

## ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME METABÓLICA E NÍVEIS DE PROTEÍNA C-REATIVA EM IDOSOS

Thamara Hubler Figueiró (1); Susana Cararo Confortin (2); Ione Jayce Ceola Schneider (3);  
Eleonora d'Orsi (4).

(1) Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina –  
thamara.hf@gmail.com. (2) Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Santa  
Catarina – susanaconfortin@gmail.com. (3) Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação,  
Universidade Federal de Santa Catarina – ione.schneider@ufsc.br (4) Departamento de Saúde Pública,  
Universidade Federal de Santa Catarina – eleonora.dorsi@ufsc.br.

### Introdução

Ao contrário do que ocorreu em muitos países desenvolvidos, no Brasil o envelhecimento tem sido muito rápido. Esse crescimento da parcela de idosos associada ao aumento da esperança de vida ao nascer são um desafio para o país. Todas essas mudanças causaram alteração na morbidade e mortalidade. As doenças cardiovasculares passaram a ser a primeira causa de óbitos, enquanto endócrinas e nutricionais apareceram entre as cinco principais causas (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016).

As alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas decorrentes da mudança de estilo de vida levam a alterações da homeostasia corporal ocasionando o que é conhecida como síndrome metabólica (GOTTLIEB; CRUZ; BONDANESE, 2008). Esta é definida como a presença concomitante de pelo menos três, dentre os cinco fatores de risco cardiovasculares (obesidade abdominal, as dislipidemias, a hipertensão arterial, e a resistência à insulina) (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002).

Outras alterações que ocorrem no processo de envelhecimento são no sistema imunológico (MONTECINO-RODRIGUEZ; BERENT-MAOZ; DORSHKIND, 2013). Essas transformações caracterizam-se por um estado subclínico de inflamação, bem como uma desregulação do sistema imunológico (FRANCESCHI et al., 2000; FRANCESCHI; BONAFÈ, 2003).

Ao longo do processo de ativação do sistema imune, há mobilização de diversos agentes responsáveis pela resposta inflamatória, dentre eles a proteína-C reativa ultrasensível (PCR-us). A PCR-us é uma proteína de fase aguda (AGUIAR et al., 2013), porém seu uso foi ampliado como marcador de baixo grau inflamatório sistêmico, e passou a ser utilizada na prática clínica para avaliar risco cardiovascular (PEARSON et al., 2003).

Estudo prévio relacionou a PCR-us e os fatores da síndrome metabólica, e sugeriu que a inflamação foi associada ao aumento da resistência à insulina, do índice de massa corporal (IMC), e dos níveis de colesterol total, triacilglicerol, glicose e ácido úrico, e inversamente correlacionado com os níveis de colesterol HDL (KAWAMOTO et al., 2010). No Brasil, não foram encontrados estudos que avaliem a associação entre esses fatores, sem evidências acerca do tema. Assim, analisar a relação entre essas condições em um país que avança a passos largos para o envelhecimento, poderia não só contribuir para reduzir incapacidades e a mortalidade (CARRIERE et al., 2013; LIU et al., 2014; PARRINELLO et al., 2015; LIAW et al., 2016; DHAMOON et al., 2017) neste esse grupo etário, mas também fornecer os subsídios para a gestão e as ações de saúde voltadas para um envelhecimento saudável. Diante disso, o objetivo desse estudo é estimar a associação entre a síndrome metabólica e os níveis séricos de PCR-us em idosos.

### Metodologia

Estudo transversal, de base populacional, desenvolvido com idosos de 60 anos ou mais, participantes do seguimento do estudo de coorte “Condições de saúde da população idosa do

município de Florianópolis/SC: estudo de base populacional – EpiFloripa Idoso”, com o objetivo de investigar as condições de saúde da população idosa residente na zona urbana do município de Florianópolis.

O detalhamento da população, a seleção da amostra e a caracterização do local foram publicados previamente (CONFORTIN et al., 2017). De forma breve, na linha de base do Estudo EpiFloripa Idoso (2009/10) foram entrevistados 1.702 idosos. Para o seguimento do EpiFloripa (2013/14) foi necessário realizar a busca ativa desses participantes, onde foram detectados 217 óbitos, 159 perdas e 129 recusaram participar novamente da pesquisa. Assim, 1.197 pessoas foram entrevistadas novamente e convidadas a participarem da etapa de análise e armazenamento de material biológico, de exames de imagem e de capacidade físico-funcional.

Os exames foram realizados na Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, após agendamento prévio via telefone com os participantes. Dos 1.197 idosos, participaram desta etapa do estudo 604 idosos, 52 foram considerados perdas, 531 recusaram e 10 foram identificados como óbitos.

A variável dependente deste estudo foi a proteína-C reativa, avaliada por meio da dosagem de PCR ultrassensível sérica, classificada como menor que 1 mg/L, 1 a 3 mg/L e acima de 3mg/L (PEARSON et al., 2003), denominada neste estudo como nível inflamatório baixo, nível inflamatório intermediário e nível inflamatório elevado, respectivamente.

A síndrome metabólica foi considerada como a variável de exposição, da qual foi classificada segundo os parâmetros do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)* de 2002 (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002). Foram considerados: circunferência da cintura aumentada para homens e mulheres quando  $\geq 102$  cm e  $\geq 88$  cm respectivamente; glicemia de jejum aumentada se  $> 110$ mg/dL; colesterol HDL baixo em homens se  $< 0,40$ mg/dL e em mulheres quando  $< 0,50$ mg/dL; hipertrigliceridemia quando triglicerídeos  $> 150$ mg/dL e pressão arterial elevada quando  $\geq 130/85$  mmHg, onde a presença de três ou mais componentes caracterizaram a presença de síndrome metabólica.

A investigação da associação entre a exposição e o desfecho foi ajustada para as seguintes variáveis foram: sexo (feminino, masculino), faixa etária (60-69 anos, 70-79 anos e 80 anos ou mais), tabagismo (nunca fumou, ex-fumante e fumante atual), ingestão de bebidas alcoólicas (não consome, moderado, alto), investigada através das três primeiras perguntas do questionário AUDIT (*The Alcohol Use Disorders Identification Test*) (LIMA et al., 2005), atividade física no lazer (insuficientemente ativo [ $< 150$  minutos de atividade física no lazer semanal] e ativo fisicamente [ $\geq 150$  minutos de atividade física no lazer semanal]) verificada por meio da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (CRAIG et al., 2003). A presença de alguma morbidade foi investigada a partir da seguinte pergunta: “Algun médico ou profesional de saúde já disse que o(a) Sr.(a) tem/teve...?” na qual foram consideradas as seguintes opções de agravos (questionário da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios-PNAD) (IBGE, 2003): hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença vascular cerebral (embolia, derrame, isquemia, trombose cerebral).

Para a análise dos dados, foram realizadas análises descritivas, através do cálculo das prevalências e dos respectivos intervalos de confiança (IC95%) para todas as variáveis. Para verificar as associações entre a síndrome metabólica e os níveis de PCR sérica foi realizada análises bruta e ajustada por regressão logística multinomial, estimando-se o *Odds Ratio* (OR) com seus respectivos IC95%. Considerou-se o nível de significância estatística de 5%.

Os resultados foram gerados através do uso do software Stata SE 13.0 (Stata Corp. College Station, EUA). Para a realização das análises foi considerado o efeito do desenho amostral por conglomerados, utilizando o comando *survey-svy*, o qual pondera os pesos amostrais de cada participante.

O projeto EpiFloripa Idoso foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CAE no 16731313.0.0000.0121) em todas as suas etapas. Todos os entrevistados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os autores declaram não ter conflito de interesses.

### **Resultados e Discussões**

Dos 604 idosos que compareceram para realizar os exames clínicos (taxa de resposta de 50,38%), 554 apresentaram a PCR quantificada, sendo que a amostra analítica foi composta por 546 indivíduos com dados completos para a análise de associação. Dentre esses idosos, a maioria era do sexo feminino (63,4%), com idade de 60 a 69 anos (42,3%), com escolaridade de 1 a 4 anos de estudo (33,8%), que não fazem uso de bebidas alcóolicas (56,1%), não fumantes (58,7%), insuficientemente ativos no lazer (70,1%). Com relação as morbidades, 24,0%, 33,8% e 8,2% dos idosos apresentaram diabetes, doença cardiovascular e doença cerebrovascular, respectivamente. Além disso, indivíduos com nível inflamatório intermediário de PCR (39,1%) e que possuíam síndrome metabólica (54,9%) prevaleceram na amostra.

Na análise bruta, os idosos com síndrome metabólica apresentaram maior chance de ter níveis inflamatórios intermediário (OR: 2,49; IC95%: 1,29-4,78; p=0,007) e elevado (OR: 2,95; IC95%: 1,45-5,99; p=0,003) de PCR. Na análise ajustada, os idosos com síndrome metabólica apresentaram 2,72 (IC95%: 1,39-5,31; p=0,004) vezes mais chances de ter nível intermediário de inflamação quando comparado aos sem síndrome metabólica. Ainda, os idosos com síndrome metabólica apresentaram 2,75 (IC95%: 1,33-5,68; p=0,007) vezes mais chance de ter nível de inflamação elevada quando comparado aos seus pares.

Os resultados apontam que a presença de síndrome metabólica aumenta a chance de níveis inflamatórios mais elevados. Estudos prévios corroboraram com os dados do presente estudo (FORD, 2003; GOWDAIAH et al., 2016), demonstrando que os níveis plasmáticos de PCR se mostraram mais elevados em indivíduos com síndrome metabólica em relação a indivíduos que não apresentavam síndrome metabólica.

Os caminhos pelos quais a síndrome metabólica pode elevar a PCR-us são muitos, uma vez que seu diagnóstico se baseia na obesidade central, hipertrigliceridemia, baixa lipoproteína de alta densidade (HDL-c), pressão arterial elevada ou glicose plasmática (WILSON et al., 2005). Um dos fatores de risco mais predominantes para a síndrome metabólica é obesidade abdominal (LEMIEUX et al., 2000). Sabe-se que o tecido adiposo é capaz de expressar citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucina-6 (MOHAMED-ALI et al., 1997), que por sua vez, induz a produção de proteínas de fase aguda como a PCR (BANKS et al., 1995), promovendo um estado de inflamação subclínica crônica em pessoas com excesso de tecido adiposo.

Outra possível explicação para a associação entre síndrome metabólica e PCR-us (inflamação) é a resistência insulínica (RI). Falhas na atuação da insulina nos músculos, fígado e tecido adiposo podem levar a elevação do da inflamação crônica de baixo grau. Deve-se levar em consideração que a associação entre resistência insulínica e inflamação, independentemente do agente principiante, tem duas direções. Assim, a inflamação crônica provoca resistência insulínica, exacerbando o processo inflamatório (DANDONA et al., 2007).

A PCR também é associada com o colesterol e triglicérides. Estudo identificou associação positiva entre triglicérides e colesterol total com o quintil de PCR-us. Do contrário, relação negativa foi detectada entre o colesterol HDL-c e o quintil desse marcador inflamatório (MENDALL et al., 1996).

Da mesma forma, a hipertensão é associada com a inflamação, porém se esta é causa ou efeito da hipertensão ainda não é bem estabelecido (DINH et al., 2014). Estudo indica que a

PCR desempenha papel na remodelação vascular após lesão, bem como na remodelação do miocárdio após sobrecarga de pressão arterial (HAGE, 2013).

Além disso, essa associação significativa entre síndrome metabólica com a PCR-us pode ocorrer de forma cumulativa, ou seja, conforme aumenta progressivamente o número de componentes da síndrome metabólica eleva-se as concentrações plasmáticas de PCR-us (MIRHAFEZ et al., 2016). Assim, a PCR-us poderia ser um possível marcador inflamatório para a SM.

Dentre as limitações do estudo devemos considerar possível viés de seguimento, uma vez que participaram dos exames clínicos indivíduos com condições de saúde melhores quando comparados com os idosos que não realizaram. Além disso, deve ser considerado que as análises não foram ajustadas para o uso de medicamentos anti-hipertensivos, antilipídêmicos e antidiabéticos. Devemos considerar ainda, que não foi realizado um pré-questionário investigando possível infecção aguda no momento da coleta de sangue.

Desta forma, os resultados mostraram que idosos que apresentam síndrome metabólica apresentam níveis de PCR-us aumentados.

Doenças pró-inflamatórias crônicas como a síndrome metabólica são cada vez mais prevalentes na população e geram diversos prejuízos à saúde. A produção e presença de níveis elevados de PCR-us, observados em idosos que possuem essa doença, podem estar associados à maior risco cardiovascular.

Além da prevenção, o tratamento adequado dessas doenças, visando o controle de marcadores inflamatórios sanguíneos, mostra-se importante ferramenta na tentativa de reduzir outras complicações cardiovasculares graves.

## Referências

AGUIAR, F. J. B. et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 59, n. 1, 2013. p. 85-92.

BANKS R.E. FORBES, M. A.; STORR, M. et al. The acute phase response in patients receiving subcutaneous IL-6. **Clin Exp Immunol.**, v. 102, p. 217-223, 1995.

CARRIERE, Isabelle et al. Metabolic Syndrome and Disability: Findings from the Prospective Three-City Study. **The Journals of Gerontology: Series A**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.79-86, 5 jul. 2013.

CONFORTIN, S. C., et al. Condições de vida e saúde de idosos: resultados do estudo de coorte EpiFloripa Idoso. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 2, p. 305-317, 2017.

CRAIG, C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 35, n. 8, p. 1381-1395, 2003.

DHAMOON, M. S. et al. C-reactive protein is associated with disability independently of vascular events: the Northern Manhattan Study. **Age and Ageing**, [s.l.], p.77-83, 15 out. 2017.

DANDONA, P. et al. Proinflammatory Effects of Glucose and Anti-Inflammatory Effect of Insulin: Relevance to Cardiovascular Disease. **The American Journal of Cardiology**, [s.l.], v. 99, n. 4, p.15-26, fev. 2007.

DINH, Q. N. et al. Roles of Inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2014, p.1-11, 2014.

FORD, E. S. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Atherosclerosis**, [s.l.], v. 168, n. 2, p.351-358, jun. 2003.

FRANCESCHI, C. et al. Inflamm-aging : An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 908, p. 244-254, 2000.

FRANCESCHI, C.; BONAFÈ M. Centenarians as a model for healthy aging. **Biochemical Society Transactions**, v. 31, n. 2, 2003.

GOTTLIEB, M.G. V.; CRUZ, I. B. M. da; BONDANESE, L. C. Origem da síndrome metabólica: aspectos genético-evolutivos e nutricionais. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 18, n. 1, p.31-38, jan. 2008.

GOWDAIAH, P., et al. High sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. **International Journal of Advances In Medicine**, [s.l.], p.607-610, 2016.

HAGE, F. G. C-reactive protein and Hypertension. **Journal of Human Hypertension**, [s.l.], v. 28, n. 7, p.410-415, 14 nov. 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa nacional por amostra de domicílios : PNAD de 2003: PNAD 1.01 \_** questionário da pesquisa. 2003. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=5935>>. Acesso em: 31 out. 2018.

KAWAMOTO, R., et al. Carotid Atherosclerosis in Normal-Weight Metabolic Syndrome. **Internal Medicine**, [s.l.], v. 46, n. 21, p.1771-1777, 2007.

LEMIEUX, I., et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?. **Circulation**, [s.l.], v. 102, n. 2, p.179-184, 11 jul. 2000.

LIAW, F., et al. Components of Metabolic Syndrome and the Risk of Disability among the Elderly Population. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.1-9, 7 mar. 2016.

LIMA, C. T. et al. Concurrent and construct validity of the AUDIT in an urban Brazilian sample. **Alcohol Alcohol**. v. 40, n. 6, p. 584-589, 2005.

LIU, L., et al. Impact of Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease Mortality in the United States and in Japan. **The American Journal of Cardiology**, [s.l.], v. 113, n. 1, p.84-89, jan. 2014.

MENDALL, M., et al. C Reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. **BMJ**, [s.l.], v. 312, n. 7038, p.1061-1065, 27 abr. 1996.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. C. G.; SILVA, A. L. A. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p.507-519, jun. 2016.

MIRHAFEZ, S. R. et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: evidence-based study with 7284 subjects. **European Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 70, n. 11, p.1298-1304, 27 jul. 2016.

MOHAMED-ALI, V. et al. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, But Not Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , in Vivo1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 82, n. 12, p.4196-4200, dez. 1997.

MONTECINO-RODRIGUEZ, E.; BERENT-MAOZ, B.; DORSHKIND, K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. **Journal of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 123, n. 3, p.958-965, 1 mar. 2013.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (United States of America). **Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)**. United States of America: NIH Publication, 2002. 284 p. (02-5215).

PARRINELLO, C. M., et al. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality. **American Heart Journal**, [s.l.], v. 170, n. 2, p.380-389, ago. 2015.

PEARSON, T. A., et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

WILSON, P. W. et al. Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. **Circulation**, [s.l.], v. 112, n. 20, p.3066-3072, 15 nov. 2005.