESTER, S. B. Examining solutions to missing data in longitudinal nursing research. **Journal for Specialists in Pediatric Nursing**, v. 22, n. 2, p. 1–12, 2017.

ROBERTS, T. J.; WARD, S. E. Using Latent Transition Analysis in Nursing Research to Explore Change Over Time. **Nurs Res.**, v. 60, n. 1, p. 73–79, 2011.

ROBINS, J. M.; WANG, N. Inference for imputation estimators. 1999.

ROBINSON, D.; HUMBERT, M.; BUHL, R.; CRUZ, A. A.; INOUE, H.; KOROM, S.; HANANIA, N. A.; NAIR, P. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. **Clinical and Experimental Allergy**,

v. 47, n. 2, p. 161–175, 2017.

RUBIN, D. B. Inference and missing data. **Biometrika**, v. 63, n. 3, p. 581–592, 1976.

RUBIN, D.B. Multiple Imputation After 18+ Years. **Journal of the American Statistical Association**, v. 91, n. 434, p. 473–489, 1996.

RUBIN, L. H.; WITKIEWITZ, K.; ANDRE, J. S.; REILLY, S. Methods for Handling Missing Data in the Behavioral Neurosciences: Don't Throw the Baby Rat out with the Bath Water. **Journal of undergraduate neuroscience education : JUNE : a publication of FUN, Faculty for Undergraduate Neuroscience**, v. 5, n. 2, p. A71-7, 2007.

SAGOE, D.; PALLESEN, S.; HANSS, D.; LEINO, T.; MOLDE, H.; MENTZONI, R. A.; TORSHEIM, T. The relationships between mental health symptoms and gambling behavior in the transition from adolescence to emerging adulthood. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n. MAR, p. 1–11, 2017.

SANTOS, L. M.; SANTOS, D. N. DOS; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Maternal mental health and social support: Effect on childhood atopic and non-atopic asthma symptoms. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 11, p. 1011–1016, 2012.

SAVENIJE, O. E. *et al.* Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 6, p. 1505–1512.e14, 2011.

SCHAFFER, J. L. **Analysis of Incomplete Multivariate Data**. Chapman & Hall/CRC, 1997.

SCHAFFER, J. L.; GRAHAM, J. W. Missing Data : Our View of the State of the Art. v. 7, n. 2, p. 147–177, 2002.

SCHMITT, P.; MANDEL, J.; GUEDEJ, M. A Comparison of Six Methods for Missing Data Imputation. **J Biomet Biostat**, v. 6, n. 1, p. 1–6, 2015.

SCHROEDER, A. *et al.* Food allergy is associated with an increased risk of asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 2, p. 261–270, 2009.

SCHULTZ, A.; DEVADASON, S. G.; SAVENIJE, O. E. M.; SLY, P. D.; SOUËF, P. N. LE; BRAND, P. L. P. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 99, n. 1, p. 56–60, 2010.

SCORZA, P.; MASYN, K. E.; SALOMON, J. A.; BETANCOURT, T. S. A Latent Transition Analysis for the Assessment of Structured Diagnostic Interviews. **Psychol Assess.**, v. 27, n. 3, p. 975–984, 2015.

SEARS, M. R. Descriptive epidemiology of asthma. **Lancet**, v. 350, p. SIII, 1997.

SEARS, M. R. Predicting asthma outcomes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 4, p. 829–836, 2015.

SEARS, M. R.; GREENE, J. M.; WILLAN, A. R.; WIECEK, E. M.; TAYLOR, D. R.; FLANNERY, E. M.; COWAN, J. O.; HERBISON, G. P.; SILVA, P. A.; POULTON, R. A

Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 15, p. 1414–1422, 9 out. 2003.

SHANKARDASS, K.; JERRETT, M.; MILAM, J.; RICHARDSON, J.; BERHANE, K.; MCCONNELL, R. Social environment and asthma: associations with crime and No Child Left Behind programmes. **Journal of epidemiology and community health**, v. 65, n. 10, p. 859–865, out. 2011.

SHULTS, J.; SU, W.; TU, X.; KIM, H.; AMSTERDAM, J.; HILBE, J. M.; TEN-HAVE, T. A comparison of several approaches for choosing between working correlation structures in generalized estimating equation analysis of longitudinal binary data. **Statistics in medicine**, v. 28, p. 2338–2355, 2009.

SILVA, M. B.; AMOR, A. L. M.; SANTOS, L. N.; GALVÃO, A. A.; OVIEDO V, A. Y.; SILVA, E. S.; BARBOSA, C. G.; COOPER, P. J.; FIGUEIREDO, C. A.; RIBEIRO, R. DE C.; ALCÂNTARA-NEVES, N. M. Data on prevalence and risk factors associated with *Toxocara* spp infection, atopy and asthma development in Northeast Brazilian school children. **Data in Brief**, v. 9, p. 425–428, 2016.

SIMÕES, S. M.; CUNHA, S. S.; CRUZ, Á. A.; DIAS, K. C.; ALCÂNTARA-NEVES, N. M.; AMORIM, L. D.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. A community study of factors related to poorly controlled asthma among Brazilian Urban children. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. 3–8, 2012a.

SIN, D. D.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and the lung: 4 · Obesity and asthma. **Thorax**, v. 63, n. 11, p. 1018 LP-1023, 2008.

SINGER, J. D.; WILLETT, J. B. **Applied Longitudinal Data Analysis : Modeling Change and Event Occurrence**. 2003.

SINHARAY, S.; STERN, H. S.; RUSSELL, D. The use of multiple imputation for the analysis of missing data. **Psychological Methods**, v. 6, n. 4, p. 317–329, 2001.

SKRONDAL, A.; RABE-HESKETH, S. Some applications of generalized linear latent and mixed models in epidemiology: Repeated measures, measurement error and multilevel modeling. **Norsk Epidemiologi**, v. 13, n. 2, p. 265–278, 2003.

SOTO-RAMÍREZ, N.; ZIYAB, A. H.; KARMAUS, W.; ZHANG, H.; KURUKULAARATCHY, R.; EWART, S.; ARSHAD, S. Epidemiologic Methods of Assessing Asthma and Wheezing Episodes in Longitudinal Studies: Measures of Change and Stability. **Journal of Epidemiology**, v. 23, n. 6, p. 399–410, 2013.

SOTO-RAMÍREZ, N.; ZIYAB, A. H.; KARMAUS, W.; ZHANG, H.; KURUKULAARATCHY, R.; EWART, S.; ARSHAD, S.; BELGRAVE, D. C. M.; CUSTOVIC, A.; SIMPSON, A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 9, n. 10, p. 921–936, 2013.

SPENCER, N. Maternal education, lone parenthood, material hardship, maternal smoking, and longstanding respiratory problems in childhood: Testing a hierarchical conceptual framework.

Journal of Epidemiology and Community Health, v. 59, n. 10, p. 842–846, 2005.

SPRATT, M.; CARPENTER, J.; STERNE, J. A. C.; CARLIN, J. B.; HERON, J.; HENDERSON, J.; TILLING, K. Strategies for multiple imputation in longitudinal studies. **American Journal of Epidemiology**, v. 172, n. 4, p. 478–487, 2010.

SPYCHER, B. D.; SILVERMAN, M.; BROOKE, A. M.; MINDER, C. E.; KUEHNI, C. E. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. **European Respiratory Journal**, v. 31, n. 5, p. 974 LP-981, 1 maio 2008.

STEIN, R. T.; MARTINEZ, F. D. Asthma phenotypes in childhood: Lessons from an epidemiological approach. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 5, n. 2, p. 155–161, 2004.

STERNE, J. A. C.; WHITE, I. R.; CARLIN, J. B.; SPRATT, M.; ROYSTON, P.; KENWARD, M. G.; WOOD, A. M.; CARPENTER, J. R. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: Potential and pitfalls. **BMJ (Online)**, v. 339, n. 7713, p. 157–160, 2009.

STERNTHAL, M. J.; JUN, H.-J.; EARLS, F.; WRIGHT, R. J. Community violence and urban childhood asthma: a multilevel analysis. **The European respiratory journal**, v. 36, n. 6, p. 1400–1409, 2010.

STRACHAN, D. P.; COOK, D. G. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. **Thorax**, v. 52, n. 10, p. 905–914, 1997.

STRINA, A.; BARRETO, M. L.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C. Risk factors for non-atopic asthma/wheeze in children and adolescents: A systematic review. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2014.

SUBBARAO, P.; MANDHANE, P. J.; SEARS, M. R. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. **Canadian Medical Association Journal**, v. 181, n. 9, p. E181–E190, 2009.

SUBRAMANIAN, S. V.; JUN, H. J.; KAWACHI, I.; WRIGHT, R. J. Contribution of race/ethnicity and country of origin to variations in lifetime reported asthma: Evidence for a nativity advantage. **American Journal of Public Health**, v. 99, n. 4, p. 690–697, 2009.

SUTHERLAND, E. R. Linking obesity and asthma. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1311, n. 1, p. 31–41, 2014.

TERUYA, C.; HSER, Y.-I. **Turning Points in the Life Course: Current Findings and Future Directions in Drug Use Research**. [s.l.: s.n.]. v. 3

TÉTREAULT, L.-F.; DOUCET, M.; GAMACHE, P.; FOURNIER, M.; BRAND, A.; KOSATSKY, T.; SMARGIASSI, A. Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Québec. **Environmental Health Perspectives**, v. 124, n. 8, p. 1276–1282, 2016.

TO, T.; GERSHON, A.; WANG, C.; DELL, S.; CICUTTO, L. Persistence and Remission in Childhood Asthma. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 161, n. 12, p. 1197, 2007.

TODD, N. R.; HOUSTON, J. D. Examining Patterns of Political, Social Service, and

Collaborative Involvement of Religious Congregations: A Latent Class and Transition Analysis. **American Journal of Community Psychology**, v. 51, n. 3–4, p. 422–438, 2013.

TORÉN, K.; EKERLJUNG, L.; KIM, J.-L.; HILLSTRÖM, J.; WENNERGREN, G.; RÖNMARK, E.; LÖTVALL, J.; LUNDBÄCK, B. Adult-onset asthma in west Sweden – Incidence, sex differences and impact of occupational exposures. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 11, p. 1622–1628, 2011.

TRINDADE, D. D. B.; OSPINA, R.; AMORIM, L. D. Choosing the right strategy to model longitudinal count data in epidemiology: An application with CD4 cell counts. **Epidemiology Biostatistics and Public Health**, v. 12, n. 4, p. 1–11, 2015.

TSE, S. M.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; COULL, B. A.; LITONJUA, A. A.; OKEN, E.; GOLD, D. R. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. **J Allergy Clin Immunol**, v. 25, n. 3, p. 289–313, 2016.

TSENG, C.; ELASHOFF, R.; LI, N.; LI, G. Longitudinal data analysis with non-ignorable missing data Chi-hong. v. 25, n. 1, p. 205–220, 2016.

TU, X. M.; KOWALSKI, J.; ZHANG, J.; LYNCH, K. G.; CRITS-CHRISTOPH, P. Power analyses for longitudinal trials and other clustered designs. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 18, p. 2799–2815, 2004.

TWISK, J.; VENDE, W. DE. Attrition in longitudinal studies. How to deal with missing data. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 55, p. 329–337, 2002.

TWISK, J. W. R. **Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology**. Second ed. [s.l.] Cambridge University Press, 2003.

VACEK, P. M. The Effect of Conditional Dependence on the Evaluation of Diagnostic Tests. **International Biometric Society**, v. 41, n. 4, p. 959–968, 1985.

VERBEKE, G.; MOLENBERGHS, G. **Linear Mixed Models for Longitudinal Data**. [s.l.] New York: Springer-Verlag, 2000.

WEINMAYR, G.; KELLER, F.; KLEINER, A.; PREL, J. B. DU; GARCIA-MARCOS, L.; BATLLÉS-GARRIDO, J.; GARCIA-HERNANDEZ, G.; SUAREZ-VARELA, M. M.; STRACHAN, D. P.; NAGEL, G. Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the ISAAC phase II Spain study. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 43, n. 2, p. 223–232, 2013.

WELCH, C. A.; PETERSEN, I.; BARTLETT, J. W.; WHITE, I. R.; MARSTON, L.; MORRIS, R. W.; NAZARETH, I.; CARPENTER, J. Evaluation of two-fold fully conditional specification multiple imputation for longitudinal electronic health record data. n. May 2013, 2014.

WHITE, I. R.; ROYSTON, P.; WOOD, A. M. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. **Statistics in Medicine**, v. 30, n. 4, p. 377–399, 2011.

WRAITH, D.; WOLFE, R. Classifying patients by their characteristics and clinical presentations; the use of latent class analysis. **Respirology**, v. 19, n. 8, p. 1138–1148, 2014.

WULFF, J. N.; EJLSKOV, L. Multiple imputation by chained equations in praxis: Guidelines

and review. **Electronic Journal of Business Research Methods**, v. 15, n. 1, p. 41–56, 2017.

XU, R.; DEMAURO, S.; FENG, R. The impact of parental history on children's risk of asthma: a study based on the National Health and Nutrition Examination Survey-III. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 51, 2015.

XUAN, W. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze. 2002.

YOUNG, R.; JOHNSON, D. R. Handling Missing Values in Longitudinal Panel Data With Multiple Imputation. **J Marriage Fam**, v. 77, n. 1, p. 277–294, 2015.

YU, S. The Life-Course Approach to Health. **American Journal of Public Health**, v. 96, n. 5, p. 768, maio 2006.

ZACHARASIEWICZ, A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma. **ERJ Open Research**, v. 2, n. 3, p. 00042-2016, 2016.

ZHOU, C.; BAÏZ, N.; ZHANG, T.; BANERJEE, S.; ANNESI-MAESANO, I. Modifiable exposures to air pollutants related to asthma phenotypes in the first year of life in children of the EDEN mother-child cohort study. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, 2013.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese contribui para o avanço do conhecimento em diversos aspectos, dentre os quais ressalta-se a identificação que os métodos estatísticos avançados ainda são pouco utilizados nas investigações longitudinais sobre asma. Estudos longitudinais são essenciais para o estudo da asma, uma vez que a sua etiologia permanece pouco compreendida, assim como ainda não há consenso sobre os fatores que contribuem para a sua dinâmica ao longo do tempo. Sendo a asma a doença mais comum na infância, e responsável por altos custos para o sistema de saúde, a identificação de fatores associados pode contribuir substancialmente para formulação de estratégias visando não só a prevenção da doença, mas seu controle ao longo do desenvolvimento infantil e na adolescência.

Além disso, na tese a aplicabilidade de três técnicas estatísticas avançadas para análise epidemiológica de desfechos que mudam ao longo do tempo é ilustrada com avaliação dos sintomas de asma. Para epidemiologia, as investigações causais são essenciais para identificação de fatores de risco associados às doenças. Nesse sentido os estudos longitudinais são importantes para compreensão da dinâmica dos fatores que podem indicar causalidade, uma vez que permitem avaliar exposições que precedem temporalmente a ocorrência dos desfechos. Embora esses estudos sejam essenciais, ainda são pouco utilizados para descrição da epidemiologia da asma, sobretudo para a população infantojuvenil.

Embora outros estudos já tenham demonstrado associações entre atopia, transtornos mentais comuns e ocorrência de asma/sintomas de asma esses fatores dificilmente são avaliados em conjunto, e quando são dificilmente são incorporados em modelos complexos que avaliem seu efeito na transição do desfecho, em etapas cruciais do desenvolvimento. A presença de atopia na infância entre as crianças sintomáticas reduziu a chance de remissão da asma na meia infância. Esse achado produz mais uma evidência, oriunda de análise estatística avançada, da importância da atopia, contribuindo não só para ocorrência da asma, mas para sua manutenção e dinâmica. Associação entre os transtornos mentais comuns nas mães e a dinâmica da dos sintomas de asma também foi identificada, com a presença desses problemas contribuindo para manutenção da doença ao longo do tempo, tanto na meia-infância quanto na adolescência. Esse achado é particularmente importante, pois pode contribuir substancialmente para reformulação de políticas públicas que levem em consideração a saúde mental materna na prevenção e cuidado das crianças e adolescentes com asma.

REFERÊNCIAS GERAIS

- AITKIN, M.; ANDERSON, D.; HINDE, J. Statistical Modelling of Data on Teaching Styles. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)**, v. 144, n. 4, p. 419–461, 1981.
- ALCANTARA-NEVES, N. *et al.* Effects of helminth co-infections on atopy, asthma and cytokine production in children living in a poor urban area in Latin America. **BMC Research Notes**, v. 7, n. 1, p. 817, 2014.
- ALCANTARA-NEVES, N. M.; VEIGA, R. V.; DATTOLI, V. C. C.; FIACCONE, R. L.; ESQUIVEL, R.; CRUZ, Á. A.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. The effect of single and multiple infections on atopy and wheezing in children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 2, 2012.
- AMORIM, L. D. A. F.; CAI, J. Modelling recurrent events: A tutorial for analysis in epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 324–333, 2015.
- AMORIM, L. D. A. F.; SANTOS, C. A. S. T.; SNATOS, T. N.; MORAES, L. T. L. P.; OLIVEIRA, N. F.; BARBOSA, S. O.; SANTOS, D. N.; SANTOS, L. M.; MATOS, S. M. A.; BARRETO, M. L. Structural equation modeling in epidemiology - Modelagem de equações estruturais em epidemiologia. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 26, n. 12, p. 2251–2262, 2010.
- ARIF, A. A.; KORGAONKAR, P. The association of childhood asthma with mental health and developmental comorbidities in low-income families. **Journal of Asthma**, v. 53, n. 3, p. 277–281, 2016.
- ASHER, I.; PEARCE, N. Global burden of asthma among children. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 11, p. 1269–1278, 2014.
- ASHER, M. *et al.* International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. **European Respiratory Journal**, v. 8, n. 3, p. 483–491, 1995.
- ASHER, M. I. *et al.* Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. **Respiratory Research**, v. 11, p. 1–10, 2010.
- ASHER, M.; MONTEFORT, S.; BJORKSTEN, B.; LAI, C.; STRACHAN, D.; WEILAND, S.; WILLIAMS, H.; PHASE, I. I. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood. **Lancet**, v. 368, n. 9537, p. 733–743, 2006.
- ASPAROUHOV, T.; MUTHÉN, B. M. **Using Mplus TECH11 and TECH14 to test the number of latent classes.**
- AUERBACK, K. J.; COLLINS, L. M. A Multidimensional Developmental Model of Alcohol Use During Emerging Adulthood. **Journal of Studies on Alcohol**, v. 67, n. 6, p. 917–925, 2015.
- BANDEEN-ROCHE, K.; MIGLIORETTI, D. L.; ZEGER, S. L.; RATHOUZ, P. J. Latent variable regression for multiple discrete outcomes. **Journal of the American Statistical**

Association, v. 92, n. 440, p. 1375–1386, 1997.

BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, D. N. DOS; MORIM, L. D. A. F.; FIACCONE, R. L.; CUNHA, S. S.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Minor psychiatric disorders in mothers and asthma in children. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 44, n. 5, p. 416–420, 2008.

BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, L. M. DOS; FEITOSA, C. A.; FIACCONE, R. L.; SILVA, N. B. DA; DOA SANTOS, D. N.; BARRETO, M. L.; AMORIM, L. D. Screening for common mental disorders using the SRQ-20 in Brazil: What are the alternative strategies for analysis? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 40, n. 2, p. 115–122, 2018.

BARRETO, M. L. *et al.* Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p. 167, 2010.

BARRETO, M. L.; CUNHA, S. S.; ALCÂNTARA-NEVES, N.; CARVALHO, L. P.; CRUZ, Á. A.; STEIN, R. T.; GENSER, B.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children: Background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil (Salvador-SCAALA study). **BMC Pulmonary Medicine**, v. 6, 2006.

BARRETO, M. L.; RIBEIRO-SILVA, R. DE C.; MALTA, D. C.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; ANDREAZZI, M. A.; CRUZ, A. A. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. suppl 1, p. 106–115, 2014.

BELGRAVE, D. C. M.; BUCHAN, I.; BISHOP, C.; LOWE, L.; SIMPSON, A.; CUSTOVIC, A. Trajectories of lung function during childhood. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, p. 1101–1109, 2014.

BELGRAVE, D. C. M.; CUSTOVIC, A.; SIMPSON, A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 9, n. 10, p. 921–936, 2013.

BELLATORRE, A.; JACKSON, S. H.; CHOI, K. Development of the diabetes typology model for discerning type 2 diabetes mellitus with national survey data. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. 1–13, 2017.

BELLOCCO, R. Analysis of Longitudinal Data in Stata, Splus and SAS. **Review Literature And Arts Of The Americas**, 2001.

BEN-SHLOMO, Y.; KUH, D. A life course approach to chronic disease epidemiology: Conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 2, p. 285–293, 2002.

BENET, M.; VARRASO, R.; KAUFFMANN, F.; ROMIEU, I.; ANTÓ, J. M.; CLAVEL-CHAPELON, F.; GARCIA-AYMERICH, J. The effects of regular physical activity on adult-onset asthma incidence in women. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 7, p. 1104–1107, 2011.

BENNETT, D. A. How can I deal with missing data in my study? **Australian and New Zealand**

Journal of Public Health, v. 25, n. 5, p. 464–469, 2001.

BEUTHER, D. A.; WEISS, S. T.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and asthma. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 174, n. 2, p. 112–119, 15 jul. 2006.

BRASIL. Doenças Respiratórias Crônicas.

BUCHAN, I.; BISHOP, C.; BELGRAVE, D. C. M.; GRANELL, R.; SIMPSON, A.; GUIVER, J.; HENDERSON, A. J.; CUSTOVIC, A. Developmental Profiles of Eczema, Wheeze, and Rhinitis: Two Population-Based Birth Cohort Studies. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 10, p. e1001748, 2014.

BURGESS, J. A. *et al.* Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. **Thorax**, v. 66, n. 6, p. 508–513, 2011.

BUUREN, S. VAN; GROOTHUIS-OUDSHOORN, K. Multivariate Imputation by Chained Equations. **Journal Of Statistical Software**, v. 45, n. 3, p. 1–67, 2011.

BYAN, M.; HEAGERTY, P. J. Multivariate Analysis of Longitudinal Rates of Change. **Stat Med.**, v. 35, n. 28, p. 5117–5134, 2016.

CABLE, N. Life Course Approach in Social Epidemiology: An Overview, Application and Future Implications. **Journal of Epidemiology**, v. 24, n. 5, p. 347–352, 2014.

CANO-GARCINUÑO, A. *et al.* Wheezing phenotypes in young children: An historical cohort study. **Primary Care Respiratory Journal**, v. 23, n. 1, p. 60–66, 2014.

CARPENTER, J. R.; KENWARD, M. G. Missing data in randomised controlled trials — a practical guide. 2007.

CARROLL, W. D.; LENNEY, W.; CHILD, F.; STRANGE, R. C.; JONES, P. W.; WHYTE, M. K.; PRIMHAK, R. A.; FRYER, A. A. Asthma severity and atopy: How clear is the relationship? **Archives of Disease in Childhood**, v. 91, n. 5, p. 405–409, 2006.

CASHIN, G. H.; SMALL, S. P.; SOLBERG, S. M. The Lived Experience of Fathers Who Have Children With Asthma: A Phenomenological Study. **Journal of Pediatric Nursing**, v. 23, n. 5, p. 372–385, 2008.

CHATKIN, J. M.; TARLO, S. M.; LISS, G.; BANKS, D.; BRODER, I. The outcome of asthma related to workplace irritant exposures: A comparison of irritant-induced asthma and irritant aggravation of asthma. **Chest**, v. 116, n. 6, p. 1780–1785, 1999.

CHATKIN, M. N.; MENEZES, A. M. B. Prevalência e fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no Sul do Brasil TT - Prevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil. **J Pediatr**, v. 81, n. 5, p. 411–416, 2005.

CHAVANCE, M.; ESCOLANO, S.; ROMON, M.; BASDEVANT, A.; LAUZON-GUILLAIN, B. DE; CHARLES, M. A. Latent variables and structural equation models for longitudinal relationships: an illustration in nutritional epidemiology. **BMC Medical Research Methodology**, v. 10, n. 1, 2010.

CHEN, L.; SUN, J. A multiple imputation approach to the analysis of interval-censored failure

time data with the additive hazards model. **Computational statistics & data analysis**, v. 54, n. 4, p. 1109–1116, 1 abr. 2010.

CHUNG, H. L. Asthma in childhood: A complex, heterogeneous disease. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 54, n. 1, p. 1–5, 2011.

CHUNG, H.; PARK, Y.; LANZA, S. T. Latent transition analysis with covariates: Pubertal timing and substance use behaviours in adolescent females. **Statistics in Medicine**, v. 24, n. 18, p. 2895–2910, 2005.

COERTJENS, L.; DONCHE, V.; MAEYER, S. DE; VANTHOURNOUT, G.; PETEGEM, P. VAN. To what degree does the missing-data technique influence the estimated growth in learning strategies over time? A tutorial example of sensitivity analysis for longitudinal data. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1–21, 2017.

COLLINS, L. M.; LANZA, S. T. **LATENT CLASS AND LATENT TRANSITION ANALYSIS - With Applications in nthe Social Behavioral, and Health Sciences**. [s.l: s.n.].

COLLINS, L. M.; WUGALTER, S. E. Latent Class Models for Stage- Sequential Dynamic Latent Variables. **Multivariate Behavioral Research**, v. 27, n. 1, p. 131–157, 1992.

COOPER, P. J.; VACA, M.; RODRIGUEZ, A.; CHICO, M. E.; SANTOS, D. N.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Hygiene, atopy and wheeze–eczema–rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. **Thorax**, v. 69, n. 3, p. 232 LP-239, 1 mar. 2014.

COSBY, R. H.; HOWARD, M.; KACZOROWSKI, J.; WILLAN, A. R.; SELLORS, J. W. Randomizing patients by family practice: Sample size estimation, intracluster correlation and data analysis. **Family Practice**, v. 20, n. 1, p. 77–82, 2003.

COSTA, G. N. O. *et al.* A genome-wide association study of asthma symptoms in Latin American children. **BMC Genetics**, v. 16, n. 1, p. 1–11, 2015.

COX, D. R.; OAKES, D. **Analysis of Survival Data**. [s.l.] London, England: Chapman & Hall, 1984.

CROUDACE, T. J.; JARVELIN, M. R.; WADSWORTH, M. E. J.; JONES, P. B. Developmental typology of trajectories to nighttime bladder control: Epidemiologic application of longitudinal latent class analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 9, p. 834–842, 2003.

CRUZ, A. A.; BATEMAN, E. D.; BOUSQUET, J. The social determinants of asthma. **European Respiratory Journal**, v. 35, n. 2, p. 239–242, 2010.

CUNHA, S. S.; BARRETO, M. L.; FIACCONE, R. L.; COOPER, P. J.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; SIMÕES, S. D. M.; CRUZ, Á. A.; RODRIGUES, L. C. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. v. 28, n. 6, p. 405–411, 2010.

DAYTON, C. M.; MACREADY, G. B.; DAYTON, C. M.; MACREADY, G. B. Concomitant-Variable Latent-Class Models Concomitant-Variable Latent-Class Models. **Journal of the American Statistical Association**, v. 83, n. 401, p. 173–178, 1988.

DEPNER, M. *et al.* Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. **American**

Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 189, n. 2, p. 129–138, 2014.

DEWILDE, C. Multidimensional Measurement Poverty Belgium Britain: A CATEGORICAL APPROACH. **Social Indicators Research**, v. 68, n. 3, p. 331–369, 2003.

DIGGLE, P. J.; HEAGERTY, P. J.; LIANG, K.; ZEGER, S. L. **Analysis of Longitudinal Data, 2nd ed.** [s.l.] Oxford University Press, Oxford, 2002.

DINNOCENZO, S.; MATOS, S. M. A.; PRADO, M. S.; SANTOS, C. A. S. T.; ASSIS, A. M. O.; CRUZ, A. A.; MARCHIONI, D. M. L.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Padrão alimentar, asma e sibilos atópicos e não atópicos em crianças e adolescentes: estudo SCAALA, Salvador, Bahia, Brasil TT - Dietary pattern, asthma, and atopic and non-atopic wheezing in children and adolescents: SCAALA study, Salvador, Bahia State, Br. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 9, p. 1849–1860, 2014.

DOHERTY, T.; WALFORD, H. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 53, 2014.

DONG, Y.; PENG, C. J. Principled missing data methods for researchers. v. 2004, p. 1–17, 2013.

DOUWES, J.; BROOKS, C.; DALEN, C. VAN; PEARCE, N. Importance of Allergy in Asthma : An Epidemiologic Perspective. v. 11, p. 434–444, 2011.

DURAN-TAULERIA, E.; RONA, R. J. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. **Thorax**, v. 54, n. 6, p. 476–481, 1999.

EDWARDS, M. R. *et al.* Addressing unmet needs in understanding asthma mechanisms. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 5, 2017.

ELDER, G. H.; JOHNSON, M. K.; CROSNOE, R. The Emergence and Development of Life Course Theory. *In: Handbook of the Life Course.* [s.l.] Springer, Boston, MA, 2003. p. 3–19.

FAIRLEY, L.; CABIESES, B.; SMALL, N.; PETHERICK, E. S.; LAWLOR, D. A.; PICKETT, K. E.; WRIGHT, J. Using latent class analysis to develop a model of the relationship between socioeconomic position and ethnicity: Cross-sectional analyses from a multi-ethnic birth cohort study. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, 2014.

FEITOSA, C. A.; SANTOS, D. N.; BARRETO DO CARMO, M. B.; SANTOS, L. M.; TELES, C. A. S.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Behavior problems and prevalence of asthma symptoms among Brazilian children. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 71, n. 3, p. 160–165, 2011a.

FIACCONE, R. L. **Métodos estatísticos para análise de dados categorizados com estruturas complexas.** [s.l.] Universidade Estadual de Campinas - SP, 1998.

FIGUEIREDO, C. A.; BARRETO, M. L.; MARIA, N. Europe PMC Funders Group Coassociations between IL10 polymorphisms , IL-10 production , helminth infection , and asthma / wheeze in an urban tropical population in Brazil. v. 131, n. 6, p. 1683–1690, 2016.

FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; WARE, J. H. **Longitudinal Data Analysis.** [s.l.] New

York: John Wiley & Sons, 2008.

GARCIA, T. P.; MARDER, K. Neurodegenerative Diseases: Huntington's Disease as a Model. **Curr Neurol Neurosci Rep.**, v. 17, n. 2, p. 1–14, 2017.

GARDEN, F. L.; SIMPSON, J. M.; MELLIS, C. M.; MARKS, G. B.; INVESTIGATORS, C. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. **Eur Respir J**, v. 47, p. 499–509, 2016.

GIELE, J. Z.; ELDER, G. H. **Methods of Life Course Research: Qualitative and Quantitative Approaches.** [s.l: s.n.].

GINA. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. **Gina**, p. 89, 2016.

GOLDSTEIN, H. Hierarchical Data Modeling in the Social Sciences. **Journal of Educational and Behavioral Statistics**, v. 20, n. 2, p. 201–204, 1995.

GONÇALVES, D. M.; STEIN, A. T.; KAPCZINSKI, F. Performance of the Self-Reporting Questionnaire as a psychiatric screening questionnaire: a comparative study with Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 380–390, 2008.

GUERRA, S.; WRIGHT, A. L.; MORGAN, W. J.; SHERRILL, D. L.; HOLBERG, C. J.; MARTINEZ, F. D. Persistence of Asthma Symptoms during Adolescence. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 1, p. 78–85, 2004.

GUO, B.; AVEYARD, P.; FIELDING, A.; SUTTON, S. Using latent class and latent transition analysis to examine the transtheoretical model staging algorithm and sequential stage transition in adolescent smoking. **Substance Use and Misuse**, v. 44, n. 14, p. 2028–2042, 2009.

GUPTA, R. S.; ZHANG, X.; SHARP, L. .; SHANNON, J. .; WEISS, K. B. The protective effect of community factors on childhood asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 6, p. 1297–1304.e2, 2009.

HARDY, R.; LAWLOR, D. A.; KUH, D. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts A life course approach to cardiovascular aging. v. 11, n. 1, p. 101–113, 2015.

HARGREAVE, F. E.; NAIR, P. The definition and diagnosis of Asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 11, p. 1652–1658, 2009.

HAVLAND, I.; NEIDERHISER, J. M.; WALUM, H.; GANIBAN, J. M.; REISS, D.; LICHTENSTEIN, P.; LUNDHOLM, C.; SPOTTS, E. L.; ALMQVIST, C. The Observed Association between Maternal Anxiety and Adolescent Asthma: Children of Twin Design Suggest Familial Effects. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. e66040, 2013.

HEAGERTY, P. J. Marginalized transition models and likelihood inference for longitudinal categorical data. **Biometrics**, v. 58, n. 2, p. 342–351, 2002.

HENDERSON, J.; GRANELL, R.; HERON, J.; SHERIFF, A.; SIMPSON, A.; WOODCOCK, A.; STRACHAN, D. P.; SHAHEEN, S. O.; STERNE, J. A. C. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in

mid-childhood. **Thorax**, v. 63, n. 11, p. 974–980, 2008.

HEWETT, P.; GANSER, G. H. A comparison of several methods for analyzing censored data. **Annals of Occupational Hygiene**, v. 51, n. 7, p. 611–632, 2007.

HORAK, E.; GRÄSSL, G.; SKLADAL, D.; ULMER, H. Lung function and symptom perception in children with asthma and their parents. **Pediatric Pulmonology**, v. 35, n. 1, p. 23–28, 2003.

HOSE, A. J. *et al.* Latent class analysis reveals clinically relevant atopy phenotypes in 2 birth cohorts. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 6, p. 1935–1945.e12, 2017.

HOWARD, R.; RATTRAY, M.; PROSPERI, M.; CUSTOVIC, A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 15, n. 7, 2015.

JERRETT, M. *et al.* Traffic-related air pollution and asthma onset in children: A prospective cohort study with individual exposure measurement. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 10, p. 1433–1438, 2008.

KAPLAN, D. An Overview of Markov Chain Methods for the Study of Stage-Sequential Developmental Processes. **Developmental Psychology**, v. 44, n. 2, p. 457–467, 2008.

KARAHALIOS, A.; BAGLIETTO, L.; LEE, K. J.; ENGLISH, D. R.; CARLIN, J. B.; SIMPSON, J. A. The impact of missing data on analyses of a time-dependent exposure in a longitudinal cohort: A simulation study. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2013.

KIM, K.-N.; KIM, J. H.; KWON, H.-J.; KIM, B.-J.; HONG, S.-J.; LEE, S.-Y.; HONG, Y.-C.; BAE, S. Bisphenol A Exposure and Asthma Development in School-Age Children: A Longitudinal Study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e111383, 2014.

KITTELSON, A. J.; STEVENS-LAPSLEY, J. E.; SCHMIEGE, S. J. Determination of Pain Phenotypes in Knee Osteoarthritis: A Latent Class Analysis Using Data from the Osteoarthritis Initiative. **Arthritis Care and Research**, v. 68, n. 5, p. 612–620, 2016.

KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M. L. **Survival analysis: Techniques for censored and truncated data.** [s.l.: s.n.].

KLINE, R. B. **Principles and Practice of Structural Equation Modeling.** [s.l.] New York: the Guilford Press, 2005.

KLINNERT, M. D.; NELSON, H. S.; PRICE, M. R.; ADINOFF, A. D.; LEUNG, D. Y. M.; MRAZEK, D. A. Onset and Persistence of Childhood Asthma: Predictors From Infancy. **Pediatrics**, v. 108, n. 4, p. e69–e69, 2001.

KUH, D.; BEN-SHLOMO, Y.; LYNCH, J.; HALLQVIST, J.; POWER, C. Life course epidemiology. **Journal of epidemiology and community health**, v. 57, n. 10, p. 778–783, 2003.

LANDAU, S.; HARRIS, V.; BURN, D. J.; HINDLE, J. V.; HURT, C. S.; SAMUEL, M.; WILSON, K. C.; BROWN, R. G. Anxiety and anxious-depression in Parkinson's disease over

a 4-year period: a latent transition analysis. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 03, p. 657–667, 2015.

LANZA, S. T.; COLLINS, L. M. A New SAS Procedure for Latent Transition Analysis: Transitions in Dating and Sexual Risk Behavior. **Dev Psychol**, v. 44, n. 2, p. 446–456, 2008.

LANZA, S. T.; COLLINS, L. M.; LEMMON, D. R.; SCHAFER, J. L. PROC LCA: A SAS Procedure for Latent Class Analysis. **Struct Equ Modeling**, v. 14, n. 4, p. 671–694., 2007.

LANZA, S. T.; PATRICK, M. E.; MAGGS, J. L. Latent transition analysis: Benefits of a latent variable approach to modeling transitions in substance use. **Journal of Drug Issues**, v. 40, n. 1, p. 93–120, 2010.

LANZA, S. T.; RHOADES, B. L. Analysis in Prevention and Treatment. v. 14, n. 2, p. 157–168, 2013.

LARSEN, F. B.; PEDERSEN, M. H.; FRIIS, K.; GLUÈMER, C.; LASGAARD, M. A Latent class analysis of multimorbidity and the relationship to socio-demographic factors and health-related quality of life. A national population-based study of 162,283 Danish Adults. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, p. 1–17, 2017.

LAWSON, J. A.; JANSSEN, I.; BRUNER, M. W.; HOSSAIN, A.; PICKETT, W. Asthma incidence and risk factors in a national longitudinal sample of adolescent Canadians: A prospective cohort study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 14, n. 1, 2014.

LEWIS, K. M. *et al.* Mother's education and offspring asthma risk in 10 European cohort studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 32, n. 9, p. 797–805, 2017.

LIANG, K.-Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika**, v. 73, p. pp13-22, 1986.

LIESHOUT, V.; J, R. Psychological Factors in Asthma. **British medical journal**, v. 1, n. 1, p. 406–407, 2008.

LIM, R. H.; KOBZIK, L.; DAHL, M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 5, n. 4, 2010.

LIND, N.; NORDIN, M.; PALMQUIST, E.; CLAESON, A. S.; MILLQVIST, E.; NORDIN, S. Coping and social support in asthma and allergy: The Västerbotten Environmental Health Study. **Journal of Asthma**, v. 52, n. 6, p. 622–629, 2015.

LITONJUA, A. A.; CAREY, V. J.; BURGE, H. A.; WEISS, S. T.; R., G. D. Parental History and the Risk for Childhood Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, n. 1, p. 176–181, 1998.

LOCKEY, R. F. Asthma Phenotypes: An Approach to the Diagnosis and Treatment of Asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, n. 6, p. 682–685, 2014.

LYNCH, J.; SMITH, G. D. A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology. **Annu. Rev. Public Health**, v. 26, p. 1–35, 2005.

MÄKIKYRÖ, E. M. S.; JAAKKOLA, M. S.; JAAKKOLA, J. J. K. Subtypes of asthma based

on asthma control and severity : a latent class analysis. **Respiratory Research**, 2017.

MANDHANE, P. J.; GREENE, J. M.; COWAN, J. O.; TAYLOR, D. R.; SEARS, M. R. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 172, n. 1, p. 45–54, 2005.

MARTINEZ, F.; AL, W.; LM, T.; CJ, H.; M, H.; WJ., M. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. **N Engl J Med**, v. 332, n. 3, p. 133–8, 1995.

MATOS, S. M. A.; JESUS, S. R.; SALDIVA, S. R. D. M.; PRADO, M. S.; D'INNOCENZO, S.; ASSIS, A. M. O.; RODRIGUES, L. C.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; CRUZ, Á. A.; SIMÕES, S. D. M.; BARRETO, M. L. Overweight, asthma symptoms, atopy and pulmonary function in children of 4-12 years of age: Findings from the SCAALA cohort in Salvador, Bahia, Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 7, p. 1270–1278, 2011.

MATOS, S. M. A.; JESUS, S.; SALDIVA, S. D. M.; PRADO, M.; D'INNOCENZO, S.; ASSIS, A.; RODRIGUES, L.; BARRETO, M. Velocidade de ganho de peso nos primeiros anos de vida e excesso de peso entre 5-11 anos de idade , Salvador , Bahia , Brasil Weight gain rate in early childhood and overweight in children 5-11 years old in Salvador , Bahia State , Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 27, n. 4, p. 714–722, 2011.

MCFARQUHAR, M.; MCKIE, S.; EMSLEY, R.; SUCKLING, J.; ELLIOTT, R.; WILLIAMS, S. Multivariate and repeated measures (MRM): A new toolbox for dependent and multimodal group-level neuroimaging data. **NeuroImage**, v. 132, p. 373–389, 2016.

MOLENBERGHS, G.; VERBEKE, G. **Modesl for Discrete Longitudinal Data**. Springer Science+Business Media, Inc. 2005.

MONCAYO, A. L.; VACA, M.; OVIEDO, G.; ERAZO, S.; QUINZO, I.; FIACCONE, R. L.; CHICO, M. E.; BARRETO, M. L.; COOPER, P. J. Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador. **Thorax**, v. 65, n. 5, p. 409–416, 2010.

MOONEY, S. J.; JOSHI, S.; CERDÁ, M.; KENNEDY, G. J.; BEARD, J. R.; RUNDLE, A. G. Longitudinal Patterns of Physical Activity Among Older Adults: A Latent Transition Analysis. **American Journal of Epidemiology**, **187(7)**, 1549–1558. doi:1, v. 187, n. 7, p. 1549–1558, 2018.

MOORE, W. *et al.* Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 181, n. 4, p. 315–23, 2010.

NETO, H. J. C. *et al.* Asthma and rhinitis in South America: How different they are from other parts of the world. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 4, n. 2, p. 62–67, 2012.

NOORAE, N.; MOLENBERGHS, G.; ORMEL, J.; HEUVEL, E. R. VAN DEN. Strategies for handling missing data in longitudinal studies with questionnaires. **Journal of Statistical Computation and Simulation**, v. 88, n. 17, p. 3415–3436, 2018.

NUNES, C.; PEREIRA, A. M.; MORAIS-ALMEIDA, M. Asthma costs and social impact. **Asthma Research and Practice**, v. 3, n. 1, p. 1–11, 2017.

NUNEZ-ANTON, V.; WOODWORTH, G. G. Analysis of Longitudinal Data with Unequally

Spaced Observations and Time- Dependent Correlated Errors. v. 50, n. 2, p. 445, 1994.

ODDY, W. H.; HOLT, P. G.; SLY, P. D.; READ, A. W.; LANDAU, L. I.; STANLEY, F. J.; KENDALL, G. E.; BURTON, P. R. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. **Bmj**, v. 319, n. 7213, p. 815–9, 1999.

OKSEL, C.; GRANELL, R.; MAHMOUD, O.; CUSTOVIC, A.; HENDERSON, A. J. Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2018.

OLAND, A. A.; BOOSTER, G. D.; BENDER, B. G. Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children. **World Allergy Organization Journal**, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2017.

OREN, E.; GERALD, L.; STERN, D. A.; MARTINEZ, F. D.; WRIGHT, A. L. Self-Reported Stressful Life Events During Adolescence and Subsequent Asthma: A Longitudinal Study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 2, p. 427–434.e2, 2017.

OREN, E.; ROTHERS, J.; STERN, D.; MORGAN, W.; HALONEN, M.; WRIGHT, A. L. Cough During Infancy and Subsequent Childhood Asthma Eyal. **Clin Exp Allergy**, v. 45, n. 9, p. 1439–1446, 2015.

PAHWA, P.; SENTHILSELVAN, A.; MCDUFFIE, H. H.; DOSMAN, J. A. Predictors of onset of wheezing in grain elevator workers. **Canadian Respiratory Journal**, v. 5, n. 3, p. 200–205, 1998.

PANDEYA, N.; PURDIE, D. M.; GREEN, A.; WILLIAMS, G. Repeated Occurrence of Basal Cell Carcinoma of the Skin and Multifailure Survival Analysis: Follow-up Data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. **American Journal of Epidemiology**, v. 161, n. 8, p. 748–754, 15 abr. 2005.

PANICO, L.; STUART, B.; BARTLEY, M.; KELLY, Y. Asthma trajectories in early childhood: Identifying modifiable factors. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, 2014.

PEARCE, N.; AÏT-KHALED, N.; BEASLEY, R.; MALLOL, J.; KEIL, U.; MITCHELL, E.; ROBERTSON, C.; GROUP, I. P. T. S. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **European Respiratory Journal**, v. 62, p. 758–766, 2007.

PEMBREY, L. *et al.* Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. **ERJ Open Research**, v. 4, n. 3, p. 00013-2018, 2018.

PINEDA, N. I. S.; SANTOS, MATILDE P, P. R. DOS; ALVES CARDOSO, M. R.; OLÍMPIO DA ROCHA, G.; ALVES FERREIRA AMORÍN, L. D.; MIRANDA ESQUIVEL, R. DE; SILVA DE CARVALHO, F.; LIMA BARRETO, M. Formaldehído en viviendas urbanas en Salvador, Bahía-Brasil. **Revista Internacional de Contaminacion Ambiental**, v. 33, n. 2, p. 183–197, 2017.

PINTO, L. A.; STEIN, R. T.; KABESCH, M. Impact of genetics in childhood asthma. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, p. 68–75, 2008.

PRADY, S. L.; PICKETT, K. E.; CROUDACE, T.; MASON, D.; PETHERICK, E. S.;

MCEACHAN, R. R. C.; GILBODY, S.; WRIGHT, J. Maternal psychological distress in primary care and association with child behavioural outcomes at age three. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 25, n. 6, p. 601–613, 2016.

REDDEL, H. K. *et al.* A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. **European Respiratory Journal**, v. 46, n. 3, p. 622–639, 2015.

RIBEIRO-SILVA, R. DE C.; BARRETO, M. L.; RAMOS, D.; CRUZ, A. A.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; MALTA, D. C. Tendência da asma na adolescência no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) 2012 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. suppl 1, 2018.

ROBERTS, M. B.; SULLIVAN, M. C.; WINCHESTER, S. B. Examining solutions to missing data in longitudinal nursing research. **Journal for Specialists in Pediatric Nursing**, v. 22, n. 2, p. 1–12, 2017.

ROBERTS, T. J.; WARD, S. E. Using Latent Transition Analysis in Nursing Research to Explore Change Over Time. **Nurs Res.**, v. 60, n. 1, p. 73–79, 2011.

ROBINSON, D.; HUMBERT, M.; BUHL, R.; CRUZ, A. A.; INOUE, H.; KOROM, S.; HANANIA, N. A.; NAIR, P. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 47, n. 2, p. 161–175, 2017.

RUBIN, D. B. Inference and missing data. **Biometrika**, v. 63, n. 3, p. 581–592, 1976.

SAGOE, D.; PALLESEN, S.; HANSS, D.; LEINO, T.; MOLDE, H.; MENTZONI, R. A.; TORSHEIM, T. The relationships between mental health symptoms and gambling behavior in the transition from adolescence to emerging adulthood. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n. MAR, p. 1–11, 2017.

SANTOS, L. M.; SANTOS, D. N. DOS; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Maternal mental health and social support: Effect on childhood atopic and non-atopic asthma symptoms. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 11, p. 1011–1016, 2012.

SAVENIJE, O. E. *et al.* Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 6, p. 1505–1512.e14, 2011.

SCHAFFER, J. L. **Analysis of Incomplete Multivariate Data**. Chapman & Hall/CRC, 1997.

SCHAFFER, J. L.; GRAHAM, J. W. Missing Data : Our View of the State of the Art. v. 7, n. 2, p. 147–177, 2002.

SCHMITT, P.; MANDEL, J.; GUEDJ, M. A Comparison of Six Methods for Missing Data Imputation. **J Biomet Biostat**, v. 6, n. 1, p. 1–6, 2015.

SCHROEDER, A. *et al.* Food allergy is associated with an increased risk of asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 2, p. 261–270, 2009.

SCORZA, P.; MASYN, K. E.; SALOMON, J. A.; BETANCOURT, T. S. A Latent Transition Analysis for the Assessment of Structured Diagnostic Interviews. **Psychol Assess.**, v. 27, n. 3,

p. 975–984, 2015.

SEARS, M. R. Descriptive epidemiology of asthma. **Lancet**, v. 350, p. SIII, 1997.

SEARS, M. R. Predicting asthma outcomes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 4, p. 829–836, 2015.

SEARS, M. R.; GREENE, J. M.; WILLAN, A. R.; WIECEK, E. M.; TAYLOR, D. R.; FLANNERY, E. M.; COWAN, J. O.; HERBISON, G. P.; SILVA, P. A.; POULTON, R. A. Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 15, p. 1414–1422, 9 out. 2003.

SILVA, M. B.; AMOR, A. L. M.; SANTOS, L. N.; GALVÃO, A. A.; OVIEDO V, A. Y.; SILVA, E. S.; BARBOSA, C. G.; COOPER, P. J.; FIGUEIREDO, C. A.; RIBEIRO, R. DE C.; ALCÂNTARA-NEVES, N. M. Data on prevalence and risk factors associated with *Toxocara* spp infection, atopy and asthma development in Northeast Brazilian school children. **Data in Brief**, v. 9, p. 425–428, 2016.

SIMÕES, S. M.; CUNHA, S. S.; CRUZ, Á. A.; DIAS, K. C.; ALCÂNTARA-NEVES, N. M.; AMORIM, L. D.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. A community study of factors related to poorly controlled asthma among Brazilian Urban children. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. 3–8, 2012.

SIN, D. D.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and the lung: 4 · Obesity and asthma. **Thorax**, v. 63, n. 11, p. 1018 LP-1023, 1 nov. 2008.

SINGER, J. D.; WILLETT, J. B. **Applied Longitudinal Data Analysis : Modeling Change and Event Occurrence**, 2003.

SKRONDAL, A.; RABE-HESKETH, S. Some applications of generalized linear latent and mixed models in epidemiology: Repeated measures, measurement error and multilevel modeling. **Norsk Epidemiologi**, v. 13, n. 2, p. 265–278, 2003.

SOTO-RAMÍREZ, N.; ZIYAB, A. H.; KARMAUS, W.; ZHANG, H.; KURUKULAARATCHY, R.; EWART, S.; ARSHAD, S. Epidemiologic Methods of Assessing Asthma and Wheezing Episodes in Longitudinal Studies: Measures of Change and Stability. **Journal of Epidemiology**, v. 23, n. 6, p. 399–410, 2013.

SOTO-RAMÍREZ, N.; ZIYAB, A. H.; KARMAUS, W.; ZHANG, H.; KURUKULAARATCHY, R.; EWART, S.; ARSHAD, S.; BELGRAVE, D. C. M.; CUSTOVIC, A.; SIMPSON, A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 9, n. 10, p. 921–936, 2013.

SPENCER, N. Maternal education, lone parenthood, material hardship, maternal smoking, and longstanding respiratory problems in childhood: Testing a hierarchical conceptual framework. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 59, n. 10, p. 842–846, 2005.

STEIN, R. T.; MARTINEZ, F. D. Asthma phenotypes in childhood: Lessons from an epidemiological approach. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 5, n. 2, p. 155–161, 2004.

STERNE, J. A. C.; WHITE, I. R.; CARLIN, J. B.; SPRATT, M.; ROYSTON, P.; KENWARD,

M. G.; WOOD, A. M.; CARPENTER, J. R. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: Potential and pitfalls. **BMJ (Online)**, v. 339, n. 7713, p. 157–160, 2009.

STRACHAN, D. P.; COOK, D. G. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. **Thorax**, v. 52, n. 10, p. 905–914, 1997.

STRINA, A.; BARRETO, M. L.; COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C. Risk factors for non-atopic asthma/wheeze in children and adolescents: A systematic review. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2014.

SUBBARAO, P.; MANDHANE, P. J.; SEARS, M. R. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. **Canadian Medical Association Journal**, v. 181, n. 9, p. E181–E190, 2009.

SUTHERLAND, E. R. Linking obesity and asthma. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1311, n. 1, p. 31–41, 2014.

TERUYA, C.; HSER, Y.-I. **Turning Points in the Life Course: Current Findings and Future Directions in Drug Use Research**. [s.l.: s.n.]. v. 3

TO, T.; GERSHON, A.; WANG, C.; DELL, S.; CICUTTO, L. Persistence and Remission in Childhood Asthma. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 161, n. 12, p. 1197, 2007.

TODD, N. R.; HOUSTON, J. D. Examining Patterns of Political, Social Service, and Collaborative Involvement of Religious Congregations: A Latent Class and Transition Analysis. **American Journal of Community Psychology**, v. 51, n. 3–4, p. 422–438, 2013.

TORÉN, K.; EKERLJUNG, L.; KIM, J.-L.; HILLSTRÖM, J.; WENNERGREN, G.; RÖNMARK, E.; LÖTVALL, J.; LUNDBÄCK, B. Adult-onset asthma in west Sweden – Incidence, sex differences and impact of occupational exposures. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 11, p. 1622–1628, 2011.

TSE, S. M.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; COULL, B. A.; LITONJUA, A. A.; OKEN, E.; GOLD, D. R. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. **J Allergy Clin Immunol**, v. 25, n. 3, p. 289–313, 2016.

TU, X. M.; KOWALSKI, J.; ZHANG, J.; LYNCH, K. G.; CRITS-CHRISTOPH, P. Power analyses for longitudinal trials and other clustered designs. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 18, p. 2799–2815, 2004.

TWISK, J. W. R. **Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology**. Second ed. [s.l.] Cambridge University Press, 2003.

VERBEKE, G.; MOLENBERGHS, G. **Linear Mixed Models for Longitudinal Data**. [s.l.] New York: Springer-Verlag, 2000.

WEINMAYR, G.; KELLER, F.; KLEINER, A.; PREL, J. B. DU; GARCIA-MARCOS, L.; BATLLÉS-GARRIDO, J.; GARCIA-HERNANDEZ, G.; SUAREZ-VARELA, M. M.; STRACHAN, D. P.; NAGEL, G. Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the

ISAAC phase II Spain study. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 43, n. 2, p. 223–232, 2013.

WRAITH, D.; WOLFE, R. Classifying patients by their characteristics and clinical presentations; the use of latent class analysis. **Respirology**, v. 19, n. 8, p. 1138–1148, 2014.

XU, R.; DEMAURO, S.; FENG, R. The impact of parental history on children's risk of asthma: a study based on the National Health and Nutrition Examination Survey-III. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 51, 2015.

YU, S. The Life-Course Approach to Health. **American Journal of Public Health**, v. 96, n. 5, p. 768, maio 2006.

ZACHARASIEWICZ, A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma. **ERJ Open Research**, v. 2, n. 3, p. 00042-2016, 2016.

ZHOU, C.; BAÏZ, N.; ZHANG, T.; BANERJEE, S.; ANNESI-MAESANO, I. Modifiable exposures to air pollutants related to asthma phenotypes in the first year of life in children of the EDEN mother-child cohort study. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, 2013.

ANEXOS

Anexo A –Material suplementar do artigo 2

Tabela 1A. Configuração dos padrões de dados faltantes simulados

Cenário	Mecanismo	% Dados faltantes		
		13%	33%	70%
Dados faltantes nas covariáveis	MCAR	1	2	3
	MAR	4	5	6
Dados faltantes no desfecho e covariáveis	MCAR	7	8	9
	MAR	10	11	12
Dados faltantes no desfecho	MCAR	13	14	15
	MAR	16	17	18
Dados faltantes na variável TMC	MCAR	19	20	21
	MAR	22	23	24

Tabela 1B. Estimativas dos modelos GEE e multinível logístico usando dados faltantes artificiais no desfecho e nas covariáveis com mecanismo de dados ausentes MCAR e 70% de dados faltantes, considerando o método da imputação múltipla (n=608).

Covariável	GEE		Multinível	
	Com dados faltantes (n=464)	MICE (n=608)	Com dados faltantes (n=464)	MICE (n=608)
Tempo	0.80 (0.77;0.84)	0,81 (0.78;0.84)	0.75 (0.70;0.79)	0.75 (0.71;0.80)
Idade (em anos)	0.82 (0.74;0.91)	0,81 (0.74;0.90)	0.77 (0.66;0.88)	0.75 (0.66;0.86)
Sexo (Masculino)	1;03 (0.73;1.44)	1.02 (0.76;1.37)	0.99 (0.62;1.57)	0.98 (0.64;1.46)
IgE	1.84 (1.31;2.58)	1.81 (1.32;2.48)	2.24 (1.39;3.60)	2.21 (1.43;3.44)
BAZ (Sobrepeso/obesidade)	1.41 (0.96;2.05)	1.18 (0.84;1.66)	1.62 (0.96;2.73)	1.29 (0.81;2;06)
Escolaridade materna				
gin incomp a gin compl	0.59 (0.38;0.92)	0.77 (0.53;1.40)	0.53 (0.29;0.98)	0.76 (0.44;1.30)
2º grau incomp a sup	0.55 (0.36;0.85)	0.64 (0.44;0.94)	0.49 (0.28;0.89)	0.58 (0.34;0.99)
Fumo materno gestação	0.94 (0.45;1.96)	1.25 (0.67;2.32)	0.93 (0.33;2.60)	1.40 (0.58;3.34)
Fumo materno	1.33 (0.61;2.92)	0.93 (0.48;1.81)	1.74 (0.58;5.19)	0.98 (0.39;2.50)
Asma materna	2.30 (1.32;4.02)	1.97 (1.14;3.40)	3.08 (1.38;6;88)	2.54 (1.17;5.55)
TMC materno	1.61 (1.13;2.89)	1.76 (1.27;2.45)	1.84 (1.13;3.02)	2.07 (1.30;3.30)
Suporte Social (Baixo)	1.08 (0.74;1.58)	1.22 (0.87;1.71)	1.11 (0.66;1.88)	1.33 (0.84;2.12)

Tabela 1C. Estimativas dos modelos GEE e multinível logístico usando dados faltantes artificiais no desfecho e nas covariáveis com mecanismo de dados ausentes MAR e 70% de dados faltantes considerando o método da imputação múltipla (n=608).

Covariável	GEE		Multinível	
	Com dados faltantes (n=464)	MICE (n=608)	Com dados faltantes (n=464)	MICE (n=608)
Tempo	0.82 (0.79;0.86)	0.82 (0.79;0.85)	0.76 (0.72;0.81)	0.75 (0.71;0.80)
Idade (em anos)	0.94 (0.83;1.06)	0.85 (0.77;0.94)	0.90 (0.75;1.08)	0.79 (0.69;0.91)
Sexo (Masculino)	1.10 (0.77;1.56)	1.10 (0.81;1.50)	1.06 (0.63;1.76)	1.06 (0.68;1.67)
IgE	1.80 (1.27;2.56)	1.8 (1.20;2.36)	2.35 (1.39;3.95)	2.15 (1.31;3.53)
BAZ (Sobrepeso/obesidade)	1.04 (0.70;1.55)	1.10 (0.77;1.57)	1.12 (0.63;1.96)	1.18 (0.71;1.94)
Escolaridade materna				
gin incomp a gin compl	0.86 (0.55;1.33)	0.81 (0.54;1.21)	0.85 (0.44;1.65)	0.76 (0.43;1.40)
2º grau incomp a sup	0.59 (0.38;0.93)	0.62 (0.42;0.93)	0.53 (0.27;1.03)	0.54 (0.30;0.98)
Fumo materno gestação	0.94 (0.45;1.96)	1.32 (0.70;2.48)	0.76 (0.24;2.42)	1.52 (0.59;3.94)
Fumo materno	1.37 (0.67;2.80)	0.84 (0.42;1.68)	2.85 (0.58;5.19)	0.87 (0.31;2.44)
Asma materna	0.75 (0.34;1.62)	1.86 (1.13;3.06)	3.08 (1.31;6.20)	2.43 (1.15;5.14)
TMC materno	2.04 (1.43;2.90)	2.04 (1.44;2.89)	2.72 (1.60;4.62)	2.72 (1.62;4.56)
Suporte Social (Baixo)	1.43 (0.97;2.09)	1.31 (0.94;1.84)	1.11 (0.66;1.88)	1.68 (0.96;2.96)

Tabela 1D. Estimativas dos modelos GEE e multinível logístico usando dados faltantes artificiais no desfecho com mecanismo de dados ausentes MCAR e 70% de dados faltantes, considerando o método da imputação múltipla (n=608).

Covariável	GEE		Multinível	
	Com dados faltantes (n=578)	MICE (n=608)	Com dados Faltantes (n=578)	MICE (n=608)
Tempo	0.83 (0.80;0.87)	0.83 (0.79;0.87)	0.78 (0.73;0.83)	0.78 (0.74;0.83)
Idade (em anos)	0.80 (0.72;0.88)	0.83 (0.75;0.92)	0.73 (0.64;0.84)	0.78 (0.67;0.89)
Sexo (Masculino)	1.06 (0.77;1.45)	1.03 (0.74;1.42)	1.00 (0.65;1.56)	0.98 (0.63;1.53)
IgE	1.61 (1.17;2.21)	1.48 (1.08;2.01)	1.90 (1.21;2.97)	1.69 (1.10;2.61)
BAZ (Sobrepeso/obesidade)	1.13 (0.78;1.65)	1.13 (0.79;1.62)	1.23 (0.74;2.04)	1.20 (0.73;1.97)
Escolaridade materna				
gin incomp a gin compl	0.81 (0.54;1.22)	0.84 (0.56;1.27)	0.77 (0.44;1.37)	0.84 (0.56;1.27)
2º grau incomp a sup	0.66 (0.44;1.00)	0.72 (0.49;1.07)	0.58 (0.33;1.02)	0.72 (0.49;1.07)
Fumo materno gestação	1.28 (0.67;2.42)	1.20 (0.64;2.27)	1.41 (0.56;3.55)	1.32 (0.53;3.34)
Fumo materno	0.92 (0.47;1.81)	0.94 (0.48;1.85)	0.92 (0.35;2.42)	0.95 (0.36;2.52)
Asma materna	1.80 (1.09;2.97)	1.60 (0.96;2.67)	2.20 (1.08;4.47)	1.88 (0.91;3.91)
TMC materno	1.94 (1.40;2.70)	1.69 (1.20;2.36)	2.40 (1.51;3.81)	2.00 (1.25;3.21)
Suporte Social (Baixo)	1.10 (0.77;1.58)	1.15 (0.81;1.63)	1.16 (0.70;1.91)	1.23 (0.76;2.00)

Tabela 1E. Estimativas dos modelos GEE e multinível logístico usando dados faltantes artificiais no desfecho com mecanismo de dados ausentes MCAR e 70% de dados faltantes, considerando o método da imputação múltipla (n=608).

Covariável	GEE		Multinível	
	Com dados faltantes (n=578)	MICE (n=608)	Com dados faltantes (n=578)	MICE (n=608)
Tempo	0.82 (0.79;0.86)	0.83 (0.79;0.87)	0.77 (0.72;0.82)	0.77 (0.21;0.82)
Idade (em anos)	0.92 (0.81;1.04)	0.95 (0.85;1.07)	0.88 (0.74;1.05)	0.92 (0.78;1.08)
Sexo (Masculino)	1.12 (0.79;1.59)	1.06 (0.75;1.50)	1.09 (0.66;1.80)	1.05 (0.63;1.75)
IgE	1.77 (1.25;2.51)	1.59 (1.12;2.25)	2.29 (1.36;3.82)	1.96 (1.18;3.27)
BAZ (Sobrepeso/obesidade)	1.10 (0.73;1.64)	1.06 (0.70;1.61)	1.16 (0.66;2.05)	1.11 (0.61;2.02)
Escolaridade materna				
gin incomp a gin compl	0.85 (0.54;1.32)	0.95 (0.60;1.48)	0.85 (0.44;1.61)	0.98 (0.51;1.92)
2º grau incomp a sup	0.58 (0.37;0.91)	0.68 (0.44;1.06)	0.50 (0.26;0.97)	0.62 (0.33;1.19)
Fumo materno gestação	1.35 (0.67;2.75)	1.16 (0.57;2.36)	1.57 (0.55;4.52)	1.27 (0.42;3.83)
Fumo materno	0.76 (0.35;1.63)	0.82 (0.39;1.73)	0.77 (0.25;2.40)	0.83 (0.27;2.58)
Asma materna	2.15 (1.29;3.57)	1.97 (1.20;3.23)	2.93 (1.36;6.30)	2.63 (1.23;5.61)
TMC materno	2.09 (1.47;2.98)	1.74 (1.22;2.48)	2.80 (1.66;4.71)	2.19 (1.29;3.72)
Suporte Social (Baixo)	1.45 (0.99; 2.12)	1.29 (0.90;1.85)	1.74 (1.00;3.02)	1.47 (0.86;2.52)

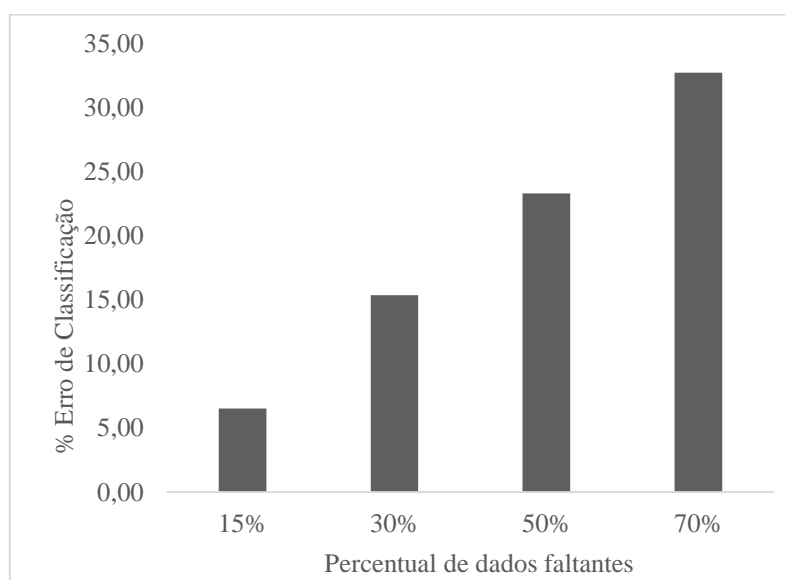


Figura 1A. Erro de classificação das imputações via MICE na covariável TMC, segundo o percentual de dados faltantes.

Anexo B – Material suplementar do artigo 3

Tabela 2A. Estatísticas de bondade do ajuste para modelos LCA com diferentes números de classes. SCAALA, Salvador-BA.

Estatísticas	SCAALA 2005			SCAALA 2007			SCAALA 2013		
	Modelos ajustados			Modelos ajustados			Modelos ajustados		
	LCA1	LCA2	LCA3	LCA1	LCA2	LCA3	LCA1	LCA2	LCA3
Número de classes	2	3	4	2	3	4	2	3	4
Entropia	93.3	89.2	85.4	96.6	94.4		96.7	97.6	99.4
Loglikelihood	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1997.62	1983.88	1976.23	1736.32	1728.80	1725.31	1363.66	1353.50	1346.06
P-valor Lo-Mendel-Rubin	0.00	0.00	0.02	0.00	0.01	0.16	0.00	0.00	0.00
AIC	4017.24	4001.76	3998.47	3494.65	3491.62	3496.62	2749.33	2741.01	2738.13
BIC	4072.78	4087.60	4114.60	3551.35	3579.24	3615.18	2805.37	2827.63	2855.31

Tabela 2B. Estatísticas de bondade do ajuste para modelos LTA com dois estados latentes com e sem invariância da mensuração. SCAALA, Salvador-BA.

Estatísticas	Modelo sem	Modelo com
	invariância	invariância
AIC	1274.70	1281.99
BIC	1450.22	1357.21
P-valor		0.02

Anexo C – Questionários

ISAAC



Questionário sobre problemas respiratórios.

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva

Rua Padre Feijó, no. 29 / 4o. andar, Salvador - Bahia, Brasil 40-110-170
(071) 245-0151 / 245-0544 FAX (071) 237-5856 e-mail: lis@ufba.br

REG: _____

MICRO-ÁREA: _____

1. Nome completo da criança: _____
2. Endereço completo: _____
3. Referência da residência: _____
4. Nome completo da mãe: _____
Apelido: _____

Notas para preenchimento do questionário.

1. faça a pergunta como está escrito;
2. não dizer as respostas "sim" ou "não", deixar a pessoa responder primeiro;
3. se a pessoa disser que não entendeu a pergunta, repita a pergunta novamente;
4. em perguntas sobre 12 meses, se a pessoa não entender pergunte "de mês de maio (exemplo) ano passado até agora, quer dizer, este mês de maio deste ano";
5. se após repetir a pessoa continuar não entendendo, não marque a questão, deixe em branco, e dizer "e 'doença de pele' e vamos pular a pergunta";
6. preste atenção nas notas que seguem as perguntas escritas em negrito, itálico e entre parênteses, por exemplo "(assinale apenas uma opção abaixo)"; ou no rodapé das páginas;
7. A versão final deve ser escrita com **CANETA AZUL**, por isso primeiro ouça atentamente a resposta antes de escrever. Se tiver que mudar algo anotar de forma legível e com **LETRA DE IMPRENSA**;
8. **OCUPAÇÃO** é no que a pessoa trabalha agora. Por exemplo, uma pessoa que é pedreiro como profissão (quer dizer tem algum curso/formação como pedreiro) atualmente pode estar trabalhando como cobrador de ônibus. Cobrador de ônibus é a ocupação e é o que deve ser anotado no questionário.
9. **COMEÇAR DIZENDO**: "algumas perguntas que vou fazer podem ser repetidas..."
10. Nas perguntas que tem "seu filho(a)" pode dizer também "ele(a)" ou citar o nome da criança.

O espaço abaixo é para você anotar observações

Data de preenchimento do questionário: ____/____/2005

Nome do(a) entrevistador(a): _____ Código: _____

SRQ

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
FATORES DE RISCO PSICOSSOCIAIS PARA ASMA E DOENÇAS ALÉRGICAS EM
CRIANÇAS NA CIDADE DE SALVADOR: UM INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO
SRQ**

1. Nome _____ V 1.

2. Código da criança V 2. _____

3. Data da entrevista ____/____/____ V 3.

4. Entrevistador _____ V 4.

A – MÓDULO I

Responda às perguntas abaixo, com SIM ou Não, em relação a como você se sentiu a maior parte do tempo, no último mês.

5. Tem dores de cabeça frequentes?

1- Sim 2- Não

V 5. _

6. Tem falta de apetite?

1- Sim 2- Não

V 6. _

7. Dorme mal?

1- Sim 2- Não

V 7. _

8. Assusta-se com facilidade?

1- Sim 2- Não

V 8. _

9. Tem tremores na mão?

1- Sim 2- Não

V 9. _

10. Sente-se nervoso (a), tenso (a) ou preocupado (a)?

1- Sim 2- Não

V 10. _

11. Tem má digestão?

1- Sim 2- Não

V 11. _

12. Tem dificuldade em pensar com clareza?

1- Sim 2- Não

V 12. _

13. Tem se sentido triste ultimamente?

1- Sim 2- Não

V 13. _

14. Tem chorado mais do que de costume?

1- Sim 2- Não

V 14. _

15. Encontra dificuldades para realizar com satisfação suas atividades diárias?

1- Sim 2- Não

V 15. _

16. Tem dificuldades para tomar decisões?

1- Sim 2- Não

V 16. _

17. Tem dificuldades no serviço (seu trabalho é penoso, lhe causa sofrimento)?

1- Sim 2- Não

V 17. _

18. É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida?

1- Sim 2- Não

V 18. _

19. Tem perdido o interesse pelas coisas?

1- Sim 2- Não

V 19. _

20. Você se sente uma pessoa inútil, sem préstimo?

1- Sim 2- Não

V 20. _

21. Tem tido a ideia de acabar com a vida?

1- Sim 2- Não

V 21. _

22. Sente-se cansado (a) o tempo todo?

1- Sim 2- Não

V 22. _

23. Tem sensações desagradáveis no estômago?

1- Sim 2- Não

V 23. _

24. Você se cansa com facilidade?

1- Sim 2- Não

Suporte Social

Nome da criança: _____	V
Código da criança _____	V □ □ □ □
Data da entrevista ____/____/____	V
Entrevistadora _____	V

A – BLOCO DE REDE SOCIAL

<p>Com quantos parentes você se sente a vontade e pode falar sobre quase tudo? (Se for o caso, incluir esposo(a), companheiro(a) ou filho nesta resposta)</p> <p>_____ parentes 0- Nenhum</p>	V
<p>Com quantos amigos você se sente à vontade e pode falar sobre quase tudo? (Não inclua esposo(a), companheiro(a) ou filhos nesta resposta)</p> <p>_____ amigos 0- Nenhum</p>	V
<p>Nos últimos 12 meses, você participou de atividades esportivas em grupo (futebol, vôlei, basquete, outros) ou atividades artísticas em grupo (grupo musical, coral, artes plásticas, outras)?</p> <p>1- Sim 2- Não</p>	V
<p>Se sim, com que frequência?</p> <p>1- Mais de uma vez por semana 2- Uma vez por semana 3- 2 a 3 vezes por semana 4- Algumas vezes no ano 5- Uma vez no ano</p>	V
<p>Nos últimos 12 meses, você participou de reuniões de associações de moradores ou funcionários, sindicatos ou partidos?</p> <p>1- Sim 2- Não</p>	V
<p>Se sim, com que frequência?</p> <p>1. Mais de uma vez por semana 2. Uma vez por semana 3. 2 a 3 vezes por semana 4. Algumas vezes no ano 5. Uma vez no ano</p>	V
<p>Nos últimos 12 meses, você participou de trabalho voluntário não remunerado, em organizações não governamentais (ONG's), de caridade, ou outras?</p> <p>1- Sim 2- Não</p>	V
<p>Se sim, com que frequência?</p> <p>1. Mais de uma vez por semana 2. Uma vez por semana 3. 2 a 3 vezes por semana 4. Algumas vezes no ano 5. Uma vez no ano</p>	V

A – BLOCO DE REDE SOCIAL

<p>Com quantos parentes você se sente a vontade e pode falar sobre quase tudo? (Se for o caso, incluir esposo(a), companheiro(a) ou filho nesta resposta)</p> <p>_____ parentes 0- Nenhum</p>	V
<p>Com quantos amigos você se sente à vontade e pode falar sobre quase tudo? (Não inclua esposo(a), companheiro(a) ou filhos nesta resposta)</p> <p>_____ amigos 0- Nenhum</p>	V
<p>Nos últimos 12 meses, você participou de atividades esportivas em grupo (futebol, vôlei, basquete, outros) ou atividades artísticas em grupo (grupo musical, coral, artes plásticas, outras)?</p> <p>1- Sim 2- Não</p>	V
<p>Se sim, com que frequência?</p> <p>1- Mais de uma vez por semana 2- Uma vez por semana 3- 2 a 3 vezes por semana 4- Algumas vezes no ano 5- Uma vez no ano</p>	V
<p>Nos últimos 12 meses, você participou de reuniões de associações de moradores ou funcionários, sindicatos ou partidos?</p> <p>1- Sim 2- Não</p>	V
<p>Se sim, com que frequência?</p> <p>1. Mais de uma vez por semana 2. Uma vez por semana 3. 2 a 3 vezes por semana 4. Algumas vezes no ano 5. Uma vez no ano</p>	V
<p>Nos últimos 12 meses, você participou de trabalho voluntário não remunerado, em organizações não governamentais (ONG's), de caridade, ou outras?</p> <p>1- Sim 2- Não</p>	V
<p>Se sim, com que frequência?</p> <p>1. Mais de uma vez por semana 2. Uma vez por semana 3. 2 a 3 vezes por semana 4. Algumas vezes no ano 5. Uma vez no ano</p>	V

C – BLOCO DE APOIO SOCIAL

ATENÇÃO: Todas as perguntas foram precedidas da expressão: Se você precisar...com que frequência conta com alguém.

Que o ajude, se ficar de cama? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Para lhe ouvir, quando você precisa falar? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Para lhe dar bons conselhos em uma situação de crise? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Para levá-lo ao médico? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Que demonstre amor e afeto por você? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Para se divertir junto? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Para lhe dar informação que o(a) ajude a compreender uma determinada situação? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Em quem confiar ou para falar de você ou sobre seus problemas ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Que lhe dê um abraço ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Com quem relaxar ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Para preparar suas refeições, se você não puder prepará-las ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
De quem você realmente quer conselhos ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Com quem distrair a cabeça ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Para ajudá-lo nas tarefas diárias, se você ficar doente ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Para compartilhar suas preocupações e medos mais íntimos ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Para dar sugestões sobre como lidar com um problema pessoal ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Com quem fazer coisas agradáveis ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Que compreenda seus problemas ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>
Que você ame e que faça você se sentir querido ? 1- Nunca 2- Raramente 3- Às vezes 4- Quase sempre 5- Sempre	V	<input type="checkbox"/>