

## Determinantes do Valor da Proteína C-reativa em Indivíduos de Nível Sócio-Econômico Muito Baixo

*Determinants of C-Reactive Protein in Individuals with Very Low Socioeconomic Status*

Luis C. L. Correia, Rafaela Penalva, Helena Correia, Ana M. Ladeia, Marta Menezes, Isaac Suzart, Agnaluce Moreira, José Carlos Lima, Bernardo Galvão, Armênio C. Guimarães

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Inflamação sistêmica exacerbada tem sido descrita em indivíduos de baixo nível sócio-econômico, porém estudos sobre determinantes dos valores de proteína C-reativa foram realizados apenas em países desenvolvidos.

**Objetivo:** Identificar preditores de PCR em indivíduos de baixo nível SE em um país em desenvolvimento e avaliar se a PCR está relacionada ao nível SE nesse cenário.

**Métodos:** Oitenta e oito indivíduos de nível SE muito baixo foram recrutados de uma comunidade pobre, semi-rural no Brasil; 32 indivíduos de nível SE alto foram utilizados como amostra de comparação. A PCR de alta sensibilidade foi medida por nefelometria.

**Resultados:** Entre os indivíduos de baixo nível SE, os preditores independentes de PCR foram índice de massa corporal  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  ( $P < 0,001$ ), hábito de fumar ( $P = 0,005$ ) e condições infecciosas agudas ( $P = 0,049$ ). O grupo com baixo nível SE (mediana = 2,02 mg/l; variação interquartil: 0,92 - 4,95 mg/dl) apresentou níveis mais altos de PCR quando comparado com o grupo de alto nível SE (1,16 mg/l, variação interquartil: 0,55 - 2,50 mg/dl,  $P = 0,03$ ). O índice de massa corporal foi mais alto ( $27 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$  vs  $25,5 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ ;  $P = 0,07$ ) e a prevalência de infecção aguda foi maior (32% vs 3%,  $P = 0,002$ ) no grupo com baixo nível SE. Após exclusão de indivíduos com sobrepeso ou condições infecciosas, os valores de PCR foram similares entre os grupos com baixo e alto nível SE (0,93 mg/l vs 1,08 mg/l,  $P = 0,28$ ).

**Conclusão:** Adiposidade, condições infecciosas e fumo são preditores de PCR em indivíduos com nível SE muito baixo. Os primeiros dois fatores são os determinantes da exacerbação da inflamação em indivíduos de muito baixo nível SE. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 216-223)

**Palavras-chave:** Proteína C, inflamação, classe social, risco, doenças cardiovasculares.

### Abstract

**Background:** Low socioeconomic (SE) status has been associated to inflammation and predictors of C-reactive protein (CRP) have been investigated by studies performed in developed countries. This study aimed to identify predictors of CRP in individuals of very low SE level in a developing country and evaluate whether CRP is related to SE status in this scenario.

**Objective:** Eight-two individuals of very low SE level were recruited from a poor, semi-rural community in Brazil. Thirty-two individuals of high socioeconomic level comprised a comparison sample. High-sensitivity CRP was measured by nephelometry.

**Methods:** Eight-two individuals of very low SE level were recruited from a poor, semi-rural community in Brazil. Thirty-two individuals of high socioeconomic level comprised a comparison sample. High-sensitivity CRP was measured by nephelometry.

**Results:** In the low SE individuals, independent predictors of CRP were body mass index  $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$  ( $P < 0.001$ ), smoking ( $P = 0.005$ ) and acute infection conditions ( $P = 0.049$ ). The low SE group (median = 2.02 mg/l; interquartile range 0.92 - 4.95 mg/dl) had higher CRP levels compared to the high SE group (1.16 mg/l, interquartile range 0.55 - 2.50 mg/dl,  $P = 0.03$ ). Body mass index tended to be higher ( $27 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$  vs  $25.5 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ ;  $P = 0.07$ ) and the prevalence of acute infection greater (32% vs 3%,  $P = 0.002$ ) in the low SE group. After overweight individuals and those with infectious conditions were excluded, the CRP levels were similar between the groups with low and high SE levels (0.93 mg/l vs 1.08 mg/l,  $P = 0.28$ ).

**Conclusion:** Adiposity, infection conditions and smoking are predictors of CRP in individuals with very low SE level. The first two factors determine greater level of inflammation in low SE individuals when compared to the high SE counterparts. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 202-208)

**Key words:** Protein C; inflammation; social class; risk; cardiovascular diseases.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luis Cláudio Lemos Correia •

Av. Princesa Leopoldina 19/402 - Graça - 40150-080 - Salvador, BA - Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 11/12/08; revisado recebido em 28/05/09; aceito em 21/07/09.

## Introdução

Há uma escassez de dados referente a comparação do impacto da doença aterosclerótica entre grupos de diferentes níveis sócioeconômicos (SE)<sup>1-3</sup>. Populações economicamente desprivilegiadas e países em desenvolvimento apresentam maior mortalidade devido a doenças cardiovasculares em comparação com as regiões mais desenvolvidas do globo<sup>4,5</sup>. A falta de controle dos fatores de risco e acesso à tratamento médico são causas plausíveis para esse contraste social. Além disso, as condições ambientais impostas por um baixo nível SE podem aumentar a inflamação subclínica<sup>6</sup>, que é um fator de risco para eventos cardiovasculares<sup>7-9</sup>.

A proteína C-reativa (PCR) é o melhor marcador inflamatório validado em termos de predição de risco cardiovascular<sup>10</sup>. Estudos realizados em países desenvolvidos identificaram preditores de PCR e mostraram que grupos com nível SE mais baixo apresentam maiores níveis de inflamação<sup>11,12</sup>. Entretanto, isso não foi avaliado em países em desenvolvimento, onde as condições sociais da classe mais baixa são ainda piores. Assim, o presente estudo buscou identificar os determinantes da PCR em uma população representativa da camada social mais baixa em um país em desenvolvimento, o Brasil. Além disso, para avaliar se a PCR está relacionada ao nível SE, indivíduos de baixo nível SE foram comparados com um grupo de indivíduos com alto nível SE.

## Métodos

### População Amostral

Os critérios de seleção foram direcionados a uma população de nível SE muito baixo, como frequentemente observado em países em desenvolvimento. Indivíduos foram recrutados em um subúrbio semi-rural de nível SE muito baixo, chamado Monte Gordo, na cidade de Camaçari, estado da Bahia, região nordeste do Brasil. Uma escola de ensino médio localizada na cidade serviu como base para a seleção dos indivíduos. Todos os pais de alunos foram convidados a participar do estudo e 82 que aceitaram o convite foram recrutados. Posteriormente, indivíduos de alto nível SE foram recrutados em uma Faculdade de Medicina privada na capital do estado, Salvador, que fica aproximadamente a 100 km de Camaçari. Todos os pais dos alunos do primeiro ano foram convidados a participar do estudo e 32 indivíduos que aceitaram o convite foram avaliados. Considerando que os indivíduos de 2 diferentes níveis SE foram recrutados de escolas específicas, os grupos podem ser definidos como amostras não-probabilísticas.

### Protocolo do estudo

Os indivíduos foram submetidos à entrevista, exame físico, exame dentário, coleta de sangue e exame de fezes em um único dia. Os dados demográficos coletados foram idade, gênero, raça/etnia, nível SE, nível educacional. Em relação aos fatores de risco para doença cardiovascular, os dados coletados foram histórico de diabetes, hipertensão, tratamento para hipertensão, dislipidemia, tratamento para colesterolemia, hábito de fumar, etilismo, estado menopausal,

uso de terapia de reposição hormonal, histórico familiar de infarto do miocárdio antes dos 55 anos em homens e antes dos 65 anos em mulheres, inatividade física, altura, peso e circunferências da cintura e quadril.

As variáveis ambientais tais como doença periodontal, condições infecciosas e parasitose intestinal foram avaliadas. Todos os participantes classificaram sua etnia como branca, negra ou outras. Para definir o nível SE de cada participante, foi utilizado o questionário adotado pela Sociedade Brasileira de Institutos de Pesquisa, levando-se em consideração informações sobre bens materiais e nível educacional do membro da família responsável pela maior renda. Essa classificação divide o nível SE em cinco classes, de A (o nível mais alto), B, C, D e E (o nível SE mais baixo). A quantidade de exercício físico por semana foi estimada com base no *International Physical Activity Questionnaire*<sup>13</sup>, que leva em conta atividades recreacionais e não-recreacionais. A inatividade física foi definida como < 150 minutos/semana de exercício moderadamente intenso<sup>14</sup>. O hábito de fumar foi definido como atual, passado, ou nunca. A pressão arterial foi medida 3 vezes através de um sistema automático digital (OMRON, Shimogyo-ku, Kyoto, Japão) e a média aritmética foi utilizada como o valor final. A avaliação periodontal foi realizada por dentistas treinados e a doença periodontal foi definida como perda de inserção  $\geq 3$  mm de pelo menos um dente<sup>15</sup>. Indivíduos com sobrepeso foram definidos como aqueles cujo índice de massa corporal (IMC) era  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>. A presença de infecção aguda foi avaliada no mesmo dia da mensuração da PCR e foi definida por pelo menos um dos seguintes fatores: 1) sintomas agudos similares à gripe; 2) faringite aguda; 3) diarreia aguda; 4) sintomas urinários agudos; 5) febre. O exame de fezes foi realizado para a presença de parasitose intestinal pelos métodos de Baermann-Moraes e Hoffman<sup>16</sup>. Amostras de plasma foram coletadas para mensuração de glicose, lipídeos e PCR como medida de inflamação sistêmica. Métodos enzimáticos comerciais foram usados para determinar os níveis de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) e triglicérides (Dimension Clinical Chemistry System, Dade-Behring, Newark, Delaware, EUA)<sup>17</sup>. Lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) foi calculada através da fórmula de Friedewald. PCR de alta sensibilidade (PCR-AS) foi medida através de um método nefelométrico imunoenzimático disponível comercialmente (Dade-Behring, Newark, Delaware, EUA).

### Análise de dados

Dados demográficos, fatores de risco e ambientais foram descritos como frequências relativas para variáveis categóricas e como médias e desvios-padrão para variáveis contínuas. Considerando sua distribuição não-normal, a proteína C-reativa foi descrita como medianas e variações interquartis. A fim de ser tratada como variável paramétrica, a PCR foi submetida à log-transformação e assumiu uma distribuição normal. Primeiramente, as variáveis categóricas foram avaliadas como preditores da PCR na análise univariada através da comparação dos valores de PCR entre grupos definida pela presença ou ausência de cada variável independente. Por exemplo, a PCR foi comparada entre indivíduos de etnia negra versus sem etnia negra e assim por

diante. Para essa análise, o teste *t* de Student foi utilizado para comparar a PCR log-transformada. Variáveis numéricas foram avaliadas como preditores univariados da PCR log-transformada através de regressão linear e coeficiente de correlação de Pearson. Depois, a fim de avaliar os preditores independentes de PCR, variáveis com nível de significância  $\leq 10\%$  na análise univariada foram incluídas na abordagem multivariada através da análise de covariância, tomando-se a PCR log-transformada como a variável dependente. Uma técnica *backward* foi utilizada para estabelecer as variáveis independentemente associadas com a PCR.

Segundo, como forma de avaliar se os preditores independentes da PCR na população de baixo nível SE têm um papel na determinação de um perfil inflamatório diferente nesses indivíduos, uma amostra do nível SE alto foi selecionada e a PCR log-transformada foi comparada entre os dois grupos pelo teste *t* de Student. Então variáveis que se mostraram preditoras da PCR na análise multivariada foram comparadas entre os dois grupos, a fim de se identificar os fatores que intermediam a relação entre o nível SE e inflamação. Finalmente, a diferença na PCR entre os grupos foi ajustada para variáveis intermediárias (preditores de PCR que diferiram entre esses dois grupos) através da análise de covariância. O programa SPSS versão 10.0 (Chicago, Illinois, EUA) foi utilizado na análise estatística e um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na análise multivariada dos preditores de PCR. A fim de fornecer um poder estatístico de 80%, é estabelecido que 20 indivíduos são necessários para cada covariável da análise multivariada<sup>18</sup>. Considerando que 82 indivíduos foram estudados, um máximo de 4 covariáveis no modelo determinam poder estatístico adequado. As covariáveis incluídas no modelo de análise de covariância foram determinadas pela análise univariada, de forma que o tamanho da amostra ideal só foi conhecido posteriormente.

## Resultados

### Características da População de Baixo Nível Socioeconômico

Oitenta e dois indivíduos da comunidade de Monte Gordo foram estudados. Como mostrado na Tabela 1, a população desse estudo consistiu em geral de jovens adultos ( $46 \pm 10$  anos), predominantemente mulheres de etnia negra. O nível de escolaridade foi muito baixo; 44% não haviam completado o ensino fundamental e apenas 5% tinham completado o ensino médio. A renda mensal não ultrapassava um salário mínimo em 71% dos casos. Em relação aos fatores de risco tradicionais, o grupo geralmente apresentava pressão arterial, lípidos plasmáticos e glicose plasmática dentro dos limites normais e havia uma baixa prevalência de diabetes, fumo e etilismo. A hipertensão estava presente em 27% dos indivíduos. O índice de massa corporal (IMC) médio era  $27 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> e 65% dos participantes apresentavam sobrepeso (IMC  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>). A inatividade física foi identificada em 28% dos indivíduos. Em relação à saúde em geral, havia uma prevalência de 35% de doença periodontal (avaliada em 54

indivíduos) e uma prevalência de 32% de condição infecciosa aguda na época da avaliação da PCR. Entre os indivíduos com inflamação aguda, 63% foram identificados como apresentando sintomas similares à gripe e 23% com sintomas urinários. Parasitose intestinal, avaliada em 64 participantes, foi observada em apenas 6% deles. Assim, a população do estudo consistiu em indivíduos de muito baixo nível SE, peso corporal frequentemente acima da variação normal e condições infecciosas comumente observadas. Nenhum indivíduo relatou histórico de infarto do miocárdio ou AVC.

### Determinantes de inflamação na amostra populacional de baixo nível SE

O nível de PCR apresentou uma média de 2,0 mg/l (variação interquartil de 0,92 - 4,95 mg/l). Quando a média da PCR foi comparada entre os grupos, demonstrada pela presença ou ausência de características clínicas ou fatores de risco (Tabela 2), indivíduos com sobrepeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) mostraram níveis mais altos (4,08 mg/l) quando comparados com aqueles que apresentavam peso normal (1,22 mg/l,  $P < 0,001$ ), bem como os fumantes (4,84 mg/l vs 1,86 mg/l,  $P = 0,01$ ) e indivíduos hipertensos (4,59 mg/l vs 1,70 mg/l,  $P = 0,007$ ). Indivíduos com inflamação aguda apresentavam uma tendência à níveis mais altos de PCR (3,60 mg/l vs 1,79 mg/l,  $P = 0,10$ ). Em oposição, o etilismo estava associado com níveis mais baixos de PCR (0,94 mg/l vs 2,35 mg/l,  $P = 0,02$ ). Os níveis de proteína C-reativa não estavam associados com gênero, etnia, nível de escolaridade, renda, atividade física, parasitose ou diabetes. Quando a associação linear foi testada entre as variáveis contínuas e PCR log-transformada, o IMC ( $r = 0,51$ ,  $P < 0,001$ ), circunferência da cintura ( $r = 0,47$ ,  $P < 0,001$ ), idade ( $r = 0,23$ ,  $P = 0,038$ ) e LDL-colesterol ( $r = 0,22$ ,  $P = 0,047$ ) apresentaram uma correlação positiva com a PCR (Tabela 2). As variáveis associadas com a PCR na análise univariada a um nível de confiança  $\leq 10\%$  foram incluídas na análise multivariada como variáveis independentes (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, hipertensão, fumo, inflamação aguda, etilismo e LDL-colesterol). Apesar da circunferência da cintura ter apresentado uma correlação significativa com a PCR, ela não foi incluída no modelo, devido à sua intensa colinearidade com o IMC ( $r = 0,89$ ,  $P < 0,001$ ). Para determinar qual dessas duas variáveis deveria ser incluída no modelo, uma correlação parcial foi realizada com o IMC e a circunferência da cintura, tendo *log*-PCR como a variável dependente. Após o ajuste para circunferência da cintura, o IMC mostrou uma tendência a manter sua associação com a PCR ( $r = 0,21$ ,  $P = 0,07$ ). Por outro lado, a circunferência da cintura perdeu completamente sua associação com a *log*-PCR após o ajuste para o IMC ( $r = 0,05$ ,  $P = 0,67$ ). Assim, o IMC foi escolhido como o marcador de adiposidade no presente estudo.

Na análise multivariada, as variáveis que permaneceram preditores independentes de PCR foram IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $P < 0,001$ ;  $\beta = 0,41$ , IC95% = 0,20 - 0,61), fumo ( $P = 0,005$ ;  $\beta = 0,48$ , IC95% = 0,15 - 0,82) e inflamação aguda ( $P = 0,049$ ;  $\beta = 0,21$ , IC95% = 0,001 - 0,42). Por outro lado, idade, hipertensão, etilismo e LDL-colesterol perderam sua significância estatística (Tabela 3).

**Tabela 1 - Características demográficas e clínicas do grupo com baixo nível socioeconômico**

Variáveis Categóricas	Frequência
Tamanho da amostra	82
Sexo feminino	67 (82%)
Afro-descendentes	69 (84%)
Nível de escolaridade	
Ensino fundamental incompleto	36 (44%)
Ensino fundamental	32 (39%)
Ensino médio	4 (5%)
Renda muito baixa	58 (71%)
IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	53 (65%)
Hipertensão	22 (27%)
Diabete	6 (7%)
Fumante	8 (10%)
Inatividade física	23 (28%)
Álcool $\geq$ 2 dias/semana	8 (10%)
Terapia com estatinas	1 (1%)
Terapia com estrogênio	5 (6%)
Doença periodontal	19/54 (35%)
Inflamação aguda	26 (32%)
Paratose intestinal	4/64 (6%)
Variáveis Numéricas	Média $\pm$ DP
Idade (anos)	46 $\pm$ 10
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 4,9
Circunferência da cintura (cm)	88 $\pm$ 12
PAS (mmHg)	135 $\pm$ 21
PAD (mmHg)	82 $\pm$ 12
Colesterol total (mg/l)	199 $\pm$ 42
HDL-colesterol (mg/l)	50 $\pm$ 14
LDL-colesterol (mg/l)	124 $\pm$ 34
Triglicérides (mg/l)	128 $\pm$ 130
Glicose (mg/dl)	85 $\pm$ 40
Proteína C-reativa (mg/l) - Mediana	2,0

Renda muito baixa: não mais do que 1 salário mínimo por mês (equivalente a US\$227,00 dólares); Inatividade física: < 150 minutos por semana de exercício moderado; Inflamação aguda: possível infecção aguda no dia da coleta de sangue para mensuração da proteína C-reativa; IMC - índice de massa corporal; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica.

### Inflamação nos grupos de baixo e alto nível SE

Como grupo de comparação, 32 indivíduos de alto nível SE foram selecionados de acordo com o protocolo do estudo. Diferente do grupo com baixo nível SE, este grupo oposto tinha apenas 7% dos indivíduos com baixa escolaridade e 97% tinham renda maior do que um salário mínimo. Quando a PCR foi comparada entre as duas amostras, o grupo com baixo nível SE (2,02 mg/l; variação interquartil 0,92 – 4,95 mg/dl)

**Tabela 2 - Associação entre proteína C-reativa e características demográficas/clínicas do grupo com baixo nível socioeconômico**

Característica Clínica	Mediana de Proteína C-reativa (mg/L)		Valor P
	Variável Presente	Variável Ausente	
Sexo feminino	2,27	1,77	0,70
Afro-descendentes	1,87	3,05	0,47
Baixa escolaridade	1,92	2,31	0,77
Renda muito baixa	1,94	4,34	0,33
Hipertensão	4,59	1,79	0,007
Diabete	3,52	1,92	0,16
Fumante	4,84	1,86	0,01
IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	4,08	1,22	< 0,001
Inatividade física	1,65	2,43	0,41
Álcool $\geq$ 2 dias/semana	0,94	2,35	0,02
Terapia com estrogênio	2,35	1,96	0,48
Doença periodontal	2,50	1,73	0,32
Inflamação aguda	3,60	1,79	0,10
Paratose intestinal	2,89	1,82	0,64
Correlação com proteína C-reativa na forma log-transformada			
Característica Clínica	Coeficiente de Pearson (R)		Valor P
Idade (anos)	0,23		0,038
IMC (mg/l)	0,51		< 0,001
Circunferência da cintura (cm)	0,47		< 0,001
PA Sistólica (mmHg)	0,14		0,20
PA Diastólica (mmHg)	0,12		0,35
Colesterol Total (mg/l)	0,17		0,12
HDL-colesterol (mg/l)	0,02		0,85
LDL-colesterol (mg/l)	0,22		0,047
Triglicérides (mg/l)	- 0,01		0,62
Glicose (mg/dl)	< 0,001		1,0

Renda muito baixa - não mais do que 1 salário mínimo por mês (equivalente a US\$227,00 dólares); Inatividade física: < 150 minutos por semana de exercício moderado; Inflamação aguda - infecção aguda no dia da coleta de sangue para mensuração da proteína C-reativa; IMC - Índice de massa corporal; PA - pressão arterial

apresentou níveis mais altos do que o grupo com alto nível SE (1,16 mg/l, variação interquartil 0,55 – 2,50 mg/dl, P = 0,03) – Figura 1, Painel A. O grupo de baixo nível SE era mais jovem, tinha mais indivíduos do sexo feminino e de etnia negra. Em relação aos preditores de PCR determinados pela análise multivariada no grupo com baixo nível SE, o fumo foi similar entre os dois grupos, mas o IMC foi mais alto e inflamação aguda foi mais frequente no grupo com baixo nível SE (Tabela 4). Assim, essas duas variáveis poderiam explicar a diferença na PCR entre os dois grupos. Para testar essa hipótese, um modelo de análise de covariância para prever a log-PCR foi

**Tabela 3 - Análise multivariada da previsão da proteína c-reativa na forma log-transformada C através da análise de covariância nos indivíduos de baixo nível socioeconômico (N = 82)**

Variável Independente	Modelo Inicial	Modelo Final	
	Valor de P	Coefficiente $\beta$ de regressão (IC95%)	Valor de P
Hipertensão	0,22		
Fumante	0,014	0,48 (0,15 - 0,82)	0,005
IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	0,009	0,41 (0,20 - 0,61)	< 0,001
Álcool $\geq$ 2 dias/semana	0,22		
Inflamação aguda	0,056	0,21 (0,001 - 0,42)	0,049
Idade	0,97		
LDL-colesterol	0,52		

O modelo final contém somente preditores significantes de proteína C-reativa na forma log-transformada; IMC - Índice de Massa Corporal.

utilizado, tomando-se o grupo com baixo nível SE, IMC  $\geq$  25 Kg/m<sup>2</sup> e inflamação aguda como covariáveis. Nessa análise, o grupo com baixo nível SE perdeu a significância estatística após ajuste para as outras duas variáveis (P = 0,17). Por essa razão, quando o subgrupo de 34 indivíduos com IMC normal e sem condições infecciosas foi analisado, os níveis de PCR foram similares entre os grupos de baixo (0,93 mg/l) e alto (1,08 mg/l, P = 0,28) nível SE- Figura 1, Painel B.

## Discussão

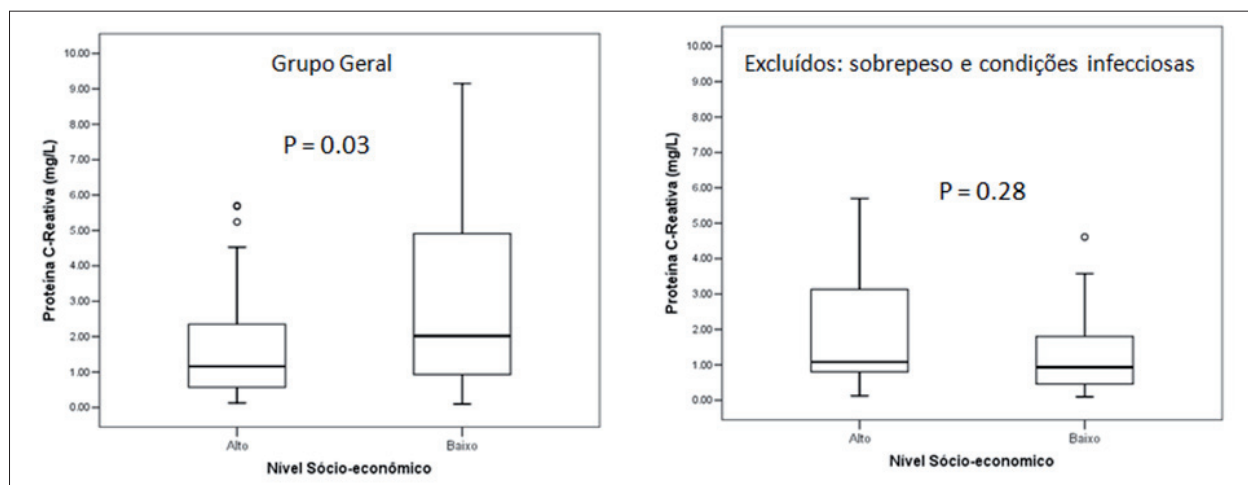
O presente estudo indica que adiposidade, fumo e condições infecciosas agudas são os preditores independentes da PCR em indivíduos de nível SE muito baixo em um país em desenvolvimento, Brasil. Preditores clínicos e sociais da PCR na população em geral tem sido descritos em estudos

**Tabela 4 - Comparação de dados demográficos e preditores independentes da proteína C-reativa entre grupos com nível socioeconômico baixo e alto**

	Baixo Nível SE	Alto Nível SE	Valor de P
Tamanho da amostra	82	32	
Idade (anos)	48 $\pm$ 10	56 $\pm$ 7	0,001
Sexo feminino	82%	57%	0,007
Afro-descendentes	84%	50%	< 0,001
Renda muito baixa	72%	3%	< 0,001
Baixa escolaridade	44%	7%	< 0,001
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 4,9	25,5 $\pm$ 3,2	0,07
Fumantes	9,8%	10%	0,97
Infecção aguda	32%	3%	0,002

SE - Socioeconômico; Renda muito baixa: não mais do que 1 salário mínimo por mês (equivalente a US\$227,00 dólares); Inflamação aguda: infecção aguda no dia da coleta de sangue para mensuração da proteína c-reativa; Doença Periodontal: 55 pacientes avaliados no grupo baixo nível SE e 20 pacientes no grupo alto nível SE. Parasitose intestinal: 60 pacientes avaliados no grupo baixo nível SE e 17 pacientes no grupo alto nível SE.

realizados em países desenvolvidos, tais como os Estados Unidos da América<sup>12,19</sup>, Finlândia<sup>20</sup>, Alemanha<sup>21</sup>, Inglaterra<sup>11</sup>, Itália<sup>22</sup>, e Bélgica<sup>22</sup>. Assim, a novidade do presente trabalho é a investigação dos preditores ambientais da PCR em indivíduos de muito baixo nível SE, em relação aos dados que tem sido apresentado na literatura. Além disso, um grupo de indivíduos com alto nível SE foi comparado ao de baixo nível SE a fim de testar a hipótese de que o nível SE influencia inflamação de baixo grau. Realmente, os níveis de PCR foram mais altos no grupo com baixo nível SE e essa diferença foi estatisticamente explicada pelo IMC mais alto e maior prevalência de infecções agudas na época da avaliação.



**Fig. 1 - Painel A** compara os valores de proteína C-reativa entre indivíduos de baixo nível socioeconômico versus aqueles com nível socioeconômico alto, **Painel B** faz a mesma comparação com os 34 indivíduos com IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> sem condição inflamatória aguda (21 de baixo nível socioeconômico e 13 de alto nível socioeconômico), O limite superior foi estabelecido em 10 mg/l, apesar de alguns valores estarem acima desse limite.

A adiposidade tem sido consistentemente descrita como o determinante isolado mais importante dos níveis de PCR na população em geral, de acordo com evidências experimentais de que os adipócitos secretam interleucina-6<sup>23</sup>, o principal estímulo para a biosíntese de PCR e que o tecido adiposo subcutâneo humano expressa o mRNA da PCR<sup>24</sup>. No presente estudo, o sobrepeso foi o principal preditor independente da PCR em indivíduos de baixo nível SE. Assim, esses dados indicam que a grande importância da adiposidade observada em estudos realizados em países desenvolvidos permanece um fenômeno de magnitude similar nos ambientes de nível SE mais baixo. É interessante notar que o IMC apresentou tendência a ser mais alto no grupo de baixo nível SE e essa variável foi um preditor de PCR nesses indivíduos. A razão para a diferença no IMC entre os níveis SE não foi avaliada pelo estudo, mas pode-se especular que o consumo de gordura e carboidratos altamente energéticos é possivelmente maior no grupo de baixo nível SE, em oposição a uma dieta mais balanceada no grupo de alto nível SE<sup>25</sup>.

Duas medidas de adiposidade foram utilizadas em estudos epidemiológicos: IMC, uma medida da adiposidade total, e a circunferência da cintura (CC), uma medida da adiposidade central. Em nosso estudo, ambas as medidas estavam associadas com a PCR, mas quando o IMC e a circunferência da cintura foram incluídos no mesmo modelo, foi demonstrado que o primeiro era o preditor independente. Dados anteriores mostraram que em mulheres, o IMC é um preditor mais forte do que a CC, enquanto nos homens a CC é o mais importante<sup>22</sup>. Assim, a predominância de mulheres em nossa amostra pode ser a razão para uma associação mais forte do IMC.

Depois da adiposidade, o fumo foi o segundo determinante mais importante da PCR. Isto está de acordo com dados anteriores na literatura, que mostram este fator de risco como preditor da PCR<sup>26,27</sup>. Esse fenômeno pode ser mediado pela aterosclerose subclínica, que é mais prevalente em fumantes. Entretanto, a prevalência do hábito de fumar não variou de acordo com o nível SE, não sendo responsável pela heterogeneidade da PCR entre os dois grupos SE.

A infecção aguda foi outro preditor do nível de PCR na análise multivariada e esse achado está intimamente relacionado ao nível SE, por que os fatores ambientais associados à baixa condição SE leva à uma maior vulnerabilidade à infecções comuns. Na verdade, a infecção aguda à época da avaliação laboratorial era dez vezes mais prevalente no grupo de baixo nível SE, comparado ao grupo de alto nível SE. Este pode ser um achado limitado às condições SE muito baixas, por que quando o estudo MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) comparou diferentes níveis SE nos EUA, não houve diferença em relação à infecção recente<sup>12</sup>. De fato, nossa população apresentava um nível SE muito pior quando comparada à do estudo MESA: 71% tinham uma renda  $\leq$  227 dólares americanos, comparados com uma média de 3,125 dólares na população do estudo MESA. Enquanto em nossa amostra apenas 5% completaram o ensino médio (nove anos de educação escolar), no estudo MESA a mediana era de 14 anos de educação escolar. Assim, somente em condições de extrema pobreza encontradas no terceiro mundo, a infecção aguda demonstra ser um dos fatores responsáveis

pela associação inversa entre o nível SE e a inflamação de baixo grau. De acordo com as diretrizes clínicas, indivíduos com infecção aguda não deveriam ter o risco cardiovascular avaliado pela PCR. Entretanto, o objetivo do presente estudo não foi avaliar o risco cardiovascular. O objetivo foi avaliar o estado inflamatório real desses dois tipos populacionais. Assim, esse critério de exclusão não foi aplicado.

Fatores de risco tais como hipertensão, envelhecimento e LDL-colesterol apresentam uma associação significativa com níveis elevados de PCR na análise univariada, mas não no modelo multivariado, sugerindo que fatores de risco tradicionais associam-se indiretamente com a PCR, através de uma relação primária com a adiposidade, como demonstrado anteriormente<sup>19</sup>. Além disso, essa é a primeira análise a avaliar o efeito da doença periodontal e da parasitose em um estudo que leva em consideração o nível SE. Surpreendentemente, esses fatores inflamatórios não estavam relacionados à PCR, mas não podemos excluir a possibilidade de um erro tipo II como justificativa para essa falta de associação. Essa questão precisa ser esclarecida em estudos futuros.

As limitações do presente estudo devem ser reconhecidas. Primeiramente, em relação à seleção da amostra: os grupos de nível SE eram amostras não-probabilísticas, o que limita a generalizabilidade dos presentes dados. Para evitar um viés de seleção adicional, todos os pais foram convidados e todos os que responderam positivamente foram incluídos no estudo. Assim, não houve influência dos investigadores na seleção dos pacientes. Além disso, nossa amostra apresentava uma grande predominância de mulheres e a validade externa de nossas conclusões a indivíduos do sexo masculino é limitada. Finalmente, as amostras dos níveis SE alto e baixo não foram similares em relação à idade, gênero e etnia. Essa heterogeneidade foi causada pelo fato de que as amostras foram obtidas de dois ambientes diferentes. Entretanto, já que essas variáveis não apresentaram uma associação com os níveis de PCR, elas não funcionaram como confundidores na comparação da inflamação entre os dois grupos SE. O tamanho da amostra é outra questão importante que precisa ser discutida. Para computar sete covariáveis na análise multivariada, seriam necessários 140 indivíduos para obter-se um poder estatístico ideal. Portanto, o tamanho real da amostra pode não ter identificado preditores independentes adicionais de inflamação devido ao poder estatístico insuficiente.

Segundo, há evidências consistentes de que a PCR é influenciada pelas condições psicológicas, tais como falta de confiança cética, ou falta de consideração<sup>28-30</sup>. Esses fatores psicológicos, quando associados com o nível SE, podem estar causalmente relacionados à doença cardiovascular. Assim, o fato de que esse estudo não avaliou as condições psicológicas deveria ser visto como uma limitação a ser resolvida em estudos futuros. Terceiro, devido à natureza transversal do estudo, não é possível garantir que a relação entre a PCR e seus preditores seja de natureza causal. Entretanto, vários critérios científicos de causalidade (tais como consistência com dados anteriores da literatura, relação dose-resposta em relação ao IMC, poder estatístico, falta de explicação alternativa e plausibilidade biológica) sugerem que a adiposidade, o fumo e a infecção causam o aumento da PCR e não o contrário.

A relevância clínica dos presentes dados baseiam-se

em algumas observações: primeiro, a carga da doença cardiovascular é maior em países em desenvolvimento<sup>4,5</sup>, justificando os esforços contínuos para obter-se o conhecimento desse fenômeno epidemiológico; segundo, a inflamação foi estabelecida como um fator de risco na doença cardiovascular em estudos longitudinais, indicando uma associação independente com eventos cardiovasculares<sup>8</sup> e por testes randomizados mostrando que a redução da inflamação está relacionada ao benefício clínico<sup>9</sup>; terceiro, ao sugerir mecanismos alternativos de aumento de inflamação em sociedades com baixo nível SE, o presente estudo indica um caminho potencial para a prevenção de doença cardiovascular. Em relação à essa última observação, reconhecemos que esse estudo deve ser considerado como gerador de hipótese. Ainda precisa ser demonstrado que uma diminuição na atividade inflamatória e risco cardiovascular serão resultantes da melhora nas condições SE de populações pobres.

Dessa forma, o presente estudo sugere que adiposidade, fumo e infecções comuns estão associados com a carga inflamatória de sociedades pobres. Estudos adicionais deverão

se concentrar na impacto antiinflamatório do controle de fatores de risco tradicionais e na melhora das condições de vida de comunidades pobres.

### Agradecimentos

Agradecemos à Professora Inês Lessa pelas sugestões relacionadas às questões metodológicas.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por FAPESB.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Lutsey PL, Diez Roux AV, Jacobs DR Jr, Burke GL, Harman J, Shea S, et al. Associations of acculturation and socioeconomic status with subclinical cardiovascular disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Public Health*. 2008; 98 (11): 1963-70.
2. Tillin T, Chaturvedi N, Forouhi NG, Smith GD, McKeigue PM. Cardiovascular disease mortality in relation to childhood and adulthood socioeconomic markers in British South Asian men. *Heart*. 2008; 94: 476-81.
3. de Godoy MF, de Lucena JM, Miquelin AR, Paiva FF, Oliveira DL, Augustin JL Jr, et al. Chiaravalloti NF. Cardiovascular mortality and its relation to socioeconomic levels among inhabitants of Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo state, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88: 200-6.
4. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001; 104: 2855-64.
5. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001; 104: 2746-53.
6. Schulz AJ, House JS, Israel BA, Mentz G, Dvorchak JT, Miranda PY, et al. Relational pathways between socioeconomic position and cardiovascular risk in a multiethnic urban sample: complexities and their implications for improving health in economically disadvantaged populations. *J Epidemiol Community Health*. 2008; 62: 638-46.
7. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-43.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-43.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009; 373: 1175-82.
10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, 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*. 2003; 107 (3): 499-511.
11. Hemingway H, Shipley M, Mullen MJ, Kumari M, Brunner E, Taylor M, et al. Social and psychosocial influences on inflammatory markers and vascular function in civil servants (the Whitehall II study). *Am J Cardiol*. 2003; 92: 984-7.
12. Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, Cushman M, Ni H, Seeman T. Socioeconomic position, race/ethnicity, and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2007; 116: 2383-90.
13. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35: 1381-95.
14. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 116: 1081-93.
15. 1999 International International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Papers. Oak Brook, Illinois, October 30-November 2, 1999. *Ann Periodontol*. 1999; 4 (1): 1,1-112.
16. Nolla AC, Cantos GA. Relationship between intestinal parasites in food handlers and epidemiological factors in the city of Florianopolis, Santa Catarina, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005; 21: 641-5.
17. Flegg H. An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. *Ann Clin Biochem*. 1973; 10: 79-84.
18. Vanvoorhis CW, Morgan BL. Statistical rules of thumb: what we don't want to forget about sample sizes. *Psi Chi Journal*. 2001; 6: 139-41.
19. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 464-9.
20. Kivimaki M, Lawlor DA, Juonala M, Davey Smith G, Elovainio M, Keltikangas-Jarvinen L, et al. Lifecourse socioeconomic position, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2197-202.
21. Rathmann W, Haastert B, Giani G, Koenig W, Imhof A, Herder C, et al. Is inflammation a causal chain between low socioeconomic status and type 2 diabetes? Results from the KORA Survey 2000. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21: 55-60.

22. Arcari A, Zito F, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Dirckx C, Arnout J, et al. C reactive protein and its determinants in healthy men and women from European regions at different risk of coronary disease: the IMMIDIET Project. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 436-43.
23. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148: 209-14.
24. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003; 107: 671-4.
25. Batty GD, Leon DA. Socio-economic position and coronary heart disease risk factors in children and young people: evidence from UK epidemiological studies. *Eur J Public Health*. 2002; 12: 263-72.
26. Dietrich T, Garcia RI, de Pablo P, Schulze PC, Hoffmann K. The effects of cigarette smoking on C-reactive protein concentrations in men and women and its modification by exogenous oral hormones in women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14: 694-700.
27. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, 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*. 1997; 17: 2167-76.
28. Taylor SE, Lehman BJ, Kiefe CI, Seeman TE. Relationship of early life stress and psychological functioning to adult C-reactive protein in the coronary artery risk development in young adults study. *Biol Psychiatry*. 2006; 60 (8): 819-24.
29. Suarez EC. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosom Med*. 2004; 66: 684-91.
30. Dugue B, Leppanen EA, Teppo AM, Fyhrquist F, Grasbeck R. Effects of psychological stress on plasma interleukins-1 beta and 6, C-reactive protein, tumour necrosis factor alpha, anti-diuretic hormone and serum cortisol. *Scand J Clin Lab Invest*. 1993; 53: 555-61.