

**Programa de Pós-graduação em Fisioterapia**



**EFEITO DO TABAGISMO, ATIVIDADE FÍSICA E OBESIDADE SOBRE  
OS VALORES DE PROTEÍNA C REATIVA EM ADULTOS JOVENS DE  
AMBOS OS SEXOS: COORTE DE 12 MESES**

**PRESIDENTE PRUDENTE**

**2016**

**Caroline Cristina Anzolin**

**EFEITO DO TABAGISMO, ATIVIDADE FÍSICA E OBESIDADE SOBRE  
OS VALORES DE PROTEÍNA C REATIVA EM ADULTOS JOVENS DE  
AMBOS OS SEXOS: COORTE DE 12 MESES**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT-UNESP, campus de Presidente Prudente, para obtenção do título de mestre no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Rômulo Araújo Fernandes

**PRESIDENTE PRUDENTE**

**2016**



A minha família,  
Meus pais Lairce Vicente Anzolin e Carlos Antonio Anzolin; meus irmãos, Franz,  
André e Lara.



A Deus, pelas graças e bênçãos concedidas! Por cada dia me ensinar que tudo acontece no seu tempo, afinal existe um tempo para cada coisa!

A minha família, meus pais, Lairce Vicente Anzolin e Carlos Antonio Anzolin, por sempre incentivar e oferecer todo suporte necessário para chegar até aqui, e aos meus irmãos Franz, André e Lara, pela parceria nos momentos de descontração.

Ao professor e orientador Dr. Rômulo Araújo Fernandes, que me proporcionou uma oportunidade única de realizar meu sonho de seguir carreira acadêmica. Muito obrigada por confiar e acreditar em meu potencial para alcançar meus objetivos. A você expresso minha profunda gratidão pela excelente orientação, pelos ensinamentos, paciência, oportunidade e por todo esse tempo de aprendizado. O senhor é um exemplo de pessoa, profissional, docente e pesquisador.

Ao meu namorado, Edner Fernando Zanuto, pela paciência, compreensão e carinho. Te amo!

À todos os parceiros de estudo e amigos do Grupo de Investigações Científicas Relacionadas a Atividade Física (GIGRAF), em especial a Alessandra Mantovani, Everton Zanuto, Suziane Cayres, Prof. Dr. Diego (Leite), Prof. Dr. Fabio Lira.

Aos professores que aceitaram compor a banca, Profa. Dra. Ercy Mara Cipolo Ramos e Prof. Dr. Manoel Carlos Spiguel Lima pelas contribuições ao trabalho.

Agradeço a todos os professores inseridos no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da FCT-UNESP por compartilharem seus conhecimentos e estrutura física com seus alunos, bem como aos funcionários da unidade pelo suporte necessário durante as atividades.

*Muito Obrigada!*



“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.  
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

**Madre Tereza de Calcuta**



## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	10
APRESENTAÇÃO.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	13
INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo Geral.....	16
2.2 Objetivos Específicos.....	16
3 MÉTODOS.....	17
3.1 Natureza do estudo e procedimentos éticos.....	17
3.2 Critérios de inclusão.....	17
3.3 Cálculo de tamanho da amostra.....	17
3.4 Medidas antropométricas.....	18
3.4.1 Medidas de peso corporal, estatura e circunferência e quadril.....	18
3.4.2 Análise da composição corporal.....	18
3.5 Prática de atividade física.....	18
3.6 Parâmetros cardiovasculares.....	19
3.7 Análises sanguíneas.....	19
3.8 Análise estatística.....	20
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
4.1 Artigo 1.....	22
4.1.1 Referências (Artigo 1).....	36
5 CONCLUSÃO .....	40
6 REFERÊNCIAS (Projeto de Pesquisa).....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

p-valor	Valor de significância estatística
FAPESP	Fundação de amparo à pesquisa do Estado de São Paulo
HOMA-	Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance
IC-95%	Intervalo de confiança de 95%
IL	Interleucina
IL-6	Interleucina 6
LIVE	Laboratório de InVestigação em Exercício
NAF	Nível de atividade física
OR	Odds ratio
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PCR <sub>US</sub>	Proteína C reativa ultrasensível
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
UNESP	Universidade Estadual Paulista
mcUI/mL	Micrograma de UI por mililitros
DNA	Ácido desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic acid)
ROS	Espécies reativas de oxigênio (Reactive oxygen species)
DEXA	Absorptiometria de Raios-X de Dupla Energia (Dual-Energy X-ray Absorptiometry)
mrem	milirem (unidade de medida de radiação)
GE	General Eletrics
Kg	Quilogramas
mmHg	Milímetros de mercúrio
%G	Percentual de gordura
OR	Razão de chances
PAL	Nível de Atividade Física (Physical Activity Level)

## APRESENTAÇÃO

A apresentação é contemplada por uma introdução para contextualização do tema principal, subsequentemente, apresentação dos objetivos (geral e específico). Posteriormente, apresentação dos métodos utilizados no desenvolvimento do estudo.

Os resultados estão descritos por artigo proveniente da pesquisa, os quais, como exigência do programa foram redigidos conforme as normas do periódico onde será submetido.

O primeiro artigo intitulado “Efeito do tabagismo sobre a manutenção de valores elevados de inflamação entre adultos jovens em uma coorte de 12 meses”.

Depois serão apresentadas as conclusões dos respectivos objetivos apresentados, com as referências introdutórias, e finalizando, em anexo está apresentado o artigo produzido com o estudo.

Anexo I: “Efeito do tabagismo sobre a manutenção de valores elevados de inflamação entre adultos jovens em uma coorte de 12 meses”.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o comportamento de alguns marcadores inflamatórios após um acompanhamento de 12 meses em adultos jovens. **Métodos:** Estudo transversal foi realizado e, posteriormente, uma coorte de 107 indivíduos de ambos os sexos de 12 meses. Todos os potenciais participantes selecionados foram inseridos no experimento para se ajustar aos critérios de inclusão: (i) com idade entre 30 e 50 anos; (ii) sem história prévia de acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco; (iii) sem amputação ou problemas visuais decorrentes do diabetes mellitus. Inicialmente, o experimento consistiu de três questionários (anamnese [história da doença, uso de medicamentos, dieta e hábitos de fumar e álcool]). Em todos os participantes foram medidos: (i) antropométrica (peso corporal, estatura e circunferência da cintura), (ii) composição corporal (raio absorptiometria de dupla energia), (iii) pedometria (usado por um período de sete dias, que foi colocado na altura da cintura e removido apenas nas horas de sono durante o banho e), (iv) pressão arterial e (v) análise sanguínea (glicose, insulina e C-reativa ultra-sensível). Todos os procedimentos experimentais foram idênticos para duas fases: a primeira (n = 122) e ao fim de 12 meses (n = 107). **Resultados:** adultos fumantes (57,1% [IC 95% = 35,9% a 78,3%]) apresentaram maior ocorrência de alta inflamação do que os adultos não-fumantes (25,6% [IC 95% = 16,3% a 34,8%] com o valor de p = 0,012). Fumar permaneceu associado com valores elevados de inflamação durante a coorte (OR = 3,87 [IC95% = 1,44-10,44]), mesmo após ajustes por NAF (OR = 0,23 [IC95% = 0,06-0,92]), % GC (OR = 2,96 [IC95% = 1,13-7,74]) e HOMA-IR (OR = 1,63 [IC95% = 0,60-4,43]). **Conclusão:** O cigarro foi associado com a manutenção de níveis elevados de PCR e o excesso de gordura e inatividade física ambos contribuí de forma independente para manter este processo inflamatório.

**Palavras-chaves:** Tabagismo. Proteína C reativa ultrasensível. Inflamação.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the behavior of some inflammatory markers after a follow up of 12 months in young adults. **Methods:** A cross-sectional study was conducted and subsequently a 12-month cohort of 107 subjects of both sexes. All potential participants selected were inserted in the experiment to fit the inclusion criteria: (i) aged between 30 and 50 years; (ii) no previous history of stroke or heart attack; (iii) without amputation or visual problem arising from diabetes mellitus. Initially, the experiment consisted of three questionnaires (anamnesis [history of illness, medication use, diet and smoking habits and alcohol]). In all participants were measured: (i) anthropometric (body weight, height and waist circumference), (ii) body composition (ray absorptiometry dual energy), (iii) pedometrics (used for a period of seven days, which was set at waist height and only removed in the hours of sleep and while bathing), (iv) blood pressure and (v) biochemical analysis (glucose, insulin and C-reactive ultrasensitive). All experimental procedures scheduled for two phases: the initial (n = 122) and after 12 months (n = 107). **Results:** Smoker adults (57.1% [95%CI= 35.9% to 78.3%]) had higher occurrence of high inflammation than those non-smoker adults (25.6% [95%CI= 16.3% to 34.8%] with p-value= 0.012). Smoking remained associated with high values of inflammation during the cohort (OR= 3.87 [95%CI= 1.44 to 10.44]), even after adjustments by PAL (OR= 0.23 [95%CI= 0.06 to 0.92]), %BF (OR= 2.96 [95%CI= 1.13 to 7.74]) and HOMA-IR (OR= 1.63 [95%CI= 0.60 to 4.43]). **Conclusion:** Smoking was associated with maintenance of high levels of PCR and that excess fat and physical inactivity both contribute independently to maintain this inflammatory process.

**Keywords:** Smoking. Ultrasensitive C reactive protein. Inflammation.

## 1 INTRODUÇÃO

O cigarro é uma mistura complexa de milhares de substâncias químicas produzidas após a queima ou aquecimentos das folhas de tabaco. O tabagismo é uma pandemia que pode causar diversos malefícios a saúde, dentre eles aumento da inflamação sistêmica (ORGANIZATION, 2013). Estimativas da Organização Mundial da Saúde indicam que a prevalência do tabagismo atinge 1,25 bilhões de pessoas no mundo (WHO atlas maps global tobacco epidemic, 2002), sendo considerado um problema de saúde pública e a principal causa evitável de mortalidade e morbidade no mundo (ORGANIZATION, 2013).

No Brasil, de acordo com a Pesquisa Nacional em Saúde e Nutrição (PNSN) cerca de 18,9% dos homens e 11% das mulheres acima de 18 anos são fumantes (ESTATÍSTICA, 2014). Já nos países da União Europeia o tabaco é a maior causa de mortes, acometendo mais de meio milhão de mortes anualmente, sendo metade indivíduos com menos de 70 anos (FERNANDEZ; SCHIAFFINO; BORRAS, 2002). A China produz em média 2,66 milhões de toneladas de folhas de tabaco a cada ano, valor que representa cerca de 30% dos cigarros produzidos no mundo. Segundo o Centro de Controle de Doenças e Prevenção da China, no ano de 2010, 53% dos homens acima de 15 anos eram fumantes (YIN et al., 2010). Este quadro se agrava devido ao fato de que a prevalência do tabagismo tem aumentado (WHO atlas maps global tobacco epidemic, 2002) principalmente entre os jovens (METSIOS et al., 2010; WARREN et al., 2008; WHO atlas maps global tobacco epidemic, 2002).

A combustão do cigarro gera espécies reativas de oxigênio (ERO) que não são extraídos pelo filtro do cigarro e que comprometem principalmente as vias aéreas superiores (HUANG, 2009). Nas células epiteliais que recobrem as vias respiratórias, as ROS podem ocasionar a peroxidação de lipídios e outros elementos da membrana celular, bem como, ativar vias celulares sensíveis à oxidação e, enfim, ocasionar indução de dano ao DNA (Deoxyribonucleic acid) (VALAVANIDIS; VLACHOGIANNI; FIOTAKIS, 2009). Componentes do tabaco (dentre as quais estão ROS) ativam vias de sinalização celular que levam a ativação de agentes inflamatórios (CHUNG, 2005; CHURG et al., 2002), os quais causam recrutamento de células imune e inflamação (LEE; DAHL; NORDESTGAARD, 2011).

As citocinas são conhecidas como marcadores inflamatórios, mas podem apresentar-se como pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. A resposta inflamatória

está relacionada à atuação de citocinas que ampliam o processo inflamatório, tais como proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) (BERMUDEZ et al., 2002). Em um estudo CAO et al. (2007) encontraram uma correlação entre valores elevados de PCR ( $\geq 3\text{mg/dl}$ ), espessura da camada íntima-média e aterosclerose da carótida, tendo cada um apresentado um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e aumento do risco de mortalidade, após um período de 12 anos de acompanhamento.

Entretanto, sabe-se que a exposição prolongada a alguns fatores nocivos, como a fumaça do tabaco, interfere no equilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias, favorecendo a consolidação de um quadro com maior ação pró-inflamatória e, também, prejudicando o funcionamento adequado do sistema imunológico (ZEIDEL et al., 2002).

Diante do acima exposto, no qual se apresenta a preocupante atuação dos componentes químicos do cigarro na ativação de agentes inflamatórios e sua consequente interferência na função imunológica, e em virtude da dificuldade de fumantes em abandonar o hábito de fumo, é necessário entender se o controle de fatores de riscos metabólicos e cardiovasculares influencia em possíveis alterações de marcadores inflamatórios.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Analisar, após 12 meses de seguimento, o impacto do tabagismo sobre as concentrações plasmáticas de proteína C reativa, bem como, sua associação com a manutenção de valores elevados de inflamação.

### 2.2 Objetivos específicos

- Identificar se tabagistas apresentam menor prática de atividades físicas, pior perfil metabólico e maior adiposidade corporal, quando comparados aos seus pares não tabagistas;
- Identificar se o possível efeito do tabagismo sobre a PCR é mediado por outros fatores de risco metabólicos, cardiovasculares e atividade física.



### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 Natureza do estudo e procedimentos éticos**

Estudo de coorte composto por dois momentos de medida: coleta de dados iniciais e coleta de dados após 12 meses. Todos os procedimentos apresentados foram coletados em ambos os momentos do estudo, pelo mesmo pesquisador. Da mesma forma, destaca-se que o presente projeto de pesquisa foi extraído de uma Tese de Doutorado financiada pelo Fundo de Amparo à Pesquisa no Estado de São Paulo (FAPESP [Processo: 2012/18001-0]). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Processo: 173.571/2012), vinculado à Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Presidente Prudente, São Paulo.

#### **3.2 Critérios de inclusão**

Para a seleção da amostra foi utilizado um levantamento conduzido durante o ano de 2012, o qual abrangeu os funcionários da UNESP de Presidente Prudente (sorteio aleatório em todos os Setores e Departamentos do campus universitário). Dentre os funcionários da UNESP, 22 sujeitos foram incluídos no estudo. A outra parte da amostra foi selecionada em academias e no corpo de bombeiros da cidade de Presidente Prudente (n= 100). Todos os participantes selecionados foram convidados a participar do estudo e, inicialmente, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), bem como, obrigatoriamente cumpriram todos os critérios de inclusão estabelecidos: (i) idade compreendida entre 30 e 50 anos, (ii) sem histórico prévio de acidente vascular cerebral ou infarto, (iii) sem amputação ou problema visual decorrente do diabetes mellitus e (iv) prática esportiva na juventude (infância e adolescência) ou ausência dessa prática em ambos os períodos.

#### **3.3 Cálculo de tamanho da amostral**

O cálculo amostral do presente estudo foi baseado em uma equação de coorte assumindo uma prevalência esperada de inflamação (valores elevados) de 20% entre não fumantes e 60% entre fumantes. Somado a estes parâmetros estipulou-se um poder de 80% e erro alfa de 5%. Nesta configuração, o tamanho

amostral mínimo indicou que se deveria acompanhar ao menos 20 pessoas por grupo (n= 40). Ao final da coorte, 107 pessoas foram acompanhadas por 12 meses (n= 86 não fumantes e n= 21 fumantes).

### **3.4 Medidas antropométricas**

#### **3.4.1 Medidas de peso corporal, estatura e circunferência de cintura e quadril**

As mensurações de peso corporal e estatura foram coletadas de todos os participantes do estudo. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo avaliador com larga experiência nas medidas. Para determinação do peso corporal e da estatura foram utilizados uma balança digital com precisão de 0,1 kg (PL 200, Filizola, Brasil) e um estadiômetro (Standard, Sanny®, Brasil) com precisão de 0,1 cm, respectivamente. Para todas as mensurações foram adotadas as orientações e procedimentos descritos na literatura (MEDICINE, 2013).

#### **3.4.2 Análise da composição corporal**

Para a análise da composição corporal foi utilizada a técnica da Absorptiometria de Raios-X de Dupla Energia (Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DEXA). O equipamento utilizado é do modelo Lunar – DPX-NT (General Electrics [GE]- EUA). A dose de radiação que os participantes receberam foi menor do que 0,05 mrem (FULLER; LASKEY; ELIA, 1992), 50 vezes menor que um exame de raio-X convencional. Todos os participantes trajando vestimentas leves e descalços, sem nenhum pertence de metal junto ao corpo, foram avaliados deitados, se mantendo imóveis durante um tempo aproximado de 15 minutos. Os resultados foram expressos em quilogramas e valores percentuais (massa de gordura), por meio de um *software* específico fornecido junto ao equipamento.

### **3.5 Nível de atividade física**

Para avaliar o nível de atividade física (NAF), todos os voluntários do estudo foram monitorados, durante o período de sete dias, por meio de um equipamento com sensor de movimento (pedômetro da marca Yamax [modelo Digi-Walker, SW200]- Japão). Todos os indivíduos receberam orientações sobre o equipamento,

como zerar e anotar os valores, posição de fixação ao lado do quadril na parte anterior do mesmo e retirar somente durante períodos de sono, atividades em piscina e no banho. Os voluntários, no final de cada dia, registravam o número de passos realizados durante todo o dia. Previamente a distribuição dos pedômetros para os voluntários, todos os equipamentos foram numerados, sendo verificada a voltagem da bateria com um voltímetro (marca Minipa, modelo ET-1002 - EUA), como também, o funcionamento manualmente das peças internas. Toda a checagem do funcionamento do aparelho foi realizada por pesquisador treinado. Os valores médios de passos da semana foram atribuídos como nível de atividade física habitual (NAF), sendo classificados como fisicamente ativos aqueles que reportaram  $\geq 10.000$  passos/dia por, no mínimo, cinco dias na semana.

### **3.6 Parâmetros cardiovasculares**

A pressão arterial foi mensurada por meio do método auscultatório. Após um período de 10 minutos de repouso na posição sentado, foi mensurada a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (esfigmomanômetro de coluna de mercúrio [Missouri®] e de um estetoscópio [Littmann Classic II]). Três medidas foram feitas no braço direito (SOCIEDADE; CARDIOLOGIA; NEFROLOGIA, 2010), sendo adotada a média das duas últimas mensurações (PICKERING et al., 2005).

### **3.7 Análises sanguíneas**

As coletas de amostras de sangue venoso foram efetuadas por enfermeiros, registrados no Conselho Regional de Enfermagem, devidamente capacitados, que trabalham em um laboratório particular de análises clínicas na cidade de Presidente Prudente – SP. A instituição possui todas as certificações exigidas pelos órgãos de fiscalização nacional, sendo credenciada junto ao Ministério da Saúde brasileiro. Previamente as coletas, todos os voluntários respeitaram jejum de 12 horas. As amostras de sangue foram utilizadas para determinar as dosagens dos parâmetros de glicose sanguínea de jejum (glicemia), insulina e proteína C reativa ultrasensível (PCRus). Posteriormente, para calcular o índice HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment - Insulin resistance), foram utilizados os resultados de glicemia em jejum (mmol/L) e insulina (mcUI/mL) (MENG et al., 2013).

### **3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A estatística descritiva foi composta por valores de média, desvio-padrão (DP) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Dados categóricos foram expressos em valores percentuais. No que se refere aos valores numéricos, comparações entre fumantes e não-fumantes foram analisadas com o teste t de Student para amostras independentes. Para estes dados categóricos, o teste qui-quadrado (a correção de Yate utilizada em tabelas de contingência 2x2), enquanto regressão logística binária (expressa como odds ratio [OR] e seu IC 95%) expressou a magnitude das associações. Todas as análises foram realizadas pelo software BioEstat estatística (versão 5.0 [BioEstat, Tefé, Amazonas]) e significância estatística (p-value) foi fixado em 5%.

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados do presente estudo foram subdivididos e apresentados no formato de artigo científico.

#### **4.1 Artigo**

Effect of smoking, physical activity and obesity on maintenance of low grade inflammation in adults in a yearlong follow-up study.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the behavior of some inflammatory markers after a follow-up of 12 months in young adults. **Methods:** A cross-sectional study was conducted and subsequently a 12-month cohort of 107 subjects of both sexes. All potential participants selected were inserted in the experiment to fit the inclusion criteria: (i) aged between 30 and 50 years; (ii) no previous history of stroke or heart attack; (iii) without amputation or visual problem arising from diabetes mellitus. Initially, the experiment consisted of three questionnaires (anamnesis [history of illness, medication use, diet and smoking habits and alcohol]). In all participants were measured: (i) anthropometric (body weight, height and waist circumference), (ii) body composition (ray absorptiometry dual energy), (iii) pedometrics (used for a period of seven days, which was set at waist height and only removed in the hours of sleep and while bathing), (iv) blood pressure and (v) biochemical analysis (glucose, insulin and C-reactive ultrasensitive). All experimental procedures scheduled for two phases: the initial (n = 122) and after 12 months (n = 107). **Results:** Smoker adults (57.1% [95%CI= 35.9% to 78.3%]) had higher occurrence of high inflammation than those non-smoker adults (25.6% [95%CI= 16.3% to 34.8%] with p-value= 0.012). Smoking remained associated with high values of inflammation during the cohort (OR= 3.87 [95%CI= 1.44 to 10.44]), even after adjustments by PAL (OR= 0.23 [95%CI= 0.06 to 0.92]), %BF (OR= 2.96 [95%CI= 1.13 to 7.74]) and HOMA-IR (OR= 1.63 [95%CI= 0.60 to 4.43]). **Conclusion:** Smoking was associated with maintenance of high levels of PCR and that excess fat and physical inactivity both contribute independently to maintain this inflammatory process.

**Keywords:** Smoking. Ultrasensitive C reactive protein. Inflammation.

## INTRODUCTION

The smoking habit constitutes a serious public health problem responsible by a large number of deaths in worldwide (ORGANIZATION, 2013). Although campaigns against smoke are common in developed and developing nations (ORGANIZATION, 2013), it is estimated that more than 1 billion people being smokers around world (WHO, DISEASE WHODON, 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION THE TOBACCO ATLAS, 2002). In developing nations, such as Brazil, 18.9% of men and 11% of women with more than 18 years-old are smokers (ESTATÍSTICA, 2014), while in the European Union, smoking habit has been pointed out as leader cause of early mortality (FERNANDEZ; SCHIAFFINO; BORRAS, 2002). Over the last years, the increase of smoking among young groups became a new concern to health organizations (METSIOS et al., 2010; WARREN et al., 2008; WHO atlas maps global tobacco epidemic, 2002).

A large variety of studies have linked smoking to increased risk of cancer, heart diseases and stroke (BHAT et al., 2008; FLOURIS et al., 2010; VAN WERKHOVEN et al., 2011; YUSUF et al., 2004), while inflammatory pathways has been pointed out as mediators for that linkage between smoking and disease development (AMBROSE; BARUA, 2004). In fact, inflammatory markers (e.g. C-reactive protein [CRP], tumor necrosis factor  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] and interleukine-6 [IL-6]) are usually altered among smokers (BERMUDEZ et al., 2002; MENDALL et al., 1997; TAPPIA et al., 1995; TRACY et al., 1997). Reactive oxygen species (ROS) produced during the smoking affect mainly upper airways (CHUNG, 2005), leading to lipid/membrane components peroxidation in the epithelial cells and DNA damage (VALAVANIDIS; VLACHOGIANNI; FIOTAKIS, 2009). Tobacco components activate signing pathways related to activation of inflammatory markers (CHUNG, 2005;



CHURG et al., 2002; VALAVANIDIS; VLACHOGIANNI; FIOTAKIS, 2009), which are responsible by recruitment of immune cells and inflammation (LEE; DAHL; NORDESTGAARD, 2011).

On the other hand, even considering the harmful impact of smoking on inflammation, it is not clear if inflammatory responses attributed to smoking are either dependent or independent of metabolic (obesity and insulin resistance), cardiovascular (blood pressure) and behavioral (physical inactivity) variables in smoker young adults (CHIU et al., 2012; SPRUIJT-METZ et al., 2012).

Therefore, the aim of this study was to analyze the impact of smoking on CRP levels of adults during 12-months follow-up, as well as to identify if metabolic, cardiovascular and behavioral variables mediate the impact of smoking on CRP values.

## **METHODS**

### **Sampling**

The present study is part of a 12-months longitudinal study. Baseline measures were carried out in the second half 2013, which involved a sample of 122 subjects of both sexes. The adopted inclusion criteria were: (i) aged between 30 and 50 years; (ii) no previous history of stroke or myocardial infarction; (iii) without amputation or visual problems related to diabetes mellitus; (iv) no physical limitation which could affect the physical activity practice; (v) either presence or absence of sport practice in both childhood and adolescence; (vi) to give informed consent to participate.

A minimum sample size of 20 subjects per group (smokers and non-smokers [overall sample n= 40]) was estimated taking into account an expected occurrence of

high inflammation of 60% in smokers and 20% in non-smokers (power of 80% and alpha error of 5%). The cohort study was initiated with 122 adults, but after 12-months of follow-up 107 adults were assessed (86 non-smokers and 21 smokers).

The realization of the cohort study as well its inclusion criteria were divulged in the metropolitan region of the city. All subjects who self-reported to fulfill the inclusion criteria were interviewed and, after the check of all inclusion criteria were inserted at the final sample. The final sample was composed of people of the university staff (professors, office staff and general services [e.g. gardening, security and cleaning]) and people engaged in sports clubs of the metropolitan region of the city.

Experimental procedures were approved by the Ethical Research Group of the Universidade Estadual Paulista (UNESP), Presidente Prudente, Brazil (Process: 173.571/2012).

### **High inflammation**

Blood sample collections and biochemical analyses were done in a private laboratory, which meets the standardization criteria of quality control adopted by the Brazilian Health Ministry. A 12-hour fasting blood sample collection was taken. High sensitive CRP was determined using an enzyme-linked immunoturbidimetric assay kit (Millipore, St Charles, MO [intra- and inter- assay coefficients of variation were 4.6 and 6.0%, respectively]). In the present study, high inflammation was determined as CRP  $\geq 3$  mg/L (CAO et al., 2007; ROMBALDI et al., 2015). In the multivariate models, the presence of high inflammation was identified in 34 subjects (n= 22 subjects with CRP  $\geq 3$  mg/L in both moments and n= 12 subjects with CRP  $\geq 3$  mg/L just in follow-up moment). The absence of the outcome was observed in 83 subjects (n= 61

subjects with CRP <3 mg/L in both moments and n= 12 subjects with CRP <3 mg/L just in follow-up moment).

### **Smoking**

Smoking was assessed through face-to-face interview (CARMO; PUEYO, 2002; FAGERSTROM, 1978). In both moments of the cohort the presence of the habit was assessed (yes or not), as well as the presence of the habit in the past was assessed too (former smokers). In the present study, 21 subjects were defined as smokers (n= 3 responded “yes” in both moments, n= 2 were former smokers at baseline and became smokers at follow-up and n= 16 former smokers in both moments of the cohort).

### **Cardiovascular, metabolic and behavioral variables**

Systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP, respectively) were measured indirectly by auscultation using a sphygmomanometer (Bic® - Brazil) and stethoscope (Classic II SE, Littmann® - USA) at the University laboratory in a controlled temperature room according standardized protocols (SOCIEDADE; CARDIOLOGIA; NEFROLOGIA, 2010; PICKERING et al., 2005). High blood pressure for SBP and were identified as follow: SBP  $\geq$ 140 mmHg in at least one moment of the cohort and DBP  $\geq$ 90 mmHg in at least one moment of the cohort, respectively.

Body fatness was estimated by a Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) scanner (Lunar DPX-NT; General Electric Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire - USA; with software version 4.7) and expressed in percentage by the DEXA's software. All subjects were in light clothing and without shoes (no metal

belongs on the body), as well as, the subjects were positioned in a supine position throughout the examination, staying immobile for a time of about 15 minutes. All measurements were carried-out at the University laboratory in a controlled temperature room and the device was calibrated in a daily basis (by the same researcher) according to the references provided by the manufacturer. Body fatness percentile was estimated in both moments and obesity was defined as body fatness  $\geq$ Percentile 75 (P75) in at least one moment of the cohort study.

Current physical activity was assessed using a pedometer (Digi-Walker Yamax, SW200) which was fixed laterally at the hip. Participants were instructed to remove the instrument while sleeping, showering and performing aquatic activities. The pedometer was used for seven consecutive days. At the end of each day, the subjects recorded the number of steps performed throughout the day. Each morning, the "reset" button was pushed to zero out the equipment to start collecting data. The step mean values of the week were assigned as the level of habitual physical activity (TUDOR-LOCKE et al., 2011). In both moments of study (baseline and follow-up), subjects were classified as "physically active" when reached  $\geq 10,000$  steps per day in at least five days per week. For statistical purposes, the sample was stratified into two categories: non-active ( $< 5$  days accumulation  $\geq 10,000$  steps per day in both moments) and active (physically active in at least once in the cohort period).

Fasting glucose was assessed using an enzymatic colorimetric kit processed in a unit Autohumalyzer A5 was used (HUMAN & JONES, 2004), while the analysis of insulin was conducted by chemiluminescence. Homeostatic Model Assessment - Insulin resistance (HOMA-IR) was obtained by fasting blood glucose (mmol/L) and fasting blood insulin (IU/mL) using the following formula:  $(\text{glucose} * \text{insulin}) \div 22.5$  (Meng et al., 2013). In the present study, altered values of fasting glucose and

HOMA-IR were defined as followed: glucose  $\geq 100$  mg/dL in at least one moment of study and HOMA-IR  $\geq 2.0$  in at least one moment of the study, respectively.

### Statistical analysis

Mean, standard-deviation (SD) and 95% confidence intervals (95%CI) were used as descriptive statistic. Independent sample t-tests were used to compare smokers and non-smokers. Categorical data were presented as rates and 95%CI. Chi-square test compared categorical variables (Yates correction was used in 2x2 contingency tables), while binary logistic regression (expressed as odds ratio [OR] and its 95%CI) expressed the magnitude of the associations. All analyses were performed by the statistical software BioEstat (release 5.0 [BioEstat, Tefé, Amazonas]) and statistical significance (*p*-value) was set at 5%.

## RESULTS

Initially, the sample was composed of 122 adults, but after dropouts ( $n= 15$  [ $n= 1$  death and  $n= 14$  lack of interest in participate]), the sample was composed of 107 adults of both sexes, 86 non-smokers and 21 smokers. Mean age was similar between non-smokers and smokers ( $40.1\pm 7.2$  years and  $39.4\pm 6.1$  years, respectively;  $p$ -value= 0.633). Smokers were heavier ( $p$ -value= 0.002) and obese than non-smokers ( $p$ -value= 0.031). Higher insulin resistance ( $p$ -value= 0.025) and lower PAL ( $p$ -value= 0.041) were observed in non-smokers when compared to smokers (**Table 1**).

**Table 1.** Comparisons between smokers and non-smokers at baseline (Brazil, n=107).

Variables	Non-smoker (n= 86) Mean (SD)	Smoker (n=21) Mean (SD)	p – value
Male/Female	50 / 36	14 / 7	---
Age (years)	39.4 (6.1)	40.1 (7.2)	0.633
Body mass (kg)	76.1 (14.4)	87.7 (17.1)	0.002
Height (cm)	171.3 (10.6)	173.9 (9.1)	0.319
%BF	30.3 (10.4)	35.8 (9.8)	0.031
HOMA-IR	1.29 (0.8)	2.34 (1.95)	0.025
Glucose (mg/dL)	94.1 (24.5)	96.2 (14.5)	0.692
SBP (mmHg)	111.5 (12.2)	113.3 (12.4)	0.543
DBP (mmHg)	78.4 (6.8)	79.7 (8.7)	0.472
PAL (steps)	8969.7 (3552.7)	7189.1 (3463.1)	0.041
CRP (mg/L)	Mean (95%CI)	Mean (95%CI)	
CRP <sub>Baseline</sub>	3.01 (2.13 to 3.87)	3.45 (2.12 to 4.79)	0.630
CRP <sub>Follow-up</sub>	2.84 (1.95 to 3.73)	5.48 (2.75 to 8.21)	0.020
Change (mg/L)	-0.15 (-0.85 to 0.54)	2.02 (-0.10 to 4.14)	0.222
Change (%)	32.59 (-0.10 to 65.28)	123.64 (-23.73 to 271.1)	0.014

SD= standard - deviation; 95%CI= 95% confidence interval; %BF= body fatness; HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment - Insulin resistance; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; PAL= physical activity level; CRP= C-reactive protein.

At baseline, CRP values were similar between smokers and non-smokers (p-value= 0.630), while follow-up CRP values were lower in non-smokers (p-value= 0.020). Raw modifications in CRP were similar between smokers and non-smokers (p-value= 0.222), but smokers had a significant higher modification in CRP (in percentage) than non-smokers (p-value= 0.014) (**Table 1**).

**Table 2.** Association between high inflammation and independent variables.

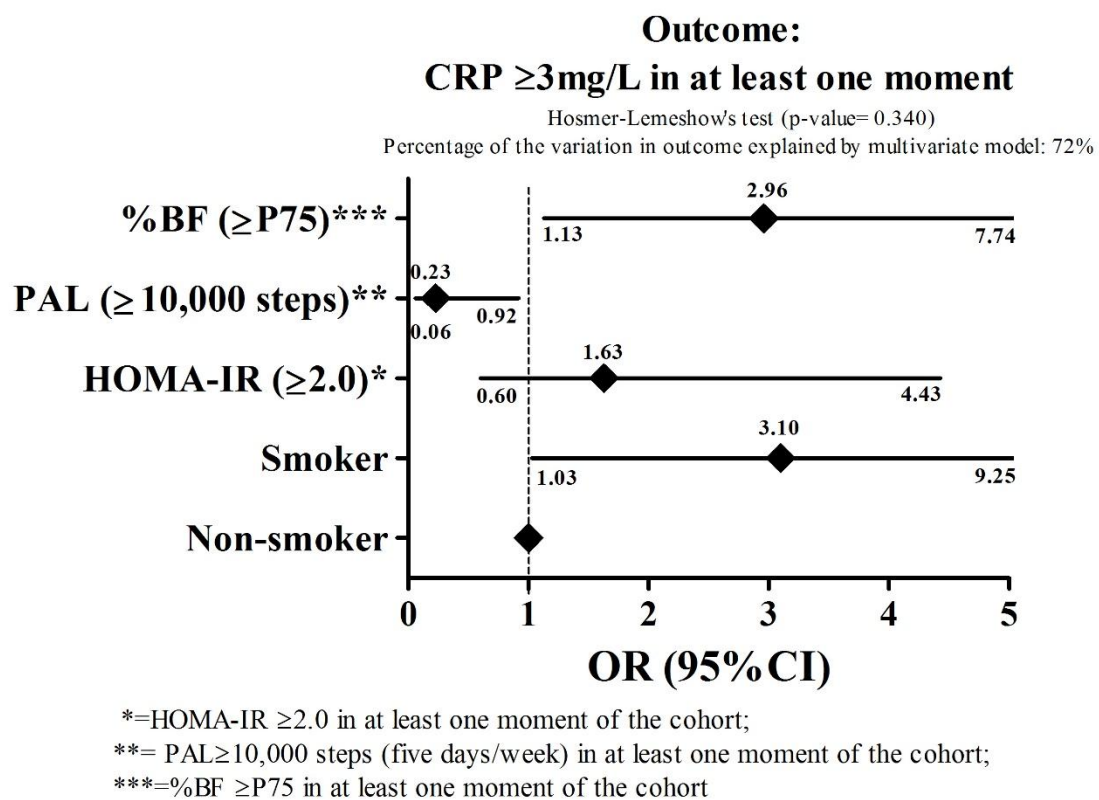
Categorical variables		CRP $\geq 3$ mg/L in at least one moment	p-value
Sex			1.000
	Male	31.3% (20)	
	Female	32.6% (14)	
Age			0.816
	<35 years	35.3% (12)	
	35 - 44.9 years	28.6% (14)	
	$\geq 45$ years	33.3% (8)	
HOMA-IR*			0.030
	No	25.3% (20)	
	Yes	50.1% (14)	
Glucose**			0.542
	No	29.9% (26)	
	Yes	40.1% (8)	
SBP***			0.652
	No	31.4% (32)	
	Yes	40.1% (2)	
DBP****			0.094
	No	27.6% (31)	
	Yes	50.1% (4)	
%BF*****			0.006
	No	23.4% (18)	
	Yes	53.3% (16)	
PAL*****			0.015
	No	38.8% (31)	
	Yes	11.1% (3)	

%BF= body fatness; HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment - Insulin resistance; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; PAL= physical activity level; \*=HOMA-IR  $\geq 2.0$  in at least one moment; \*\*=Glucose  $\geq 100$ mg/dl in at least one moment; \*\*\*=SBP  $\geq 140$  mmHg in at least one moment; \*\*\*\*=DBP  $\geq 90$  mmHg in at least one moment; \*\*\*\*\*=%BF  $\geq P75$  in at least one moment; \*\*\*\*\*= AF $\geq 10,000$  steps (five days/week) in at least one moment.

There was association between maintenance of high values of inflammation and higher HOMA-IR (HOMA-IR  $< 2.0$ : 25.3% versus HOMA-IR  $\geq 2.0$ : 50.1%; p-value= 0.030), higher %BF (%BF  $< P75$ : 23.4% versus %BF  $\geq P75$ : 53.3%; p-value= 0.006) and lower PAL (PAL  $< 10,000$  steps: 23.4% versus PAL  $\geq 10,000$  steps: 53.3%; p-value= 0.006) (**Table 2**). Blood pressure, fasting glucose, sex and age were not

associated with maintenance of high values of inflammation during the cohort (**Table 2**).

Smoker adults (57.1% [95%CI= 35.9% to 78.3%]) had higher occurrence of high inflammation than those non-smoker adults (25.6% [95%CI= 16.3% to 34.8%] with p-value= 0.012). In the multivariate model (**Figure 1**), smoking remained associated with high values of inflammation during the cohort (OR= 3.87 [95%CI= 1.44 to 10.44]), even after adjustments by PAL (OR= 0.23 [95%CI= 0.06 to 0.92]), %BF (OR= 2.96 [95%CI= 1.13 to 7.74]) and HOMA-IR (OR= 1.63 [95%CI= 0.60 to 4.43]).



**Figure 1.** Association between inflammation and smoking among young adults (Brazil, n= 107).



## DISCUSSION

In the present longitudinal study, smokers had higher low-grade inflammation than non-smokers, while physical activity and obesity were related to inflammation independently of smoking.

The significant association between smoking and high inflammation is not surprisingly, because cigarette smoke causes damage in the lung epithelial cells leading to increased inflammation and decay of immune functions (FOWLES; DYBING, 2003; HEIJINK et al., 2013). Moreover, smoking has been linked to the development of the atherosclerosis due its harmful action in different pathways related to the deposition of lipids in the arterial wall (AMBROSE and BARUA, 2004; LI et al. 2014). In smokers, the production of ROS is increased and closely linked to the insulin resistance, significant decrease in the bioavailability of the nitric oxide, increase in both lipid oxidation and recruitment of adhesion molecules (AMBROSE and BARUA, 2004).

Although obesity and smoking constitute outcomes related with other, in the present cohort study, obesity has been associated to higher inflammation independently of smoking. Smoking has been linked to increased body fatness in both sexes (CHATKIN et al., 2015; HAARBO et al., 1991; WARREN, 2015) and sexual hormones have been pointed out as mediators of that linkage. In women, increased visceral adiposity is related to lower concentration of estrogen and testosterone in bloodstream (HAARBO et al., 1991; WARREN, 2015), which are commonly reduced among smokers (JANDIKOVA et al., 2014; WARREN, 2015). In men, the reduction of testosterone concentrations related to smoking leads to increased body fatness (VERMEULEN; GOEMAERE; KAUFMAN, 1999; MITTLER; POGACH; ERTEL, 1983).

In fact, this association between obesity and inflammation could be supported by the endocrine functions of the adipose tissue, releasing a large variety of adipokines in the human organism (HANSSON, 2005). IL-6 is released by adipose tissue, while the liver in response to the IL-6 concentrations (HANSSON, 2005) releases CRP. Apparently, through two different biological pathways, the inflammation generated by smoking seems boosted by inflammatory process occasioned by obesity.

Regarding physical activity, smokers were less active than non-smokers. The causal relationship between higher physical activity and lower smoking remains unclear, but studies have reported a negative relationship, which seems affected by the level of nicotine dependence (STRINE et al. 2005; LOPRINZI; WALKER, 2015). Moreover, respiratory limitations in smokers can represent a significant barrier to adopt a physically active lifestyle (GARDENER et al., 2006; PAPATHANASIOU et al., 2007).

The maintenance of physical activity practice contributed to the control of inflammation, independently of obesity and smoking. The effect of exercise protocols in the control of low-grade inflammation is well documented in the scientific literature (BALDUCCI et al., 2010), which it has been observed even in smokers (RODRIGUES et al., 2014). On the other hand, the impact of physical activity measured in free-living conditions still unclear. Disagreeing of our findings, a 5-years longitudinal study does not identified significant associations between CRP modifications and physical activity among 2213 men aged 18-23 years (assessed in different domains) (ROMBALDI et al. 2015).

Methodological differences could be support these disagreeing findings. First, in our study physical activity was objectively measured by pedometer, while

Rombaldi et al. (2015) assessed physical activity by questionnaire, a method which is significantly exposed to bias recall. Second, Rombaldi's sample is significantly younger, denoting that the association between inflammation and physical activity be stronger in older adults. This cohort study identifies that, as is true to the physical exercise protocols (RODRIGUES et al., 2014), the maintenance of adequate levels of physical activity practice is capable to control inflammatory levels even in smokers, denoting the relevance of actions promoting physical activity practice in this population group.

Limitations of the study should be recognized. Firstly, although pedometer constitutes an interesting tool to measure objectively physical activity, the device does not provide data about the intensity activity. Second, the absence of other important inflammatory markers should be highlighted.

In summary, smoking constituted a relevant behavioral variable associated to inflammation in young adults. The adoption of both a physically active lifestyle and control of body weight should be recommended to smokers due its beneficial impact on inflammation, independently of smoking habit.

## REFERENCES

- AMBROSE, J. A.; BARUA, R. S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 10, p. 1731-7, May 19 2004.
- BALDUCCI S, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(8):608-17.
- BERMUDEZ, E. A. et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. **Am J Cardiol**, v. 89, n. 9, p. 1117-9, May 1 2002.
- BHAT, V. M. et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. **Stroke**, v. 39, n. 9, p. 2439-43, Sep 2008.
- CAO JJ, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;116(1):32-8.
- CARMO, J. D.; PUEYO, A. A. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. **Rev Bras Med**, v. 59, n. 1/2, p. 73-80, 2002.
- CHATKIN, R. et al. Smoking is associated with more abdominal fat in morbidly obese patients. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. e0126146, 2015.
- CHIU, F. H. et al. The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults. **Cardiovasc Diabetol**, v. 11, p. 40, 2012.
- CHUNG, K. F. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. **Curr Drug Targets Inflamm Allergy**, v. 4, n. 6, p. 619-25, Dec 2005.
- CHURG, A. et al. Tumor necrosis factor-alpha is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 6, p. 849-54, Sep 15 2002.
- ESTATÍSTICA, I. B. D. G. E. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas**: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística Rio de Janeiro 2014.
- FAGERSTROM, K. O. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. **Addict Behav**, v. 3, n. 3-4, p. 235-41, 1978.

FERNANDEZ, E.; SCHIAFFINO, A.; BORRAS, J. M. [Epidemiology of smoking in Europe]. **Salud Publica Mex**, v. 44 Suppl 1, p. S11-9, 2002.

FLOURIS, A. D. et al. Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 298, n. 1, p. L3-L12, Jan 2010.

FOWLES, J.; DYBING, E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. **Tob Control**, v. 12, n. 4, p. 424-30, Dec 2003.

GARDENER, E. A. et al. Middle-aged and mobility-limited: prevalence of disability and symptom attributions in a national survey. **J Gen Intern Med**, v. 21, n. 10, p. 1091-6, Oct 2006.

HAARBO, J. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. **Metabolism**, v. 40, n. 12, p. 1323-6, Dec 1991.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl J Med**, v. 352, n. 16, p. 1685-95, Apr 21 2005.

HEIJINK, I. H. et al. Role of aberrant WNT signalling in the airway epithelial response to cigarette smoke in chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 68, n. 8, p. 709-16, Aug 2013.

JANDIKOVA, H. et al. How smoking cessation influence hormonal levels in postmenopausal women? **Prague Med Rep**, v. 115, n. 1-2, p. 60-6, 2014.

LEE, J.; DAHL, M.; NORDESTGAARD, B. G. Genetically lowered microsomal epoxide hydrolase activity and tobacco-related cancer in 47,000 individuals. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 20, n. 8, p. 1673-82, Aug 2011.

LI S, et al. Cigarette smoking exacerbates the adverse effects of age and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. **PLoS One**. 2014;9(5):e96368.

LOPRINZI, P. D.; WALKER, J. F. Nicotine Dependence, Physical Activity, and Sedentary Behavior among Adult Smokers. **N Am J Med Sci**, v. 7, n. 3, p. 94-9, Mar 2015.

MENDALL, M. A. et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. **Heart**, v. 78, n. 3, p. 273-7, Sep 1997.

MENG, C. et al. Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function Are Associated with Arterial Stiffness in Individuals without Hypertension. **J Diabetes Res**, v. 2013, p. 151675, 2013.

METSIOS, G. S. et al. Passive smoking and the development of cardiovascular disease in children: a systematic review. **Cardiol Res Pract**, v. 2011, 2010.

MITTLER, J. C.; POGACH, L.; ERTEL, N. H. Effects of chronic smoking on testosterone metabolism in dogs. **J Steroid Biochem**, v. 18, n. 6, p. 759-63, Jun 1983.

ORGANIZATION, W. H. **WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship**. World Health Organization, 2013. ISBN 9241505877.

PAPATHANASIOU, G. et al. Effects of chronic smoking on exercise tolerance and on heart rate-systolic blood pressure product in young healthy adults. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 5, p. 646-52, Oct 2007.

RODRIGUES, F. M. et al. Nasal and systemic inflammatory profile after short term smoking cessation. **Respir Med**, v. 108, n. 7, p. 999-1006, Jul 2014.

ROMBALDI AJ, et al. Cross-Sectional and Prospective Associations between Physical Activity and C-Reactive Protein in Males. *PLoS One*. 2015; 10(5):e0125984.

SOCIEDADE, B. D. H.; CARDIOLOGIA, S. B. D.; NEFROLOGIA, S. B. D. VI Brazilian guidelines on hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 1 Suppl, p. 1, 2010.

SPRUIJT-METZ, D. et al. CRP is related to higher leptin levels in minority peripubertal females regardless of adiposity levels. **Obesity (Silver Spring)**, v. 20, n. 3, p. 512-6, Mar 2012.

STRINE, T. W. et al. Health-related quality of life and health risk behaviors among smokers. **Am J Prev Med**, v. 28, n. 2, p. 182-7, Feb 2005.

TAPPIA, P. S. et al. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. **Clin Sci (Lond)**, v. 88, n. 4, p. 485-9, Apr 1995.

TRACY, R. P. et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 17, n. 10, p. 2167-76, Oct 1997.

TUDOR-LOCKE, C. et al. How many steps/day are enough? For older adults and special populations. **Int J Behav Nutr Phys Act**, v.8, p.80, 2011.

VALAVANIDIS, A.; VLACHOGIANNI, T.; FIOTAKIS, K. Tobacco smoke: involvement of reactive oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage, carcinogenesis and synergistic effects with other respirable particles. **Int J Environ Res Public Health**, v. 6, n. 2, p. 445-62, Feb 2009.

VAN WERKHOVEN, J. M. et al. Influence of smoking on the prognostic value of cardiovascular computed tomography coronary angiography. **Eur Heart J**, v. 32, n. 3, p. 365-70, Feb 2011.

VERMEULEN, A.; GOEMAERE, S.; KAUFMAN, J. M. Testosterone, body composition and aging. **J Endocrinol Invest**, v. 22, n. 5 Suppl, p. 110-6, 1999.

WARREN, C. W. et al. Global youth tobacco surveillance, 2000-2007. **MMWR Surveill Summ**, v. 57, n. 1, p. 1-28, Jan 25 2008.

WARREN, M. P. Visceral fat accumulation: is it caused by estrogen deficiency? **Menopause**, v. 22, n. 10, p. 1030-1, Oct 2015.

WHO atlas maps global tobacco epidemic. **Public Health Rep**, v. 117, n. 5, p. 479, Sep-Oct 2002.

WHO, Disease WHODoN. Tobacco Free Initiative. International Consultation on Environmental. **Tobacco Smoke (ETS) and Child Health**; 2009.

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 937-52, Sep 11-17 2004.

## 5. CONCLUSÃO

Em linhas gerais, a partir dos objetivos propostos para a presente coorte, nós podemos concluir que:

- ✓ O tabagismo esteve associado à manutenção de valores elevados de PCR, bem como, que o excesso de gordura e a inatividade física contribuem de maneira independente para a manutenção deste quadro inflamatório.



## 6. REFERÊNCIAS (Projeto de pesquisa)

- BERMUDEZ, E. A. et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. **Am J Cardiol**, v. 89, n. 9, p. 1117-9, May 1 2002.
- CHUNG, K. F. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. **Curr Drug Targets Inflamm Allergy**, v. 4, n. 6, p. 619-25, Dec 2005.
- CHURG, A. et al. Tumor necrosis factor-alpha is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 6, p. 849-54, Sep 15 2002.
- ESTATÍSTICA, I. B. D. G. E. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas**: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística Rio de Janeiro 2014.
- FERNANDEZ, E.; SCHIAFFINO, A.; BORRAS, J. M. [Epidemiology of smoking in Europe]. **Salud Publica Mex**, v. 44 Suppl 1, p. S11-9, 2002.
- FULLER, N. J.; LASKEY, M. A.; ELIA, M. Assessment of the composition of major body regions by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), with special reference to limb muscle mass. **Clin Physiol**, v. 12, n. 3, p. 253-66, May 1992.
- HUANG, P. L. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Trends Endocrinol Metab**, v. 20, n. 6, p. 295-302, Aug 2009.
- LEE, J.; DAHL, M.; NORDESTGAARD, B. G. Genetically lowered microsomal epoxide hydrolase activity and tobacco-related cancer in 47,000 individuals. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 20, n. 8, p. 1673-82, Aug 2011.
- MEDICINE, A. C. O. S. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. ISBN 1469826666.
- MENG, C. et al. Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function Are Associated with Arterial Stiffness in Individuals without Hypertension. **J Diabetes Res**, v. 2013, p. 151675, 2013.
- METSIOS, G. S. et al. Passive smoking and the development of cardiovascular disease in children: a systematic review. **Cardiol Res Pract**, v. 2011, 2010.
- ORGANIZATION, W. H. **WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship**. World Health Organization, 2013. ISBN 9241505877.
- PICKERING, T. G. et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. **Circulation**, v. 111, n. 5, p. 697-716, Feb 8 2005.

SOCIEDADE, B. D. H.; CARDIOLOGIA, S. B. D.; NEFROLOGIA, S. B. D. VI Brazilian guidelines on hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 1 Suppl, p. 1, 2010.

VALAVANIDIS, A.; VLACHOGIANNI, T.; FIOTAKIS, K. Tobacco smoke: involvement of reactive oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage, carcinogenesis and synergistic effects with other respirable particles. **Int J Environ Res Public Health**, v. 6, n. 2, p. 445-62, Feb 2009.

WARREN, C. W. et al. Global youth tobacco surveillance, 2000-2007. **MMWR Surveill Summ**, v. 57, n. 1, p. 1-28, Jan 25 2008.

WHO atlas maps global tobacco epidemic. **Public Health Rep**, v. 117, n. 5, p. 479, Sep-Oct 2002.

YIN, X. J. et al. [Assessment of capacity for chronic noncommunicable diseases prevention and control of the Center for Disease Control and Prevention Organizations in China]. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi**, v. 31, n. 10, p. 1125-9, Oct 2010.

ZEIDEL, A. et al. Immune response in asymptomatic smokers. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 46, n. 8, p. 959-64, Sep 2002.