

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta Dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/01/2017.

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 expresse 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 partilharem 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 _{US}	Proteína C reativa ultrassensível
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TNF- α	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- α (TNF- α) 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.

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.