

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



Dissertação de Mestrado

**Associação entre eventos estressores e biomarcadores de inflamação em
jovens adultos pertencentes à Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, RS**

Hellena Storch Vieira

Pelotas, 2025

Hellena Storch Vieira

Associação entre eventos estressores e biomarcadores de inflamação em jovens adultos pertencentes à Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, RS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Epidemiologia

Orientadora: Prof^a Dra. Helen Gonçalves
Coorientadora: Prof^a Dra. Bruna Gonçalves C. da Silva

Pelotas, RS
Fevereiro, 2025

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação da Publicação

V657a Vieira, Hellen Storch

Associação entre eventos estressores e biomarcadores de inflamação em jovens adultos pertencentes à Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, RS [recurso eletrônico] / Hellen Storch Vieira ; Helen Gonçalves, orientadora ; Bruna Gonçalves C. da Silva, coorientadora. — Pelotas, 2025.

128 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2025.

1. Epidemiologia. 2. Evento estressor. 3. Inflamação. 4. Interleucina 6. 5. Proteína C reativa. I. Gonçalves, Helen, orient. II. Silva, Bruna Gonçalves C. da, coorient. III. Título.

CDD 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

Banca examinadora:

Orientadora: Profa. Dra. Helen Gonçalves

Universidade Federal de Pelotas – Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Coorientadora: Profa. Dra. Bruna Gonçalves

Universidade Federal de Pelotas – Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Examinador Interno: Prof. Dr. Bernardo Horta

Universidade Federal de Pelotas – Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Examinador Externo: Dra. Gabriele Cordenonzi Ghisleni

Universidade Católica de Pelotas – Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento

Dedico este trabalho a todos que, frente à
adversidade indiferente e proposital do mundo,
insistem em organizar a revolta, fazendo da
adaptação uma resistência.

Agradecimentos

O desejo de transformar o mundo e o desejo por saber daquilo que não se sabe são duas características profundamente humanas que me trouxeram até este lugar. Mesmo que antes de mim muitos por aqui passaram, tantos outros não o fizeram. Seja por motivações internas ou externas. Acontece que eu só pude chegar até aqui em razão de uma coletividade que me manteve firme, tanto nesses dois anos quanto ao longo de toda a minha vida.

Antes de tudo, eu calhei de nascer em um lar que me proporcionou os meios de perseguir meus objetivos. Depois disso, encontrei indivíduos e coletivos que fortaleceram minhas bases, dando-me estrutura para seguir. E, de uma maneira geral, no meio de todo esse processo de viver, me percebi em uma sociedade para a qual me nego a fechar os olhos, recusando-me a colocar meus interesses acima do coletivo, reconhecendo que minha existência é intrinsecamente ligada a dos outros. Por tudo isso, preciso agradecer.

Primeiramente à minha mãe Marta e à minha família materna, quase que inteiramente composta por mulheres, mulheres essas que constroem um ninho de força, cuidado e coragem. Obrigada mãe, por ser o colo que acalma e a voz ativa que me coloca em movimento. Essa voz dá ordem à minha revolta.

Ao meu pai Paulo, que foi meu maior exemplo de erudição e que me fez desejar conhecer os enigmas do mundo. Eu agradeço por seres a figura cujo confronto me tornou autêntica e que me lembra das minhas próprias contradições.

À minha irmã Isadora, por dividir uma vida inteira comigo e me ensinar, desde muito cedo, que eu não sou o centro do mundo. Compartilhar os melhores e os piores momentos, os saberes, as angústias e a alegria foi/é o melhor exemplo de cumplicidade que poderia ter. Obrigada Dedo, por ser meu lar até hoje.

À minha amiga Jenifer, por ser meu bom espelho, exemplo político, acadêmico e de sensibilidade, por me apontar mesmo aquilo que finjo não ver e por comungar as lutas, as dores e as alegrias. Obrigada Je, por ser a irmã que ganhei.

Aos amigos, aqueles que foram e aqueles que ainda são, aqueles de dentro e de fora da universidade, por permitirem as trocas de subjetividades, os aprendizados, os conflitos e acima de tudo, por me levarem para o bar toda a semana em troca de não enlouquecer. O meio acadêmico é solitário e hostil, ter vocês significou não estar sozinha.

À CAPES, à Universidade Federal de Pelotas e ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, pelo cumprimento do meu direito a permanência, através do benefício de bolsa estudantil. Em uma sociedade como a nossa, formação acadêmica custa exaustão de recursos financeiros, de materiais e de saúde; não é por menos que muitos desistem desse caminho e a ciência perde mentes brilhantes. Espero um dia ver a plenitude do trabalho de produção científica dignamente remunerado e com garantia de direitos, possibilitando que esse meio seja menos elitizado e mais humano.

À minha orientadora Helen Gonçalves, que aceitou a difícil tarefa de dar sentido às ideias de uma jovem com a confiança maior que o juízo e de ensinar a essa mesma encontrar os trilhos da produção acadêmica. À minha coorientadora Bruna Gonçalves que não mediu esforços para a qualidade e conclusão deste trabalho e que representa, na minha visão, a sensibilidade dos professores que ainda se lembram como é ser aluno. Nesse sentido, agradeço também a todos os professores e servidores do programa que genuinamente desejam e ensinam uma formação completa e não violenta.

Por fim, aos companheiros do Movimento Esquerda Socialista e do Coletivo Juntos! pela formação militante, por compartilhar da revolta revolucionária e me mostrar que coragem é um sentimento coletivo. É dentro dessa coletividade que encontro sentido em construir um futuro para mim e para o mundo.

*“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim:
esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e
depois desinquieta. O que ela quer da gente é
coragem.”*

Guimarães Rosa

RESUMO

VIEIRA, Hellena Storch. **Associação entre eventos estressores e biomarcadores de inflamação em jovens adultos pertencentes à Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, RS.** 2025. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas.

Introdução: Eventos estressores (EE) são demandas ambientais de caráter subjetivo, podendo ser negativos, como eventos traumáticos ou conflitos. A exposição a EE na infância está associada, na vida adulta, a doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes e transtornos de humor. Uma das respostas metabólicas documentadas frente a um estressor é a desregulação do sistema inflamatório. Tem-se avaliado se os níveis de biomarcadores inflamatórios circulantes, como Proteína C Reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6), relacionam-se a esses eventos e ao desenvolvimento de (co)morbidades. Dentre as lacunas importantes nessa área, destaca-se o período de latência entre a exposição e o aumento dos níveis desses biomarcadores. **Objetivo:** Investigar a associação entre exposição a EE e níveis de PR e IL-6 aos 18 e 22 anos de idade. **Métodos:** Foram incluídos todos os participantes da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas, RS, com dados completos de exposição e desfechos (N=2.871 aos 18 anos e N=2.444 aos 22 anos). A exposição foi avaliada como variável categórica de número de eventos (nenhum; 1 EE; 2 EE ou mais) e em seis grupos de EE aos 18 anos e oito aos 22 anos. Aos 18 anos os grupos incluíram: problemas financeiros, abuso físico, disfunção do lar, morte, mudança indesejada de casa/bairro e problemas nas relações. Aos 22 anos, adicionaram-se abuso sexual e discriminação. Foram aplicados modelos de regressão linear brutos e ajustados para covariáveis (sexo, raça/cor, renda familiar, história de exposição a EE e saúde mental, índice de massa corporal, tabagismo e uso de álcool), analisando associações transversais e longitudinais, e realizando teste de interação para avaliar efeitos modificadores do sexo. **Resultados:** Após ajustes e na análise transversal: aos 18 anos, não foram observadas associações significativas; aos 22 anos a exposição a ≥ 2 EE no último ano associou-se a menores níveis de PCR. Na análise longitudinal, problemas financeiros aos 18 anos associaram-se significativamente com maiores níveis de PCR aos 22 anos após ajuste. Na análise estratificada por sexo: entre os homens, aqueles expostos a um EE aos 22 anos apresentaram menores níveis de PCR e expostos a abuso físico aos 22 anos apresentaram maiores níveis de ambos os biomarcadores. Entre as mulheres, mudança indesejada aos 18 anos foi associada com maiores níveis de IL-6 na mesma idade; aos 22 anos, ser exposta a problemas nas relações associou-se com menores níveis de PCR; e ter problemas financeiros aos 18 anos com maiores níveis de IL-6 aos 22 anos. Os resultados indicam que o impacto de EE na inflamação variam conforme o tipo de evento, a fase da vida e o sexo, possivelmente devido a diferenças em mecanismos psicobiológicos. **Conclusão:** Estudos futuros podem investigar os mecanismos biológicos que conectam EE a biomarcadores inflamatórios; incluir medições longitudinais para identificar padrões de latência não detectados; e incorporar marcadores adicionais (ex.: cortisol) e variáveis contextuais (como apoio social) para compreender interações complexas entre EE e saúde ao longo do tempo.

Palavras-chave: Evento estressor; Estresse; Inflamação; Proteína-C reativa; Interleucina-6; Adolescência; Jovem-adulto.

ABSTRACT

VIEIRA, Hellena Storch. **Associations between stressful life events and inflammation biomarkers among young adults from the Pelotas Birth Cohort of 1993, RS-Brazil.** 2025. Dissertation (Masters Degree) – Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas.

Introduction: Stressful events (SEs) are environmental demands of a subjective nature with potential negative effects, such as traumatic events or conflicts. Childhood exposure to SEs is associated with cardiovascular diseases, obesity, diabetes, and mood disorders in adulthood. A documented metabolic response to stressors is the dysregulation of the inflammatory system. Studies have investigated whether circulating inflammatory biomarkers, such as C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6), are related to these events and the development of comorbidities. Among the significant gaps in this field, the latency period between exposure and increased biomarker levels remains a critical unresolved issue. **Objective:** To investigate the association between exposure to stressful events (SEs) and levels of CRP (C-reactive protein) and IL-6 (interleukin-6) at 18 and 22 years of age, this study analyzed data from the 1993 Pelotas Birth Cohort (Rio Grande do Sul, Brazil), including participants with complete exposure and outcome data (N=2,871 at 18 years; N=2,444 at 22 years). **Methods:** Exposure to SEs was categorized as a numeric variable (count) and into six groups at 18 years (financial problems, physical abuse, household dysfunction, death, unwanted home/neighborhood relocation, and interpersonal conflicts) and eight groups at 22 years (adding sexual abuse and discrimination). Crude and adjusted linear regression models were applied, adjusting for covariates (sex, race/skin color, household income, SE exposure history, mental health, body mass index, smoking, and alcohol use), analyzing cross-sectional and longitudinal associations, and testing sex-specific interactions. **Results:** After adjustments, cross-sectional analysis at 18 years showed no significant associations, while at 22 years, exposure to ≥ 2 SEs in the past year was associated with lower CRP levels. Longitudinal analysis linked financial problems at 18 years to higher CRP levels at 22 years. Sex-stratified analysis revealed that men exposed to 1 SE at 22 years had lower CRP levels, whereas physical abuse at 22 years correlated with higher CRP and IL-6 levels. Among women, unwanted relocation at 18 years was associated with higher IL-6 levels, interpersonal conflicts at 22 years with lower CRP levels, and financial problems at 18 years with higher IL-6 levels at 22 years. **Conclusion:** These findings suggest that SEs' impact on inflammation varies by life stage and sex, likely due to psychobiological mechanisms. Future studies should explore biological pathways linking SEs to inflammation, incorporate longitudinal designs to capture latency patterns, and integrate markers (e.g., cortisol) and contextual variables (e.g., social support) to clarify SEs' long-term health effects.

Key words: Stressful Events; Stressful Life Events; Stress; Inflammation; C-Reactive Protein; Interleukin-6; Adolescence; Young Adult.

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma da revisão de literatura	22
Figura 2 - Modelo teórico adotado no projeto	37
Figura 3 - Descrição dos acompanhamentos da Coorte de nascidos em 1993 na cidade de Pelotas	43
Figura 4 - Esquema das variáveis utilizadas no estudo, seu acompanhamento de coleta e modelos em que são incluídas.....	Erro! Indicador não definido.
Quadro 1 - Descrição das características e principais resultados dos artigos originais incluídos na revisão.....	28
Quadro 2 - Descrição de variáveis de exposição a eventos estressores	47
Quadro 3 - Coleta de variáveis modificadoras de efeito	50
Quadro 4 - Coleta de variáveis de confusão.....	51
Quadro 5 - Planejamento do cronograma de atividades	58
Quadro suplementar 1 - Descrição das características e principais resultados dos artigos de revisão sistemática incluídos na revisão.....	64
Quadro suplementar 2 - Descrição das perguntas que compõem os grupos de tipos de eventos estressores	114
Quadro suplementar 3 - Valores dos critérios de qualidade de ajuste dos modelos brutos de exposição ao número de eventos estressores em 3 e 5 categorias.....	116
Quadro suplementar 4 - Descrição das variáveis utilizadas como possíveis confundidoras nos ajustes dos modelos de regressão.....	117

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Comparação entre amostras dos 18 e 22 anos e amostra original, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993	95
Tabela 2 - Cor da pele, características comportamentais e prevalência de eventos estressores aos 18 e 22 anos, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993	96
Tabela 3 - Associações transversais entre eventos estressores e níveis séricos de PCR e IL-6 aos 18 e 22 anos, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993	Erro! Indicador não definido.
Tabela 4 - Associações longitudinais entre eventos estressores aos 18 anos e níveis séricos de PCR e IL-6 aos 22 anos, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993	Erro! Indicador não definido.
Tabela 5 - Interações com sexo aos 18 e 22 anos, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993	Erro! Indicador não definido.
Tabela 6 - Análises de associação estratificadas por sexo, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993	Erro! Indicador não definido.
 Tabela suplementar 1 - Testes de interação dos possíveis modificadores de efeito previstos em projeto aos 18 anos	120
Tabela suplementar 2 - Regressões estratificadas por sexo aos 18 anos	120
Tabela suplementar 3 - Regressões estratificadas por IMC aos 18 anos	121
Tabela suplementar 4 - Regressões estratificadas por tabagismo aos 18 anos ..	121
Tabela suplementar 5 - Regressões estratificadas por abuso de álcool aos 18 anos	121
Tabela suplementar 6 - Testes de interação dos possíveis modificadores de efeito previstos em projeto aos 22 anos	122
Tabela suplementar 7 - Regressões estratificadas por sexo aos 22 anos	122
Tabela suplementar 8 - Regressões estratificadas por IMC aos 22 anos	123
Tabela suplementar 9 - Regressões estratificadas por tabagismo aos 22 anos ..	123
Tabela suplementar 10 - Regressões estratificadas por abuso de álcool aos 22 anos	123

Sumário do volume final

APRESENTAÇÃO.....	6
Seção 1 - PROJETO DE PESQUISA	13
Seção 2 - RELATÓRIO DE TRABALHO DE CAMPO	67
Seção 3 - ALTERAÇÕES DO PROJETO	74
Seção 4 - ARTIGO ORIGINAL.....	78
Seção 5 - NOTA À IMPRENSA	103
APÊNDICES.....	107

APRESENTAÇÃO

Este volume é o resultado da produção acadêmica, desenvolvida ao longo de 24 meses, junto ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas. Além de ser um requisito parcial para obtenção de título de Mestre, é um construto textual, finalizado, do acúmulo de saberes adquiridos na área.

Foi imprescindível para a sua construção a orientação da professora Dra. Helen Gonçalves, a coorientação da professora Dra. Bruna Gonçalves e demais professores que prestaram auxílio metodológico.

O volume está composto em quatro partes: (1) projeto de pesquisa, (2) alterações no projeto, (3) relatório de campo, (4) artigo original e (5) nota à imprensa.

Seção 1 - PROJETO DE PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



Associação entre eventos estressores e biomarcadores de inflamação em jovens adultos pertencentes à Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, RS

PROJETO DE PESQUISA

Hellena Storch Vieira

Pelotas, 2023

Hellena Storch Vieira

Associação entre eventos estressores e biomarcadores de inflamação em jovens adultos pertencentes à Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, RS

Projeto de pesquisa elaborado como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre e apresentado ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas.

Orientadora: Prof^a Dra. Helen Gonçalves
Coorientadora: Prof^a Dra. Bruna Gonçalves C. da Silva

Pelotas, RS
Novembro, 2023

SUMÁRIO DO PROJETO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1. Busca sistemática de literatura	20
2.2. Resultados da revisão de literatura	23
2.2.1. Associação eventos estressores e PCR	25
2.2.2. Associação de eventos estressores com PCR e IL-6	26
2.2.3. Limitações dos estudos incluídos na revisão de literatura	31
2.2.4. Artigos de revisão sistemática incluídos na revisão	32
2.3. Considerações finais	33
3. MARCO TEÓRICO	35
4. JUSTIFICATIVA	38
5. OBJETIVOS	40
5.1. Objetivo Geral	40
5.2. Objetivos específicos	40
6. HIPÓTESES	41
7. MÉTODOS	42
7.1. Delineamento e justificativa para sua escolha	42
7.2. População-alvo	43
7.3. População em estudo	43
7.3.1. Critérios de elegibilidade	44
7.4. Logística de trabalho de campo	44
7.5. Controle de qualidade	45
7.6. Definição operacional das variáveis	45
7.6.1 Variável de desfecho	45
7.6.2 Variáveis de exposição	46
7.6.3. Variáveis de modificação de efeito e fatores de confusão	49
7.7. Processamento e análise de dados	51
8. DIVULGAÇÃO DOS DADOS	53
9. ASPECTOS ÉTICOS	54
10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	55
11. FINANCIAMENTO	57
12. CRONOGRAMA	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE	64

1. INTRODUÇÃO

O estresse é um fenômeno complexo que tem sido estudado por diversas áreas do conhecimento, incluindo a epidemiologia (COHEN; GIANAROS; MANUCK, 2016). O estresse é uma resposta fisiológica e psicológica a situações que são percebidas como ameaçadoras ou desafiadoras (TROISI, 2020). Pode ser causado por uma variedade de fatores, incluindo eventos negativos, como perdas, traumas ou conflitos, ou eventos positivos, como mudanças importantes e desejadas na vida (MCEWEN, 2006). Diferentes abordagens teóricas são encontradas na literatura, apontando seus efeitos imediatos e ao longo do tempo (COHEN; GIANAROS; MANUCK, 2016).

Estudos têm analisado a relação entre vivenciar eventos estressores e a saúde mental e a ocorrência de doenças, como as cardiovasculares (DANESE et al., 2009; SLOPEN; KOENEN; KUBZANSKY, 2012). Um evento estressor é uma situação decorrente de uma mudança no ambiente, de caráter indesejado ou ameaçador, que exigirá do indivíduo uma resposta, readaptação (COHEN; MURPHY; PRATHER, 2019). Independentemente de ser o evento físico e/ou psíquico, haverá um desequilíbrio homeostático, para o qual o organismo responderá com uma série de processos neurológicos e hormonais, alguns com efeitos de curto ou longo prazo podem estar relacionados com desfechos negativos em saúde a depender da readaptação executada (ADLER; OSTROVE, 1999; CARMELI *et al.*, 2020).

São exemplos de eventos estressores: morte de um dos cuidadores, separação dos pais, práticas de violência dentro do lar, bairro ou escola, pobreza, abusos (físico e psicológico) e maus-tratos, negligência, relações de amizade desfeitas, ter que se mudar de casa contra a sua vontade e viver com dificuldades financeiras (pobreza). Todas essas experiências possuem um forte caráter subjetivo, pois dependem de como elas serão vividas e sentidas por quem as sofre. Ao longo da vida os eventos que são capazes de gerar tais consequências podem se modificar, pelo próprio amadurecimento e percepção do indivíduo sobre sua autonomia e/ou de sua consciência sobre seus comportamentos. Embora o aspecto negativo do estresse seja bastante ressaltado por seus efeitos contrários; saúde física e mental, ele também apresenta um aspecto positivo, ajudando a motivar as pessoas a superar desafios, a aprender e a enfrentar novas situações, e, assim, se adaptarem ao ambiente (TROISI, 2020).

A exposição persistente e prolongada a eventos estressores (estresse crônico) possui implicações na saúde do indivíduo ao longo prazo, estando relacionada com o desenvolvimento de psicopatologias (como estresse pós-traumático, ansiedade generalizada e depressão), doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes mellitus, entre outras doenças crônicas não transmissíveis (DANESE *et al.*, 2009; HAKAMATA *et al.*, 2022). A exposição aguda também possui efeitos a curto prazo de ativação da resposta fisiológica inflamatória, aumentando os níveis de marcadores de inflamação (como PCR e IL-6), e desencadeia semelhantes efeitos de alterações fisiológicas da resposta do eixo HPA e desdobramentos de níveis elevados de substâncias pró-inflamatórias. Em indivíduos já predispostos (que já são cronicamente expostos ao estresse e já possuem alterações no sistema de inflamação) a resposta a estressores agudos é maior e pode acarretar em maiores efeitos negativos (DEMPSTER *et al.*, 2021).

A relação de tais eventos estressores com desfechos negativos têm o mecanismo de explicação apontado na literatura pela via da inflamação (BROWN; WORRELL; PARIANTE, 2021). A inflamação é um recurso biológico que tem por objetivo a proteção do organismo contra patógenos (ameaças externas). É um processo importante para a defesa do organismo, mas poderá ser prejudicial; saúde se prolongada ou excessiva, podendo causar danos aos tecidos e órgãos. Sua ativação pode ser desencadeada localmente nos tecidos ou por estímulo direto do sistema nervoso central (como é o caso da estimulação por estresse) (JOHNSON; ABBASI; MASTER, 2013; JONES *et al.*, 1999; KIECOLT-GLASER *et al.*, 2003). Clinicamente a inflamação pode ser monitorada por biomarcadores como a Proteína C Reativa (PCR) e a Interleucina 6 (IL-6), cujos níveis séricos indicam quadros de inflamação persistente. Ambas são proteínas de fase aguda que possuem papéis distintos de sinalização e ativação da inflamação e têm sua secreção aumentada em quadros de estresse crônico (DEL GIUDICE; GANGESTAD, 2018). Estudos mostram que o estresse pode aumentar os níveis de PCR e IL-6, isso ocorre porque o estresse pode levar; liberação de cortisol, um hormônio que tem efeitos pró-inflamatórios (COHEN *et al.*, 2012).

Os efeitos patológicos da experiência de viver um ou mais eventos estressores na vida em um pequeno período têm sido reafirmados na literatura mais atual (DEIGHTON *et al.*, 2018; EAST *et al.*, 2020; GILETTA *et al.*, 2018; MARS LAND, 2013; PRIEST *et al.*, 2022; SLOPEN *et al.*, 2013). Esse mesmo corpo de evidências, no

entanto, não tem sido consistente quanto; relação entre alguns eventos estressores e biomarcadores inflamatórios, como a PCR e a IL-6 (LACEY *et al.*, 2020) e, mais especificamente, no que se refere; ocorrência de alguns eventos estressores experienciados no período de transição entre a fase da adolescência e início da vida adulta e os níveis de ambos os marcadores.

Resumidamente, há poucos estudos sobre esse tema realizados com adolescentes e jovens. Esse é um período de vida com transições importantes, como distanciamento de amigos que antes eram próximos, entrada no mercado de trabalho e maior independência frente; família imposta pelo meio social, podendo ser bastante estressoras. Também é escassa a literatura que avalia diferentes eventos estressores e os níveis desses biomarcadores em países com desigualdades sociais importantes, cuja probabilidade de ser exposto a eventos estressores é maior se comparado a quem vive em contextos menos desiguais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Busca sistemática de literatura

Em agosto de 2023 foi realizada uma busca de literatura nas bases PubMed, BVS, PsycINFO e Web Of Science visando encontrar artigos sobre a associação entre eventos estressores e biomarcadores de inflamação. A chave de busca foi construída utilizando os principais descritores da exposição e do desfecho de interesse. Para os descritores, utilizou-se todos os campos de indexação ("All fields"). Os selecionados para a exposição foram: **"Psychological Trauma"**, **"Life Change Event"**, **"Life Change Events"**, **"Adverse Life Events"** e **"Adverse Childhood Experiences"** e **"stress, Psychological / metabolism"**. Para o desfecho foram utilizados os descritores **"Interleukin-6"**, **"IL-6"**, **"Interleukin 6"**, **"c reactive protein"** e **"CRP"**. Tanto os descritores de exposição quanto os de desfecho foram separados entre si com o operador Boleano OR e a junção da descrição da exposição e do desfecho foi feita com o operador Boleano AND, compondo a seguinte chave final: **("Psychological Trauma") OR ("Life Change Event") OR ("Life Change Events") OR ("adverse life events") OR ("adverse childhood experiences") OR Stress, Psychological / metabolism) AND ("Interleukin-6") OR ("IL-6") OR ("interleukin 6") OR ("c reactive protein") OR ("CRP")**.

Para a seleção dos artigos foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: (1) apresentar estresse como exposição e (2) possuir aferição de medidas de IL-6 e/ou PCR na faixa etária dos 15 aos 35 anos, por ser uma faixa etária mais próxima da população alvo do projeto e porque estudos com amostras com indivíduos com mais de 35 anos agruparem nas análises grupos etários amplos (como até 60 anos). Foram excluídos artigos cujas amostras eram compostas por populações especiais (ex.: patologias específicas), de delineamento experimental, realizados em animais ou de revisão.

Ao todo foram encontrados 1.615 artigos, sendo 806 na PubMed, 382 na BVS, 101 na *PsycINFO* e 326 provenientes da base *Web Of Science*. Os resultados para as buscas foram agrupados no *software* de revisão *Rayyan*. Foram detectados pelo *software* 418 trabalhos duplicados e todos foram verificados manualmente e excluídos. Dos 1.615, restaram 1.197 artigos para dar início ao processo de revisão.

A primeira etapa de seleção dos artigos deu-se pela leitura de títulos e resumos, seguida da leitura dos artigos na íntegra (Figura 1).

Foi feita a análise dos 1.197 títulos e resumos e os principais motivos de exclusão foram: (1) apresentarem outros desfechos (estresse pós-traumático ou outras desordens psíquicas, biomarcadores distintos dos de interesse, etc.); (2) aferirem associação em grupos específicos (pessoas com patologias, militares, estudantes de graduação, cuidadores de pessoas com demência, etc.); (3) terem avaliado somente exposição ao estresse no ambiente de trabalho; (4) objetivarem avaliar outros fatores como proteção para o desfecho (mecanismos de enfrentamento e aspectos da parentalidade positiva); (5) possuírem delineamento experimental; (6) utilizarem modelos animais. Ao final desta etapa, restaram 82 artigos para a leitura na íntegra.

Todos os 82 artigos remanescentes foram classificados para nova etapa. Após leitura na íntegra, 61 artigos foram excluídos. Destes, 54 artigos foram excluídos por avaliarem a associação depois dos 35 anos de idade ou em uma amostra com ampla faixa etária e sem estratificação por grupos de idade. Ainda, 10 eram artigos de revisão sistemática, que foram considerados neste projeto apenas para suporte teórico (Quadro suplementar 1, Apêndice A). Um artigo foi adicionado; revisão após checagem da lista de referência dos artigos incluídos. Ao final do processo de leitura na íntegra e classificação dos artigos, 12 artigos originais atenderam aos critérios de inclusão para a presente revisão.

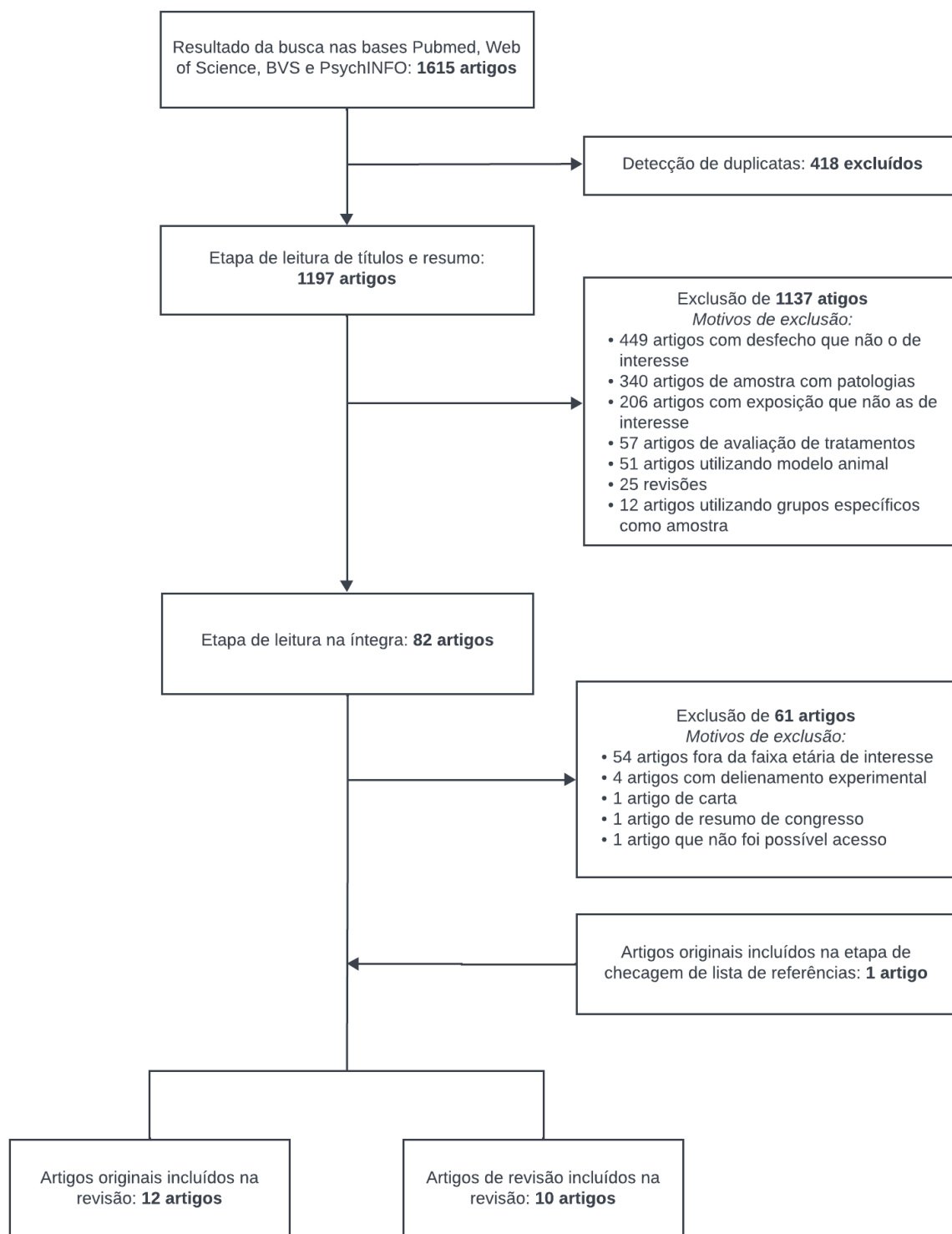


Figura 1 - Fluxograma da revisão de literatura

2.2. Resultados da revisão de literatura

Os 12 artigos originais selecionados foram publicados entre os anos de 2007 e 2020. Quanto aos países onde foram desenvolvidos, cinco deles foram nos Estados Unidos (BROYLES *et al.*, 2012; CHIANG *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2019; RAPOSA *et al.*, 2014; SCHMEER; YOON, 2016), dois no Canadá (MARIN *et al.*, 2007; SCHREIER; CHEN, 2017), dois no Reino Unido (BALDWIN *et al.*, 2018; GOLDMAN-MELLOR; BRYDON; STEPTOE, 2010; RASMUSSEN *et al.*, 2020), um nas Filipinas (MCDADE *et al.*, 2013) e um na Índia (AUGUSTINE *et al.*, 2014).

O delineamento mais frequente foi o transversal (n=7); os demais estudos foram realizados com delineamento longitudinal. Em cinco deles o PCR e a IL-6 foram mensurados em conjunto como desfecho e sete analisaram apenas o PCR. As faixas etárias investigadas variaram entre 13 e 34 anos, com exceção de dois estudos que estudaram crianças e adolescentes. As amostras foram compostas por indivíduos saudáveis de ambos os sexos.

Eventos estressores ou *Adverse Childhood Experiences* - vivenciadas até 18 anos (ACEs) foram as variáveis de interesse em todos os estudos. Houve diferenças importantes entre os tipos de eventos avaliados entre os estudos, como, por exemplo: pobreza e criminalidade, negligência, estresse interpessoal crônico e agudo. Três estudos analisaram essas experiências, embora nem todos os tipos mensurados coincidam entre eles.

As coletas da variável de exposição a eventos estressores foram feitas por meio de questionários estruturados, sendo que a maioria utilizou o questionário da *University of California Life Stress Interview*, que mede principalmente estressores de nível interpessoal, como brigas, e o *General Health Questionnaire 12* (GHQ-12), útil para detecção de sofrimento psicológico e exposição ao estresse crônico. Aqueles que mediram a ocorrência de ACEs tanto na infância como na adolescência utilizaram questionários diversos contendo perguntas relacionadas aos tipos de ACEs estudados. A exposição; pobreza foi medida tanto por geocodificação do lar e relação com documentos oficiais de pobreza e criminalidade quanto por aspectos do lar, renda familiar e *income-to-poverty ratio* (razão que quantifica qual a relação da renda da família com o nível de pobreza da nação).

Os artigos variaram quanto ao método de detecção dos biomarcadores, sendo que a maioria utilizou a testagem sorológica imunoenzimática ELISA (*Enzyme Linked*

Immuno Sorbent Assay). Ainda um deles utilizou *dried blood spots* utilizando sangue capilar (CHIANG *et al.*, 2019), e os demais outros tipos de ensaios imunológicos (BROYLES *et al.*, 2012; GOLDMAN-MELLOR; BRYDON; STEPTOE, 2010; MARIN *et al.*, 2007; MCDADE *et al.*, 2013).

Ainda, 10 artigos de revisão sistemática da literatura foram incluídos na revisão com o objetivo de suporte teórico para o presente projeto. Os detalhes dos artigos de revisão estão descritos no Quadro suplementar 1, Apêndice A.

Nos subitens seguintes, serão apresentados os principais resultados das associações de interesse e detalhamentos dos 12 estudos originais selecionados. Primeiramente, serão apresentados os estudos que avaliaram somente PCR, seguidos dos que avaliaram PCR e IL-6.

2.2.1. Associação eventos estressores e PCR

Os resultados dos nove estudos que avaliaram a associação entre os eventos estressores e os níveis de PCR, embora não unânimes, mostraram que há associação entre alguns eventos estressores e os níveis aumentados de PCR. Dentre os nove, quatro tinham delineamento longitudinal (BALDWIN et al., 2018; CHIANG et al., 2019; MCDADE et al., 2013; RAPOSA et al., 2014).

Broyles *et al.* (2012) observaram que indivíduos americanos (5 a 19 anos) moradores de bairros com altos níveis de pobreza e criminalidade tinham chances 2,7 (IC95%: 1,2;6,2) vezes maiores níveis de PCR comparados aos que residiam em bairros com baixos níveis de pobreza e criminalidade. Schmeer e Yoon (2016) notaram que crianças e adolescentes americanos (2 a 18 anos de idade) que viviam na pobreza e tinham pais com escolaridade baixa aumentava, respectivamente, em média, 0,24 mg/L ($\beta=0,24$; IC95%: 0,09;0,39; $p<0,01$) e 0,35 mg/L ($\beta=0,35$; IC95%: 0,21;0,50; $p<0,01$) os níveis de PCR se comparados aos grupos de maior renda e maior escolaridade. McDade *et al.* (2013) encontraram que jovens filipinos expostos; ausência de pelo menos um dos pais até os 11 anos de idade tinham em média 0,15 mg/L ($\beta=0,149$; $p<0,05$) a mais no nível de PCR aos 20 anos do que aqueles não expostos, porém, a associação perdeu significância quando ajustaram para variáveis antropométricas de adiposidade (circunferência da cintura e dobras cutâneas) e peso ao nascer. Raposa *et al.* (2014) observaram que a exposição; disfunção do lar, pobreza e abuso físico de jovens americanos até os 5 anos mostrou efeito indireto significativo nos níveis de PCR ($\beta=0,04$; $p<0,05$) aos 20-25 anos, mediado por consumo de álcool e tabagismo. Por fim, similarmente, Baldwin *et al.* (2018), observaram que em uma amostra de adolescentes (18 anos) britânicos, a exposição a pelo menos um evento estressor na infância estava associado a maiores níveis de PCR aos 18 anos ($\beta = 0,18$, IC95%I = 0,01; 0,36, $p = 0,035$) com mudança de efeito por sexo, de maneira que associação foi positiva para o sexo feminino ($p=0,01$) e não entre o masculino ($p=0,19$). O estudo não avaliou a associação de tipos específicos de eventos estressores e o biomarcador.

Uma associação positiva entre estressores (disfunção familiar e em outras relações – amizade e amorosas) e níveis de PCR também foi encontrada por Marin *et al.* (2007) ao estudarem adolescentes canadenses (15 a 19 anos). Apesar de não haver associação direta entre a exposição de cada tipo de estressor nesse estudo, foi

observada uma interação significativa ($p=0,02$) entre a exposição crônica (eventos persistentes) a estressores e a exposição aguda (episódio nos últimos 6 meses) na predição de níveis de PCR ($\beta=-0,20$; $t(93) = -2,03$; $p<0,05$). Em relação a este resultado, observa-se que o aumento da magnitude do estresse crônico (ex.: ambiente familiar conflituoso, sentimento de rejeição pelos pares) acarretou um aumento da magnitude de eventos agudos (conflitos interpessoais) nos níveis de PCR. Kim *et al.* (2019) também encontraram somente associação para a interação (magnitude da associação não disponível) do sexo com disfunção do lar, de maneira que mulheres que experienciaram uma unidade adicional de disfunção do lar tinham, em média, um aumento de 1,3 ng/mL nos seus níveis de PCR ($\beta=0,57$; $p<0,05$).

Chiang *et al.* (2019) e Goldman-Mellor e Brydon e Steptoe (2010) não encontraram associações. Os autores atribuem a falta de resultado; percepção individual do impacto do estressor (que não está presente quando se avalia somente o número de eventos).

2.2.2. Associação de eventos estressores com PCR e IL-6

Três estudos também avaliaram IL-6 (AUGUSTINE *et al.*, 2014; RASMUSSEN *et al.*, 2020; SCHREIER; CHEN, 2017), além de PCR, e foram realizados com adolescentes (13-16; 18; 15-19 anos). Dois eram de delineamento transversal (AUGUSTINE *et al.*, 2014; SCHREIER; CHEN, 2017). Dos três, dois artigos encontraram associação para PCR e IL-6 medidos na adolescência.

Augustine *et al.* (2014) avaliaram a exposição ao estresse psicológico recente (nas últimas duas semanas), via o *General Health Questionnaire 12*, e eventos estressores experienciados no último ano em adolescentes indianos (15 a 19 anos). Foi encontrado que a exposição a eventos estressores foi um preditor significativo tanto dos níveis de IL-6 ($r^2= 29.9\%$; $p= 0,012$) quanto de PCR ($r^2= 4,7\%$; $\beta= 0,0009$; $p= 0,010$). Vale ressaltar que a amostra do estudo era composta por indivíduos de grupos de nível socioeconômico baixo e médio, com prevalência de sintomas depressivos de 46% e de desnutrição de 34% (que apesar de ser concordante com a realidade indiana é considerada alta), fatores estes relacionados aos maiores níveis de PCR a longo prazo. Rasmussen *et al.* (2020) não encontraram associação, em uma amostra britânica, entre o número total de ACEs durante a vida (abuso, negligência, disfunção do lar, perda de um dos pais, baixo nível socioeconômico, abuso de

substâncias no lar ou por pares, bullying e segurança do bairro) e os marcadores, mas houve associação da exposição somente durante a infância com a IL-6 ($\beta = 0,09$; IC95%: 0,03;0,14) e somente durante a adolescência com o PCR ($\beta = 0,03$, IC95%: - 0,02;0,09).

O estudo de Schreier e Chen (2018) observaram a exposição a estressores crônicos e agudos (medidos por UCLA - *Life Stress Interview*) e ambos os biomarcadores de inflamação em uma amostra de adolescentes canadenses (13 a 16 anos). Foi encontrada somente associação da interação de estressores agudos e estressores crônicos com IL-6 ($\beta = 0,054$; EP=0,023; $p = 0,022$). Os autores observaram que maiores níveis de estressores agudos impactaram significativamente na IL-6 somente na presença de histórico de estresse crônico.

Os resultados acima citados corroboram com a literatura no que tange; temporalidade do efeito do estresse crônico em cada biomarcador, sendo o efeito em PCR mais perceptível quão mais próxima; exposição da mensuração do desfecho e o contrário para a I.

Quadro 1 - Descrição das características e principais resultados dos artigos originais incluídos na revisão (Continua)

Autor País	Ano	Título	Tipo de estudo	Exposição	Ajuste em modelo para:	Desfecho	Idade da amostra	Principais resultados
Broyles <i>et al.</i> (EUA)	2012	Proteína C Reativa elevada em crianças de bairros perigosos: evidências para um caminho ligando bairros a inflamação em crianças.	Transversal	Pobreza e criminalidade do bairro e sua interação.	Sexo, idade, cor da pele, SSE do lar.	PCR	5 - 18 anos	Crianças que viviam em bairros de alta criminalidade ou pobreza tinham em média 18,6% maiores níveis de PCR, quando comparadas às que não residiam em tais bairros. Quando combinadas em variável dicotômica, crianças que viviam em bairros com pobreza ou crime tinham 2,6 (IC95% = 1,3;5,2; p<0,01) mais chances de terem maiores níveis de PCR do que crianças que não viviam em tais bairros, ajustado em modelo.
Goldman-Mellor, Brydon e Steptoe (UK)	2010	Sofrimento psicológico e marcadores inflamatórios circulantes em jovens adultos saudáveis.	Transversal	Sofrimento psicológico (GHQ-12).	SSE, Raça, consumo de álcool, IMC, AF, uso de medicação e pílula.	PCR	16 - 34 anos	Sofrimento psicológico não estava associado com PCR mesmo quando estratificado por IMC e idade.
Kim <i>et al.</i> (EUA)	2019	Experiências Adversas na Infância e biomarcadores neuroinflamatórios - O papel do sexo.	Transversal	ACE: - Abuso (físico emocional e sexual); - Negligência; - Disfunção familiar (divórcio, adição, SM, violência, prisão).	Idade, sexo, raça, educação dos pais, estresse social percebido e sintomas depressivos.	PCR	18 - 27 anos	Não observou associação direta de ACEs com níveis de PCR. No modelo de interação entre sexo e disfunção familiar (p=0,02), o efeito em PCR foi significativo em mulheres (β = 0,57; p< 0,05)).
Marin <i>et al.</i> (CND)	2007	Diferenciando o impacto de estressores episódicos e crônicos no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenocortical em mulheres jovens	Transversal	Estressores crônicos (disfunção familiar e nas relações) Estressores agudos (em relações de família, amorosas e amizades).	Idade, raça, IMC, tabagismo e consumo de álcool.	PCR	15 - 19 anos	Houve associação para a interação de eventos crônicos e episódicos na predição dos níveis de PCR (β = -0,20; t (93) = -2,03; p< 0,05), sendo que a menor frequência de eventos episódicos interagiu com a maior frequência de estressores crônicos para produzir maiores níveis de PCR.
Schmeer e Yoon (EUA)	2016	Iniquidades de status socioeconômico em inflamação de baixo grau durante a infância.	Transversal	Proxies de SSE familiar (educação dos pais e <i>Income to Poverty Ratio</i>).	Idade, doença recente, gênero, raça, se responsável era nativo dos EUA, situação matrimonial e idade e gênero do responsável.	PCR	2 - 18 anos	Associação notada entre baixa escolaridade (β = 0,35; IC95%= 0,21;0,50; p< 0,01) e renda (β = 0,24; IC95%= 0,09;0,39; p< 0,01) com PCR. A interação entre SSE e idade demonstrou que a associação era mais significativa quanto mais jovens eram os indivíduos (valor de p não disponível).

Legenda: SSE = Status Socioeconômico; AF = Atividade Física; IMC = Índice de Massa Corporal; SM = Saúde mental; CC = Circunferência da Cintura; GHQ-12 = General Health Questionnaire 12; UCLA = University of Califórnia Los Angeles - Life Stress Interview.

Quadro 1 - Descrição das características e principais resultados dos artigos originais incluídos na revisão (continuação)

Autor	Ano	Título	Tipo de estudo	Exposição	Ajuste em modelo para:	Desfecho	Idade da amostra	Principais resultados
Chiang <i>et al.</i>	2019	Estresse psicológico e Proteína C Reativa	Longitudinal	Estresse percebido,	Idade, sexo, raça,	PCR	16 aos 19	Sem associação significativa de eventos estressores e PCR.

(EUA)		da metade da adolescência ao início da vida adulta.		grandes eventos da vida e interações negativas diárias.	educação dos pais, CC, tabagismo e sintomas depressivos.		anos	
McDade <i>et al.</i> (FLP)	2013	Ambiente na infância modera a associação entre estresse e inflamação na vida adulta? Evidências iniciais de uma coorte de nascimentos nas Filipinas	Longitudinal	SSE na infância e ACE (negligência).	CC, dobras cutâneas, uso de pílula e SSE na vida adulta.	PCR	20 anos	Abstenção parental na infância estava associada com maiores níveis de PCR no início da vida adulta ($\beta = 0,149$; $p < 0,05$), mas com ajuste para medidas antropométricas (mediadores) perdeu significância.
Raposa <i>et al.</i> (EUA)	2014	Um caminho de desenvolvimento do estresse no início da vida; inflamação: o papel de comportamentos negativos em saúde.	Longitudinal	ACE até os 5 anos (disfunção do lar, SSE e abuso físico) e estresse interpessoal crônico aos 20 anos (UCLA).	IMC, tabagismo, consumo de álcool e sintomas depressivos.	PCR	20 aos 25 anos	Houve efeito indireto da presença de adversidades na infância (especificação por tipo não disponível) nos níveis de PCR, mediado por comportamentos mal adaptativos ($\beta = 0,04$; $p < 0,05$).
Baldwin <i>et al.</i> (UK)	2018	Vitimização na infância e inflamação no início da vida adulta: um estudo de coorte geneticamente sensível	Longitudinal	ACE: - Violência no lar - Bullying - Abuso físico - Abuso sexual - Abuso emocional e negligência - Negligência física	SSE aos 5 anos, razão cintura-quadril e temperatura aos 18 anos	PCR	18 anos	- Associação positiva entre exposição a pelo menos um ACE e maiores níveis de PCR aos 18 anos ($\beta = 0,18$, IC95%I = 0.01; 0.36, $p = 0,035$); - Houve diferença de associação para o extrato feminino, onde a associação foi significativa para as meninas ($p = 0,01$) e não para os meninos ($p = 0,19$). Na amostra o extrato feminino não possuía mais chances de exposição a ACEs
Augustine <i>et al.</i> (IND)	2014	Estresse de eventos da vida adolescente em meninos está associado com IL-6 elevada e hepcidina mas não hipoferrêmia.	Transversal	Eventos adversos na adolescência e sofrimento psicológico (GHQ-12).	SSE, percentual de gordura e dobras cutâneas.	PCR e IL-6	15 - 19 anos	A exposição a eventos adversos na adolescência (especificação por tipo não disponível) foi preditora dos níveis de PCR ($r^2 = 4,7\%$; $\beta = 0,0009$; $p = 0,010$) e IL-6 ($r^2 = 29,9\%$; $p = 0,012$).

Legenda: EUA= Estados Unidos da América; UK = Reino Unido; CND = Canadá; FLP = Filipinas; IND = Índia; SSE = Status Socioeconômico; AF = Atividade Física; IMC = Índice de Massa Corporal; SM = Saúde mental; CC = Circunferência da Cintura; GHQ-12 = General Health Questionnaire 12; UCLA = University of California Los Angeles - Life Stress Interview;

Quadro 1 - Descrição das características e principais resultados dos artigos originais incluídos na revisão (continuação final)

Autor	Ano	Título	Tipo de estudo	Exposição	Ajuste em modelo para:	Desfecho	Idade da amostra	Principais resultados
Schreier e Chen (CND)	2017	Inflamação de baixo grau e cortisol ambulatorial em adolescentes: interações entre estresse crônico e agudo avaliado por entrevistador e autoavaliado.	Transversal	Estresse interpessoal crônico e agudo (UCLA).	Idade, sexo, raça, IMC, SSE familiar.	PCR e IL-6	13 - 16 anos	Não encontrou associação independente dos estressores com PCR. Houve associação significativa da interação de estressores crônicos e episódicos com níveis de IL-6 ($\beta = 0,054$; SE = 0,023, $p = 0,022$), onde eventos episódicos tiveram efeito nos níveis de inflamação na presença de histórico de estresse crônico.
Rasmussen	2020	Associação de experiências adversas na	Longitudinal	ACE:	IMC, temperatura,	PCR e IL-6	18 anos	Sem associação significativa do número total de ACE e

<i>et al.</i> (UK)	infância e exposição; violência na infância e adolescência com carga inflamatória em jovens.	- Abuso (físico, sexual e emocional); - Negligência; - Disfunção do lar; - Pobreza; - Bairro.	tabagismo, doença recente, uso de anti-inflamatório, limpeza do lar e SSE familiar.	marcadores de inflamação. A associação foi significativa para exposição a ACE durante a infância e IL-6 ($\beta = 0,09$; IC95%: 0,03;0,14) e exposição a ACE durante a adolescência e PCR ($\beta = 0,03$; IC95%: -0,02;0,09).
--------------------	--	---	---	--

Legenda: UK = Reino Unido; CND = Canadá; SSE = Status Socioeconômico; IMC = Índice de Massa Corporal; UCLA = University of California Los Angeles - Life Stress Interview;

2.2.3. Limitações dos estudos incluídos na revisão de literatura

Foram encontradas limitações quanto; mensuração de informações relacionadas às exposições e os desfechos em nove dos estudos revisados. Primeiramente, não foi possível fazer comparações entre eles, pois os eventos avaliados, apesar de caracterizarem um ambiente estressor, são distintos (diversos) e com mensurações desiguais. Ainda, foram escassos os artigos que avaliaram ambos os biomarcadores bem como as diferenças de impactos entre estressores agudos e crônicos. No Brasil não foram localizados estudos publicados sobre o tema.

No estudo de Broyles *et al.* (2013) não foram coletadas variáveis psicológicas como o sentimento de segurança de cada indivíduo ou ainda a experiência de criminalidade. Tais variáveis poderiam dar a dimensão de como a residência em bairros com maior ou menor pobreza e/ou criminalidade afetam o cotidiano dos indivíduos. Chiang *et al.* (2019) avaliaram principalmente estressores do domínio familiar, os quais tendem a diminuir de frequência do meio para o final da adolescência pela característica que é própria da fase de aumento do senso de individualidade em muitas culturas. O estudo de McDade *et al.* (2013), que objetivou averiguar se o ambiente na infância modera a associação entre estresse e inflamação na vida adulta em uma coorte de nascimentos nas Filipinas, avaliou somente a abstenção parental na infância (variável de exposição) como evento estressor. Os maus-tratos, o abuso e a negligência não foram mensurados por eles, logo a associação da exposição com PCR pode estar subestimada.

Ainda, nos estudos de Goldman-Mellor; Brydon; Steptoe (2010) e de Raposa *et al.* (2014), a taxa de consentimento para a coleta de sangue foi baixa (33% e 54% respectivamente) podendo assim as associações estarem subestimadas uma vez que aqueles que não consentiram para a coleta de sangue tendiam a ser mulheres em ambas as amostras e estarem nos maiores escores de índice de massa corporal (IMC) na segunda amostra.

Por fim, nove dos 11 artigos utilizaram como variáveis de controle para as análises possíveis mediadores (pertencentes; cadeia causal) da associação entre a exposição e o desfecho. Tal abordagem é inadequada pois uma vez que descarta caminhos de associação que passam por tais variáveis resulta na subestimação dos dados encontrados. Ressalta-se que os autores não abordam tal questão nos itens de discussão dos artigos.

2.2.4. Artigos de revisão sistemática incluídos na revisão

Com o objetivo de melhor compreensão do tema de pesquisa foram incluídos para leitura na íntegra os artigos de revisão sistemática ou de escopo acerca do tema de exposição a eventos estressores e inflamação durante a vida. É válido ressaltar que uma delas revisou a literatura a respeito da inflamação na infância e adolescência (KUHLMAN et al., 2020) e as demais na vida adulta sem discriminação de idade, portanto não é de conhecimento artigo de revisão de literatura a respeito da evidência da associação no início da vida adulta (faixa etária de interesse).

Ao total, 10 artigos de revisão sistemática desempenharam papel de suporte teórico para o presente projeto (Quadro suplementar 1, Apêndice A). Sete revisões encontraram associação significativa entre experiências adversas na infância (COELHO et al., 2014; COOKE et al., 2023; DEIGHTON et al., 2018; HAKAMATA et al., 2022; KUHLMAN et al., 2020), eventos estressores na vida adulta (JOHNSON; ABBASI; MASTER, 2013) *status* socioeconômico (MILANIAK; JAFFEE, 2019) e maiores níveis de PCR. Já para o marcador IL-6 seis artigos de revisão encontraram associação da exposição a experiências adversas na infância (COOKE et al., 2023; DEIGHTON et al., 2018; HAKAMATA et al., 2022) e eventos estressores na vida adulta (JOHNSON; ABBASI; MASTER, 2013; MARSLAND, 2013). Ainda, um artigo observou não associação entre os artigos revisados (BROWN; WORRELL; PARIANTE, 2021) e um apenas descreveu como se dá a relação entre a exposição a adversidades na infância e respostas do eixo hipotálamo-pituitário-adrenocortical (HPA).

Em suma, nas discussões os autores atribuíram a ausência de associação com IL-6 e PCR pela heterogeneidade dos métodos de aferição da exposição e do desfecho. A maioria dos estudos ressalta que, mesmo na falta de associação bruta, a associação foi observada na análise por tipo de evento, biomarcador mensurado e através de mediadores e modificadores de efeito. Eventos estressores específicos, como abuso e maus tratos, por vezes apresentam associação com inflamação (ambos os biomarcadores) em grande parte dos artigos revisados pelos estudos. Também existe heterogeneidade, dado o exposto, da associação bruta entre eventos estressores (nos diversos tipos de conceituações utilizados nos estudos) e ambos os marcadores de inflamação, sendo que algumas revisões apontam para evidência robusta e algumas para ausência de evidência. E por fim, em todas as revisões é

apontado o papel mediador e modificador de efeito do IMC e do sexo, respectivamente, na associação da exposição; eventos estressores na infância e inflamação na vida adulta.

2.3. Considerações finais

Com o objetivo de sumarização, serão abordados no presente item considerações finais a respeito dos resultados observados nos artigos incluídos na revisão (tanto de artigos originais quanto artigos de revisão de literatura).

Os resultados apresentados pelos artigos originais revisados demonstram algumas lacunas no caminho do entendimento da associação que se objetiva avaliar. Tais lacunas cercam o tipo de evento estressor avaliado (instrumentos de medida), pequeno número de artigos avaliando a associação com o biomarcador IL-6 e os ajustes empregados nas análises estatísticas.

A respeito da associação de eventos estressores com o biomarcador PCR, dos 12 artigos que mensuraram tal marcador, nove deles encontraram associação significativa. No entanto, destes dez, apenas cinco (AUGUSTINE *et al.*, 2014; BROYLES *et al.*, 2012; MCDADE *et al.*, 2013; RASMUSSEN *et al.*, 2020; SCHMEER; YOON, 2016) deles observaram associação direta entre a exposição e o desfecho, sendo ainda que dois (AUGUSTINE *et al.*, 2014; RASMUSSEN *et al.*, 2020) destes realizaram ajustes inadequados nas análises estatísticas (podendo haver subestimação dos resultados). Os outros quatro (BALDWIN *et al.*, 2018; KIM *et al.*, 2019; MARIN *et al.*, 2007; RAPOSA *et al.*, 2014) que não observaram associação direta observaram apenas a associação para a interação entre eventos crônicos e episódicos (MARIN *et al.*, 2007), apenas para o sexo feminino (BALDWIN *et al.*, 2018; KIM *et al.*, 2019) e apenas mediado por comportamentos de saúde (RAPOSA *et al.*, 2014), sendo ainda que destes, dois (KIM *et al.*, 2019; MARIN *et al.*, 2007) deles realizaram ajustes inadequados nas análises estatísticas. Destaca-se ainda a diversidade de eventos estressores mensurados, sendo que se observa uma maior robustez nos resultados da associação entre *status* socioeconômico (pobreza, escolaridade dos pais e características do bairro) e o biomarcador PCR.

A respeito do biomarcador IL-6, apenas três artigos avaliaram a associação deste com a exposição a eventos estressores. Dois deles observaram associação direta entre a exposição e o biomarcador, sendo que Rasmussen *et al.* (2020) notou

a associação somente para a exposição (abuso físico, sexual e emocional, negligência, disfunção do lar, pobreza e características do bairro) durante a infância (até os 12 anos de idade) e o biomarcador no início da vida adulta (18 anos de idade). Schreier e Chen (2017) apesar de terem encontrado uma associação positiva da exposição (estresse interpessoal) com IL-6, foi somente para a interação entre eventos crônicos (qualidade das relações familiares e entre pares) e agudos (eventos estressores pontuais como brigas ou rompimentos de relação com amigos e familiares). Destaca-se ainda, que para nós três estudos citados foram realizados ajustes inadequados nas análises estatísticas (como ajuste em modelo para mediadores da associação).

É possível observar que apesar da associação mais robusta, observada em artigos de revisão sistemática (BROWN; WORRELL; PARIANTE, 2021; COELHO et al., 2014; COOKE et al., 2023), entre eventos estressores na infância e adolescência com marcadores de inflamação (PCR e IL-6) na fase adulta, a partir dos 40 anos, o mesmo não se verifica no início da mesma fase (entre os 18 e os 40 anos). Tal verificação está em consonância com os resultados observados por Kuhlman *et al.* (2020), em estudo de revisão sistemática a respeito da associação de ACEs e inflamação na infância e adolescência, o qual discute a pequena significância dos resultados na perspectiva do desenvolvimento cerebral e dos sistemas de inflamação, e o período de latência entre a exposição e o desenvolvimento de quadros de inflamação de baixo grau.

3. MARCO TEÓRICO

A relação entre os eventos estressores e os biomarcadores é complexa. Esta relação inicia-se na primeira infância, quando o desenvolvimento cognitivo está em pleno desenvolvimento (DEL GIUDICE, 2014). Características demográficas (como sexo e etnia/raça) e posição socioeconômica impactam na modulação das rotas que lidam com a percepção do estresse e, podem influenciar os níveis de inflamação, quando sentidos como muito negativos e traumáticos, difíceis de lidar ou superar (ELLIS; DEL GIUDICE, 2019). Mulheres, pessoas não brancas e de nível socioeconômico baixo estão mais expostas a estressores nessa fase da vida e evidências apontam para a relação do baixo nível socioeconômico na primeira infância e maiores níveis de inflamação na vida adulta (LIN; JEN; CHIEN, 2017), bem como a exposição da mãe a eventos estressores durante a gravidez e inflamação nos primeiros anos de vida dos filhos (FLOURI *et al.*, 2020; KEANE *et al.*, 2021).

A resposta fisiológica aos eventos estressores, portanto, depende de uma série de fatores, como idade da ocorrência, sexo, fase da vida e habilidades pessoais cognitivas e psíquicas (que podem atuar como modificadores de efeito), além do número de vezes que a pessoa sofreu com tais eventos e a intensidade dos sofrimentos decorrentes deles (JOHNSON; ABBASI; MASTER, 2013). O processo biológico para enfrentar e superar os estressores ocorre no hipotálamo e tronco cerebral. Sendo assim, o hormônio produzido estimula reações fisiológicas, psicológicas e comportamentais na vida, podendo ser modificadas; medida que o indivíduo 'aprende' a lidar com os estressores. O mecanismo fisiológico, mais conhecido dessa relação, dá-se pela ativação do eixo Hipotálamo-pituitário-adrenocortical (HPA), responsável pela liberação de hormônios que regulam a resposta inflamatória a estressores. Quando tal mecanismo se encontra desregulado, como da superestimulação do eixo em momentos de estresse, os níveis basais de glicocorticóides ficam aumentados e as respostas celulares a ele ficam embotadas, criando uma espécie de resistência ao estímulo que deveria parar o aumento de proteínas pró-inflamatórias (como a PCR e a IL-6) (BERENS; JENSEN; NELSON, 2017). Por ser uma proteína de curta vida, é comum que rapidamente os níveis de PCR voltem ao normal após a ativação da inflamação. No entanto, a exposição crônica ao estresse e o mecanismo de resistência; glicocorticóides faz com que os níveis basais dela sejam aumentados na vida adulta (DEMPSTER *et al.*, 2021;

HOSTINAR *et al.*, 2015; JOHNSON; ABBASI; MASTER, 2013). Já a IL-6 possui maior vida e tempo de circulação, estando associada com estressores de caráter crônico e não tanto a agudos (DEL GIUDICE; GANGESTAD, 2018), notados em pessoas que estão mais expostas aos estressores.

Ainda, a exposição ao estresse durante a vida (seja na infância, adolescência ou vida adulta) associa-se tanto ao desenvolvimento de patologias psíquicas (como depressão e ansiedade) quanto ao desenvolvimento de piores hábitos em saúde, os chamados comportamentos de risco; saúde (como tabagismo, excesso de peso). Tais comportamentos estão associados ao aumento de níveis de inflamação - PCR e IL-6 (BROWN; WORRELL; PARIANTE, 2021). O excesso de peso causa um fenótipo de mudança no comportamento de adipócitos que passam a exercer de forma disfuncional o seu papel de ativação de citocinas gerando aumento da inflamação (KAWAI; AUTIERI; SCALIA, 2021). Já o tabagismo induz a inflamação pela ativação de estresse oxidativo causado pelas substâncias presentes no tabaco (CALIRI; TOMMASI; BESARATINIA, 2021). Comportamentos de risco em saúde podem ser considerados, portanto, mediadores da relação causal entre a exposição a eventos estressores e desfechos negativos em saúde, representando um caminho indireto da associação entre eventos estressores, inflamação e desfechos negativos em saúde.

Na literatura, conforme a faixa etária estudada e o biomarcador mensurado, alguns modelos conceituais se propõem a entender qual a relação causal entre o estresse e a inflamação (HOSTINAR *et al.*, 2015). O modelo no qual o presente projeto se baseia é o de geração de estresse, onde a ocorrência de eventos estressores em diferentes fases da vida repercute efeitos independentes e aditivos (EVANS; KIM, 2010). No entanto, não se ignora que a exposição na infância ao estresse gera padrões de repetição ambiental (como a aderência a comportamentos de risco em saúde e a maior propensão ao acometimento de patologias) e, por conseguinte, ocorrem consequências fisiológicas a curto e longo prazo.

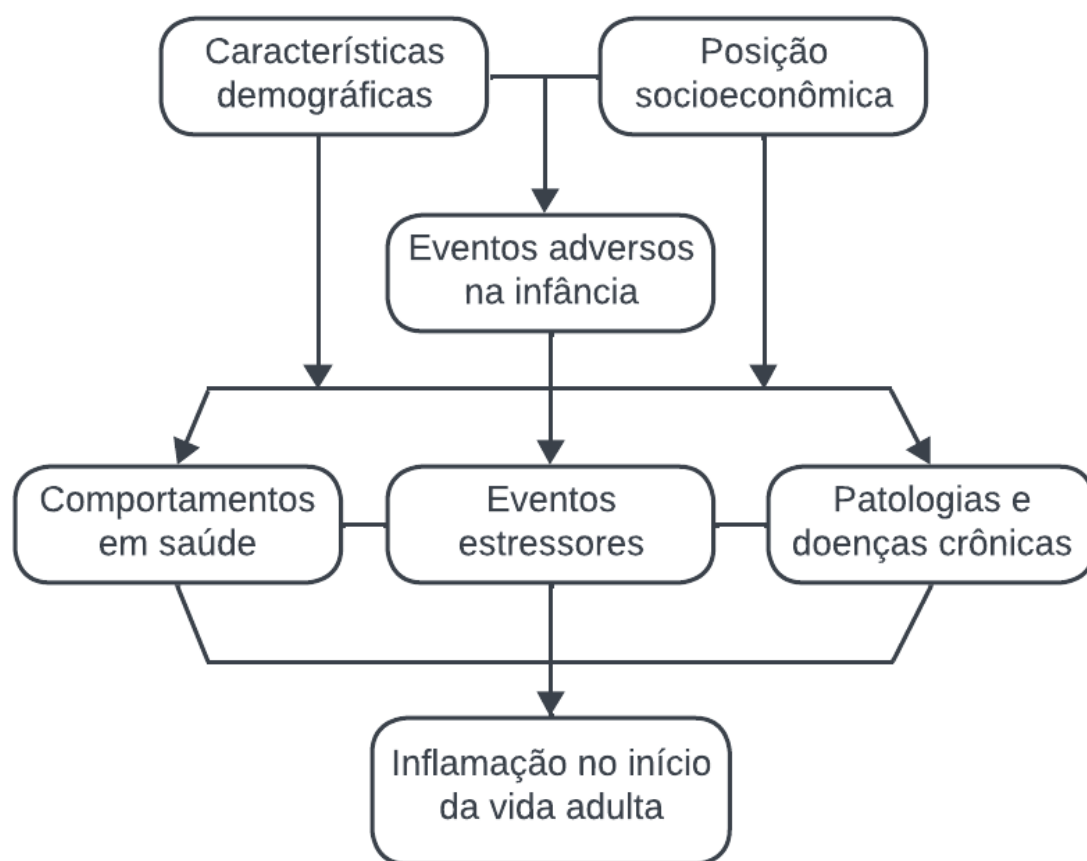


Figura 2 - Modelo teórico adotado no projeto

4. JUSTIFICATIVA

Dado o exposto, entende-se que a longo e curto prazo o estresse poderá levar a desfechos negativos em saúde, como maior prevalência de doenças cardiovasculares, transtornos psicológicos, obesidade, diabetes e outras condições na vida adulta (COOKE *et al.*, 2023; DANESE *et al.*, 2007; MORRIS *et al.*, 2019). Ainda, os efeitos da exposição a eventos estressores estão associados com maiores níveis de inflamação tanto na infância quanto na vida adulta (BROWN; WORRELL; PARIANTE, 2021; IOB; STEPTOE, 2019). Portanto, o caminho de associação proposto na literatura entre a ocorrência de eventos estressores e desfechos patológicos é plausível biologicamente pela via da inflamação de baixo grau.

A análise conjunta de eventos estressores e biomarcadores inflamatórios em estudos epidemiológicos pode ajudar a identificar os eventos estressores específicos que estão mais associados; inflamação e ao desenvolvimento de doenças crônicas. Essa abordagem pode fornecer uma visão mais completa da relação entre estresse e inflamação. Os estudos epidemiológicos, geralmente, se concentram em um único evento estressor ou em um único biomarcador inflamatório. A análise conjunta de múltiplos eventos estressores e biomarcadores inflamatórios pode ajudar a identificar padrões que não seriam evidentes com uma abordagem mais limitada.

Este estudo pode ajudar a identificar os eventos estressores que estão associados; inflamação, mas que não foram reconhecidos anteriormente pela inexistência de artigos no Brasil na faixa etária aqui proposta e por sexo. A análise conjunta de eventos estressores e dos dois biomarcadores inflamatórios é uma ferramenta promissora para a investigação da relação entre estresse e inflamação. Essa abordagem pode fornecer informações importantes para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento de doenças crônicas.

Aponta-se para o pequeno corpo de evidências da associação de eventos estressores ocorridos no limite de transição de uma fase a outra de vida, entre o final da adolescência e início da vida adulta, e de evidências mais sólidas dos efeitos crônicos e agudos da exposição e os biomarcadores. Tal limitação, indica uma lacuna no entendimento de quando esse tipo de exposição é mais prejudicial e qual o tempo de latência dos efeitos da exposição nos biomarcadores de inflamação.

Ainda, por conta do caráter subjetivo da exposição, existem diferenças de efeito de determinados eventos em culturas e populações diversas. Apenas dois

artigos (AUGUSTINE *et al.*, 2014; MCDADE *et al.*, 2013) demonstraram evidências em populações de países classificados como de média e baixa renda, caracterizados por alta desigualdade social e maiores prevalências de violência e insegurança social. Um deles demonstrou associação de eventos estressores e IL-6 apenas em homens (AUGUSTINE *et al.*, 2014) e outro de apenas um tipo de evento estressor (negligência) associado a maiores níveis de PCR (MCDADE *et al.*, 2013), evidenciando uma lacuna de exploração das associações em países de similar contexto. No Brasil não foram encontrados estudos publicados sobre essa relação, reforçando a necessidade de estudos em contexto desigual.

Consequentemente, o presente projeto se dispõe a estudar a associação de eventos estressores e inflamação no início da fase adulta em uma amostra de indivíduos provinda de um país latino-americano com grandes desigualdades sociais, bem como explorar o período de entrada na vida adulta para sanar o entendimento de se eventos ocorridos nessa fase ainda são capazes de gerar efeitos nos níveis de inflamação e se quatro anos são suficientes para produzir efeitos de caráter crônico.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Geral

Avaliar a relação entre a exposição a eventos estressores e os níveis de biomarcadores de inflamação até início da vida adulta, em pertencentes ao estudo de Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, RS.

5.2. Objetivos específicos

Está previsto para cada um dos seguintes objetivos específicos a estratificação por sexo:

- Descrever os níveis de biomarcadores de inflamação, PCR e IL-6, aos 18 e 22 anos nos pertencentes ao estudo;
- Analisar a associação entre número e tipos de evento estressor vivenciados até 18 e os biomarcadores PCR e IL-6 aos 18 anos;
- Analisar a associação entre número e tipo de evento estressor vivenciados até os 22 anos e os biomarcadores PCR e IL-6 aos 22 anos;
- Analisar a associação entre número e tipo de evento estressor vivenciados até os 18 anos e os biomarcadores PCR e IL-6 aos 22 anos.
- Verificar se IMC e tabagismo são possíveis modificadores de efeito da associação entre eventos estressores e os biomarcadores PCR e IL-6 em ambos os acompanhamentos.

6. HIPÓTESES

- Os níveis de PCR e IL-6 serão maiores aos 22 anos quando comparados aos níveis dos 18 anos, sendo que os níveis serão maiores no sexo feminino;
- Haverá associação entre quem vivenciou três ou mais eventos estressores e níveis aumentados de PCR aos 18 anos, sendo que os níveis serão maiores no sexo feminino;
- Haverá associação entre quem vivenciou três ou mais eventos estressores e maiores níveis de PCR aos 22 anos, sendo que os níveis serão maiores no sexo feminino;
- Haverá associação entre quem vivenciou três ou mais eventos estressores até os 18 anos e maiores níveis de PCR e IL-6 aos 22 anos, sendo que o sexo feminino terá maiores níveis de PCR e não haverá diferença entre os sexos para os de IL-6;
- Em todas as análises, indivíduos que experienciaram eventos mais graves (como abuso físico e exposição; pobreza) terão maior magnitude de associação da exposição com níveis de PCR e IL-6 aumentados quando comparados àqueles que experienciaram eventos menos graves.
- Indivíduos que possuem maior IMC terão maiores níveis de PCR e IL-6, assim como indivíduos que são tabagistas (fumantes atuais).

7. MÉTODOS

7.1. Delineamento e justificativa para sua escolha

Serão utilizados dados do estudo de Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas (RS), de natureza observacional, com delineamento longitudinal. Este delineamento é adequado para responder ao objetivo proposto, pois é possível identificar as exposições precoces e um desfecho na vida adulta (fato que remete ao atendimento da temporalidade), assim como com ele é possível avaliá-las em um mesmo momento.

A Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas é um estudo promovido pelo Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas que, juntamente com outras três coortes (de 1982, de 2004 e de 2015), acompanham nascimentos de cidadãos pelotenses (BARROS et al., 2008; GONÇALVES et al., 2018; HALLAL et al., 2018). O estudo iniciou-se pela busca nos hospitais dos nascidos na cidade, na zona urbana, durante o período de 01 de janeiro de 1993 a 31 de dezembro do mesmo ano, quando todas as mães foram convidadas a participar do estudo e 5.249 mães (99,7%) consentiram a participação e tiveram seus dados e dos filhos coletados. Esse primeiro acompanhamento (*baseline*) é chamado de perinatal e constitui a amostra original da coorte.

Os acompanhamentos dessa coorte ocorreram, após o perinatal, aos 1, 3, 6 e 12 meses de vida e aos 4, 6, 9, 11, 15, 18 e 22 anos. Devido às limitações de financiamentos, foram utilizadas subamostras da coorte para os acompanhamentos após o perinatal e até os 9 anos (VICTORA et al., 2006). Já nos acompanhamentos posteriores, todos os membros da coorte original foram localizados e as taxas de acompanhamento estão descritas na Figura 3, descritas em publicações anteriores (GONÇALVES et al., 2018; VICTORA et al., 2008). Mais detalhes metodológicos do estudo de Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas, RS, podem ser acessados em publicações (GONÇALVES et al., 2014, 2018).

1993 Pelotas Birth Cohort Visits and follow-up rates

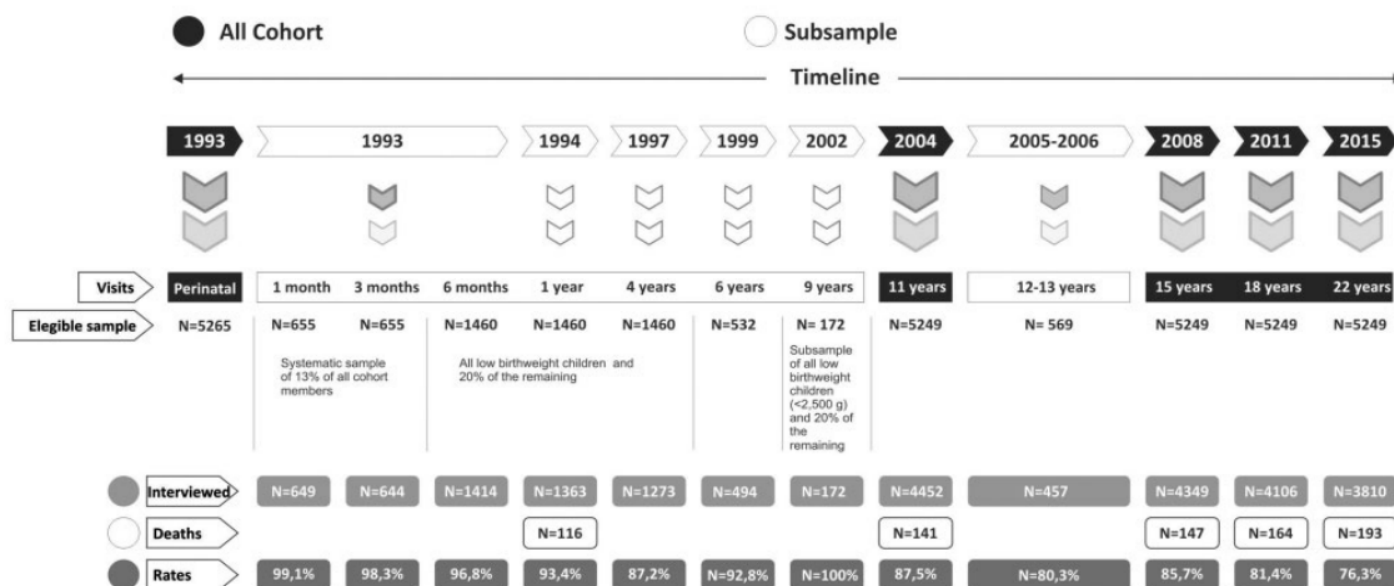


Figura 3 - Descrição dos acompanhamentos da Coorte de nascidos em 1993 na cidade de Pelotas; Fonte: GONÇALVES et al., 2018

7.2. População-alvo

A população-alvo é composta de jovens adultos com, aproximadamente, 22 anos de idade, residentes no Brasil.

7.3. População em estudo

Compõem a população em estudo os nascidos vivos de mães que aceitaram participar da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas. Conforme mencionado anteriormente, a coorte original é constituída por 5.249 indivíduos, que, após o nascimento, foram periodicamente acompanhados até os seus 22 anos. O acompanhamento mais atual dessa coorte encontra-se em andamento (30 anos) e não será utilizado para este trabalho.

Para o presente projeto, conforme os objetivos, serão utilizados os dados coletados nos acompanhamentos dos 18 (N = 4.106) e 22 anos (N = 3.810).

7.3.1. Critérios de elegibilidade

Todos os participantes da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas, RS, são elegíveis para participar dos acompanhamentos da adolescência (até 18 anos) e início da vida adulta (22 anos).

Não são elegíveis para o estudo participantes que não responderam aos questionários por possuírem limitações cognitivas ou de linguagem, bem como aqueles que não tiveram o sangue coletado (critério de exclusão), como as mulheres grávidas (ou com suspeita de gravidez), com membros superiores fraturados (com uso de gesso), amputados ou ausentes, indivíduos com veias debilitadas em decorrência de problemas/tratamentos de saúde, entre outros.

7.4. Logística de trabalho de campo

Os trabalhos de campo da Coorte de 1993 dos 18 e 22 anos foram coordenados por equipe composta de pesquisadores responsáveis pelo estudo, pós-doutorandos, doutorandos e mestrandos do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Tal equipe supervisionou os trabalhos de campo para a garantia de bom andamento do fluxo da clínica, resolução de possíveis problemas durante o acompanhamento, busca de participantes com dados não atualizados e controle de qualidade.

No período que precedeu os acompanhamentos foram feitas buscas para a localização da amostra original da coorte, por meio de ligações telefônicas para os números registrados em cadastro, busca através do alistamento militar (aos 18 anos), busca no cadastro do cartão do Serviço Único de Saúde (aos 22 anos), entrega de folhetos, procuras em redes sociais (aos 22 anos), visitas aos endereços cadastrados e divulgação na imprensa local. Após a localização, os dados dos participantes foram atualizados para contato futuro.

O trabalho de campo dos acompanhamentos dos 18 e 22 anos da Coorte de 1993 se deu na clínica do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas. Os participantes, após serem contactados, eram convidados verbalmente para visitar a clínica e realizar o acompanhamento. No dia marcado, os participantes realizaram os exames e responderam aos questionários presencialmente. O tempo médio de permanência na clínica foi de 2 horas e 40 minutos aos 18 anos e 3 horas aos 22 anos. A equipe de coleta dos dados foi

composta por profissionais da área da saúde e supervisionados pela coordenação do estudo.

7.5. Controle de qualidade

O método de controle de qualidade dos questionários utilizado nos acompanhamentos dos 18 e 22 anos foi o sorteio de 10% da amostra. Foram feitas ligações telefônicas e os participantes questionados sobre seis perguntas já respondidas nos questionários aplicados na clínica. Com base nas respostas, a concordância foi avaliada.

Os métodos de controle de qualidade da coleta dos exames, com objetivo diferente do acima, foram a repadronização para as antropometristas durante o andamento do campo e a checagem semanal dos dados coletados nos equipamentos para que a equipe não perdesse a qualidade das mensurações e as possíveis inconsistências de preenchimento dos dados fossem contempladas em tempo.

7.6. Definição operacional das variáveis

7.6.1 Variável de desfecho

Serão utilizados como desfechos os níveis séricos dos marcadores de inflamação sistêmica de baixo grau, PCR e IL-6, medidos a partir da coleta de sangue ocorrida nos dois acompanhamentos (18 e 22 anos).

A coleta sanguínea foi realizada por profissional capacitado, com material estéril e descartável. O processamento do material biológico foi realizado no laboratório da clínica no Centro de Pesquisas Epidemiológicas Dr. Amílcar Gigante, da Universidade Federal de Pelotas.

Ambas as medidas foram feitas por dosagem sorológica, de IL-6 no próprio laboratório e de PCR em laboratório externo. A técnica utilizada para ambos foi de testagem sorológica imunoenzimática ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Ambas são variáveis contínuas, medidas em mg/L (PCR) e pg/mL (IL-6). Os níveis aceitáveis de PCR variam de 0,2 mg/L a 10 mg/L, níveis acima ou abaixo dos limites são considerados patológicos, sendo que níveis acima de 10 mg/L configuram inflamação aguda (NEHRING; GOYAL; PATEL, 2023). Para a IL-6 não existe consenso de níveis aceitáveis, sendo necessária a análise dos coeficientes de

variação dos ensaios. Nas análises desse projeto, os dois marcadores serão operacionalizados de forma contínua.

7.6.2 Variáveis de exposição

As variáveis de exposição serão: ocorrência de diferentes tipos de eventos estressores (variável dicotômica) e o número de eventos estressores, avaliando-se através do somatório de ocorrências de todos os tipos até os 18 e até os 22 anos de idade. A variável de número será operacionalizada em categorias, por exemplo: 0, 1, 2-3, 4 ou mais (sem categorização de gravidade).

Quando avaliados os tipos de eventos, esses serão categorizados em: violência urbana, problemas financeiros, abuso físico, abuso sexual, disfunção do lar, morte de parentes/amigos, mudança indesejada, problemas nas relações e discriminação. Todos estão descritos abaixo como foram coletados e os respectivos acompanhamentos (Quadro 2).

Quadro 2 - Descrição de variáveis de exposição a eventos estressores (continua)

Variável	Pergunta	Acompanhamento
Violência urbana		
Violência no bairro	No teu bairro tem alguma briga ou rixa com grupos de outro bairro?	18 anos
Assalto	Alguma vez na vida, tu foste assaltado? Quantas vezes? Neste assalto (ou em algum destes assaltos), a pessoa usava arma?	18 e 22 anos
Problemas financeiros		
	Desde <mês> do ano passado: tiveste problemas de dinheiro mais graves do que os normais?	18 e 22 anos
Abuso físico		
	Desde <mês> do ano passado, tu apanhaste alguma vez do teu pai ou da tua mãe?	18 anos
	Nos últimos doze meses, quantas vezes alguém da tua família ameaçou seriamente te machucar fisicamente?	22 anos
	Nos últimos doze meses, quantas vezes alguém da tua família bateu em ti, te empurrou, te chutou ou te agrediu fisicamente sem arma?	22 anos
	Nos últimos doze meses, quantas vezes alguém da tua família te atacou com uma faca, arma de fogo ou outra arma?	22 anos
Abuso sexual		
	Nos últimos doze meses, quantas vezes alguém da tua família te agarrou, te tocou ou agrediu as tuas partes sexuais íntimas contra a tua vontade?	22 anos
	Nos últimos doze meses, quantas vezes alguém que não é da tua família te agarrou, te tocou ou agrediu as tuas partes sexuais íntimas contra a tua vontade?	22 anos

Quadro 2 - Descrição de variáveis de exposição - eventos estressores
(continuação)

Variável	Pergunta	Acompanhamento
Disfunção do lar		
Violência dentro de casa	Já teve brigas com agressão física na tua casa entre adultos ou um adulto que agrediu uma criança ou um adolescente?	22 anos
Divórcio dos pais	Teus pais são separados? Que idade tu tinhas quando teus pais se separaram?	18 anos
Divórcio de companheiro	Desde <mês> do ano passado: terminaste namoro firme ou casamento?	18 e 22 anos
Morte parentes/amigos		
Dos pais	O teu pai natural está vivo ou faleceu? Quando ele faleceu?	18 e 22 anos
	A tua mãe natural está viva ou faleceu? Quando ela faleceu?	18 e 22 anos
De parentes	Desde <mês> do ano passado: morreu algum parente próximo teu?	18 e 22 anos
De pessoas próximas	Desde <mês> do ano passado: morreu alguma pessoa próxima sem ser teu parente?	18 e 22 anos
Mudança indesejada		
	Tu tiveste que mudar de casa contra tua vontade?	18 e 22 anos
	Tu foste obrigado(a) a mudar de bairro ou cidade?	22 anos
Problemas nas relações		
	Tu te sentiste ou ficou muito só, sem apoio da família e da maioria dos teus amigos?	22 anos
	Tu perdeste a amizade de pessoas que tu gostavas?	22 anos
	Tu brigaste seriamente com parentes ou pessoas importantes?	22 anos

Quadro 2 - Descrição de variáveis de exposição - eventos estressores (continuação final)

Variável	Pergunta	Acompanhamento
Discriminação		
	Desde o ano passado, tu te sentiste discriminado/a em algum local ou por alguma pessoa por... Tua cor ou raça? Tua religião ou culto? Doença ou deficiência física? Ser pobre ou ser rico(a)? Tua opção ou preferência sexual? Ser homem ou ser mulher?	22 anos

7.6.3. Variáveis de modificação de efeito e fatores de confusão

Duas variáveis, que possuem evidência envolvimento na cadeia causal da associação bem consolidada em literatura, que poderão ser utilizadas modificadora de efeito e mediação são o sexo e o IMC dos participantes. Além disso, também poderá ser testado o papel mediador do tabagismo na cadeia de associação. Estas três variáveis representam condições sociais e comportamentos em saúde que estão associadas com a maior exposição a eventos estressores e maiores níveis de inflamação.

O IMC será coletado a partir de medidas de peso (coletado da balança do equipamento BodPod) e altura (coletada por estadiômetro) que serão equacionadas para resultar em valor de quilos por metro quadrado. O valor será calculado dividindo o peso do participante pela altura elevada ao quadrado. Com relação ao tabagismo, será considerado tabagista atual aquele participante que reportar fumo atual, sendo a coleta feita a partir de duas perguntas dicotômicas presentes no instrumento dos 18 e 22 anos da Coorte de 1993. A coleta e os acompanhamentos estão discriminados no Quadro 3.

Tais variáveis serão trabalhadas de maneira categórica, sendo que o método de categorização poderá ser redefinido a partir do manuseio do banco de dados e da possibilidade de obtenção de poder estatístico dentro de cada grupo.

Quadro 3 - Coleta de variáveis modificadoras de efeito

Variável	Pergunta	Acompanhamento
Sexo		
	Sexo	Perinatal
Índice de Massa Corporal		
	Balança do equipamento <i>Body Composition Tracking System</i> (Bodpod) e estadiômetro desmontável (alumínio e madeira), com precisão 0,1 cm.	18 e 22 anos
Tabagismo atual		
	Tu já tiveste o costume de fumar pelo menos uma vez por semana?	18 e 22 anos
	Tu ainda fumas?	18 e 22 anos

As variáveis de confusão utilizadas para ajuste nas análises serão a escolaridade materna e renda familiar no nascimento (perinatal), como *proxies* de posição socioeconômica, a raça/cor da pele e a exposição a dois tipos de eventos estressores aos 11 anos. A coleta e os acompanhamentos estão discriminados no Quadro 4.

A renda familiar será trabalhada de maneira categórica ordinal, em quintis de renda. A variável de escolaridade materna será utilizada de maneira contínua utilizando o número de anos de estudo completos. A variável raça/cor será utilizada como coletada nas categorias: branca, preta, parda, amarela e indígena.

As variáveis de exposição; morte de um dos pais e abuso físico serão trabalhadas de maneira dicotômica, sendo que para abuso físico será dicotomizado em “nunca ou alguma vez na vida” quando responder não para ambas ou sim somente para a primeira e o “abuso recorrente” quando responder sim para ambas.

Quadro 4 - Coleta de variáveis de confusão

Variável	Pergunta	Acompanhamento
Cor da pele		
	Cor da pele	Perinatal
Renda familiar		
	No mês passado, quanto receberam as pessoas da casa? Pessoal 1: Cr\$__ por mês __ __. __ salários mínimos	Perinatal
Escolaridade materna		
	Até que série a Sra. completou na escola?	Perinatal
Morte dos pais		
	O pai natural do/a <NOME> está vivo?	11 anos
	A mãe natural do/a <NOME> está viva?	11 anos
Abuso físico		
	Alguma vez na vida você apanhou dos seus pais?	11 anos
	Quantas vezes você apanhou dos seus pais nos últimos 6 meses?	11 anos

7.7. Processamento e análise de dados

A análise dos dados será executada utilizando o pacote estatístico STATA 15.0. De início, será feita a descrição da amostra quanto às suas características sociodemográficas e uma análise de comparação entre a amostra analítica do projeto e a amostra original acompanhada no perinatal. Após a descrição da amostra, serão calculadas as prevalências das exposições e descrição de médias e desvio-padrão dos desfechos. Será realizada a inspeção das distribuições dos desfechos para avaliação de normalidade dos dados. Em caso de distribuição assimétrica, poderão

ser feitas as transformações necessárias para buscar a simetria deles para possibilitar o uso de testes estatísticos propostos para as análises de associação.

Serão realizadas análises de sensibilidade excluindo participantes que façam uso de anticoncepcional ou outras medicações associadas com alteração dos níveis de PCR e/ou IL-6, tabagistas atuais e participantes que possuam níveis de PCR acima de 10mg/L (infecção aguda).

Para todas as análises de associação entre eventos estressores e os marcadores de inflamação, será utilizado o método de regressão linear, uma vez que as variáveis dependentes são de natureza contínua. Serão utilizados modelos de regressão brutos e ajustados para variáveis de confusão. Todas as análises serão estratificadas por sexo. Ainda, será feita uma análise de interação com a variável de IMC e tabagismo atual. Caso haja interação significativa para IMC e/ou tabagismo atual, será realizada a estratificação das análises em grupos dessas variáveis. Para as análises de associação será considerado nível de significância de 5% e para análise de interação nível de significância de 20%.

8. DIVULGAÇÃO DOS DADOS

A divulgação dos resultados deste projeto será feita na publicação de artigo científico em periódico indexado nacional e/ou internacional. Também será realizada a divulgação dos resultados em Congressos, mídia local (nota; imprensa) e em redes sociais como o Instagram da Coorte de 1993 e/ou site oficial do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Os acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas, de onde provém os dados para o presente projeto, foram devidamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Os números dos protocolos aprovados para os acompanhamentos dos 18 e 22 anos são 05/2011 e 1.250.366, respectivamente.

A participação nos acompanhamentos foi realizada mediante a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo participante e/ou responsável.

10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas possíveis limitações podem ser atribuídas ao projeto. A primeira delas é que a exposição mensurada não contempla o nível de estresse percebido. Nesse sentido, a não mensuração de artifícios psicológicos, como resiliência e outros mecanismos de enfrentamento, podem ter efeitos sobre a percepção do estresse e, por consequência, nos níveis de inflamação, como demonstrado teoricamente. Também nesse sentido, uma limitação da coleta dos dados de eventos estressores se dá por não ser possível identificar o momento de ocorrência de todos os tipos de estressores. Alguns deles possuem limitação temporal dada pela pergunta ou perguntas subsequentes (ex.: no último ano), mas algumas delas não tem temporalidade bem demarcada (ex.: alguma vez na vida), como a variável de violência e relações interpessoais. Sendo assim, não será possível determinar os efeitos a curto prazo de tais exposições. Por fim, também é uma limitação a ausência de dados de nível de inflamação dos participantes antes da coleta da exposição. Desta forma, não é possível realizar inferências causais para a associação estudada por não sabermos os níveis prévios de inflamação dos participantes.

Ainda, limitações do tipo de estudo podem possuir efeito nos dados utilizados. Estudos de coorte possuem perdas por acompanhamento e por conta do longo período de entrevista. Como registrado em publicação (GONÇALVES *et al.*, 2018), existiu em certo nível perdas diferenciais nos dois acompanhamentos, de modo que participantes com menor nível socioeconômico participaram em menor número. Considerando que a situação socioeconômica é importante para a associação estudada, as perdas acima citadas podem ter impacto nos resultados do projeto, podendo subestimar a associação dos níveis de PCR e IL-6. Ainda, poderão surgir, após a exploração do banco de dados, a identificação de perdas diferenciais por outros motivos relacionados; exposição e ao desfecho, como maiores perdas em indivíduos de menor nível socioeconômico ou institucionalizados.

É importante mencionar que tais limitações se derivam de aspectos como efeitos esperados em estudos longitudinais, como a Coorte em questão. Nesse sentido, é válido ponderar que a Coorte também possibilita a avaliação de associações de diversas exposições e desfechos, sendo o controle minucioso para todas elas muitas vezes não-factível, visto ainda que muitas associações são

avaliadas muitos anos após coleta de dados. Além disso, variáveis demográficas e socioeconômicas serão incluídas nas análises ajustadas.

11. FINANCIAMENTO

O financiamento utilizado para a produção do projeto de dissertação foram os utilizados como financiamento da Coorte de 1993. O financiamento inicial, em 1993, foi obtido da *European Economic Commission* em colaboração com a *London School of Hygiene and Tropical Medicine* e *Escuela Andaluza de Salud Publica* de Granada. Já o acompanhamento dos 18 anos foi financiado pela *Wellcome Trust* no programa *Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change* e o acompanhamento dos 22 anos pelo Ministério da Saúde Brasileiro através do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Algumas fases do estudo foram apoiadas pelo Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX), pelo CNPq, pela Fundação de Amparo; Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), pelo Ministério da Saúde e pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO).

Além disso, a permanência discente no curso de Pós-Graduação em Epidemiologia e o desenvolvimento qualitativo da dissertação é fomentado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) através da garantia de bolsa de mestrado – Código de Financiamento 001.

12. CRONOGRAMA

Quadro 5 - Planejamento do cronograma de atividades.

Ano	2023											2024												2025	
Atividade / Mês	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	
Definição do tema	X	X	X	X	X																				
Revisão de literatura					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Escrita do projeto						X	X	X	X																
Qualificação do projeto										X															
Ajustes no projeto										X	X														
Preparação das variáveis											X	X	X												
Análise dos dados													X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Escrita do artigo													X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Defesa da dissertação																								X	

REFERÊNCIAS

ADLER, N. E.; OSTROVE, J. M. Socioeconomic Status and Health: What We Know and What We Don't. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 896, n. 1, p. 3–15, dez. 1999.

AUGUSTINE, L. F. et al. Adolescent life-event stress in boys is associated with elevated IL-6 and hepcidin but not hypoferremia. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 33, n. 5, p. 354–362, 2014.

BALDWIN, J. R. et al. Childhood victimization and inflammation in young adulthood: A genetically sensitive cohort study. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 67, p. 211–217, jan. 2018.

BARROS, A. J. D. et al. Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. suppl 3, p. s371–s380, 2008.

BERENS, A.; JENSEN, S.; NELSON, C. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. **BMC MEDICINE**, v. 15, 20 jul. 2017.

BROWN, M.; WORRELL, C.; PARIANTE, C. M. Inflammation and early life stress: An updated review of childhood trauma and inflammatory markers in adulthood. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 211, p. 173291, dez. 2021.

BROYLES, S. T. et al. Elevated C-reactive protein in children from risky neighborhoods: evidence for a stress pathway linking neighborhoods and inflammation in children. **PloS one**, v. 7, n. 9, p. e45419, 2012.

CALIRI, A. W.; TOMMASI, S.; BESARATINIA, A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. **Mutation research. Reviews in mutation research**, v. 787, jun. 2021.

CARMELI C et al. Mechanisms of life-course socioeconomic inequalities in adult systemic inflammation: Findings from two cohort studies. **Social science & medicine (1982)**, v. 245, p. 112685, 2020.

CHIANG, J. J. et al. Psychosocial stress and C-reactive protein from mid-adolescence to young adulthood. **Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association**, v. 38, n. 3, p. 259–267, mar. 2019.

COELHO, R. et al. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. **Acta Psychiatr Scand**, v. 129, n. 3, p. 180–92, 2014.

COHEN, S. et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 16, p. 5995–5999, 17 abr. 2012.

COHEN, S.; GIANAROS, P. J.; MANUCK, S. B. A Stage Model of Stress and Disease. **Perspectives on psychological science: a journal of the Association for Psychological Science**, v. 11, n. 4, p. 456–463, jul. 2016.

COHEN, S.; MURPHY, M. L. M.; PRATHER, A. A. Ten Surprising Facts About Stressful Life Events and Disease Risk. **Annual Review of Psychology**, v. 70, n. 1, p. 577–597, 4 jan. 2019.

COOKE, E. et al. A Systematic Review of the Biological Correlates and Consequences of Childhood Maltreatment and Adverse Childhood Experiences. **TRAUMA VIOLENCE & ABUSE**, v. 24, n. 1, p. 156–173, jan. 2023.

DANESE, A. et al. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 4, p. 1319–24, jan. 2007.

DANESE, A. et al. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 163, n. 12, p. 1135–1143, dez. 2009.

DEIGHTON, S. et al. Biomarkers of adverse childhood experiences: A scoping review. **Psychiatry research**, v. 269, p. 719–732, nov. 2018.

DEL GIUDICE, M. Early stress and human behavioral development: emerging evolutionary perspectives. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 5, n. 4, p. 270–280, ago. 2014.

DEL GIUDICE, M.; GANGESTAD, S. W. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. **Brain, behavior, and immunity**, v. 70, 2018.

DEMPSTER, K. et al. Linking the hemodynamic consequences of adverse childhood experiences to an altered HPA axis and acute stress response. **BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY**, v. 93, p. 254–263, mar. 2021.

EAST, R. et al. The clustering of adverse childhood experiences and relationship with inflammation in later childhood and into adolescence. **JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC RESEARCH**, v. 133, jun. 2020.

ELLIS, B. J.; DEL GIUDICE, M. Developmental Adaptation to Stress: An Evolutionary Perspective. **Annual Review of Psychology**, v. 70, n. 1, p. 111–139, 2019.

EVANS, G. W.; KIM, P. Multiple risk exposure as a potential explanatory mechanism for the socioeconomic status–health gradient. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1186, n. 1, p. 174–189, fev. 2010.

FLOURI, E. et al. Prenatal and childhood adverse life events, inflammation and depressive symptoms across adolescence. **J Affect Disord**, v. 260, p. 577–582, 2020.

GILETTA, M. et al. Peer victimization predicts heightened inflammatory reactivity to social stress in cognitively vulnerable adolescents. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 59, n. 2, p. 129–139, fev. 2018.

GOLDMAN-MELLOR, S.; BRYDON, L.; STEPTOE, A. Psychological distress and circulating inflammatory markers in healthy young adults. **Psychological medicine**, v. 40, n. 12, p. 2079–2087, dez. 2010.

GONÇALVES, H. et al. Cohort Profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up visits in adolescence. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 4, p. 1082–1088, ago. 2014.

GONÇALVES, H. et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. **International Journal of Epidemiology**, v. 47, n. 5, p. 1389–1390e, 1 out. 2018.

HAKAMATA, Y. et al. Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. **Front Neuroendocrinol**, v. 65, p. 100994–100994, mar. 2022.

HALLAL, P. C. et al. Cohort Profile: The 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 47, n. 4, p. 1048– 1048h, 1 ago. 2018.

HOSTINAR, C. E. et al. Additive contributions of childhood adversity and recent stressors to inflammation at midlife: Findings from the MIDUS study. **Developmental Psychology**, v. 51, n. 11, p. 1630–1644, nov. 2015.

IOB, E.; STEPTOE, A. Adverse childhood experiences, inflammation, and depressive symptoms in later life: a prospective cohort study. **LANCET**, v. 394, p. 58–58, nov. 2019.

JOHNSON, T. V.; ABBASI, A.; MASTER, V. A. Systematic review of the evidence of a relationship between chronic psychosocial stress and C-reactive protein. **Molecular diagnosis & therapy**, v. 17, n. 3, p. 147–164, jun. 2013.

JONES, S. A. et al. C-reactive Protein: A Physiological Activator of Interleukin 6 Receptor Shedding. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 189, n. 3, p. 599–604, 1 fev. 1999.

KAWAI, T.; AUTIERI, M. V.; SCALIA, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 320, n. 3, p. C375, 3 mar. 2021.

KEANE, J. M. et al. Identifying a biological signature of prenatal maternal stress. **JCI insight**, v. 6, n. 2, p. 143007, 25 jan. 2021.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 15, p. 9090–9095, 22 jul. 2003.

KIM, S. et al. Adverse childhood experiences and neuroinflammatory biomarkers-The role of sex. **Stress Health**, v. 35, n. 4, p. 432–440, maio 2019.

KUHLMAN, K. R. et al. Early life adversity exposure and circulating markers of inflammation in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 86, p. 30–42, maio 2020.

LACEY, R. E. et al. Adverse childhood experiences and adult inflammation: Single adversity, cumulative risk and latent class approaches. **Brain Behav Immun**, v. 87, p. 820–830, mar. 2020.

LIN, Y.-H.; JEN, M.-H.; CHIEN, K.-L. Association between life-course socioeconomic position and inflammatory biomarkers in older age: a nationally representative cohort study in Taiwan. **BMC geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 201, 2 set. 2017.

MARIN, T. J. et al. Differentiating the impact of episodic and chronic stressors on hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation in young women. **Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association**, v. 26, n. 4, p. 447–455, jul. 2007.

MARSLAND, A. L. Adversity and inflammation among adolescents: a possible pathway to long-term health risk. **Psychosomatic Medicine**, v. 75, n. 5, p. 438–441, jun. 2013.

MCDADE, T. W. et al. Do environments in infancy moderate the association between stress and inflammation in adulthood? Initial evidence from a birth cohort in the Philippines. **Brain, behavior, and immunity**, v. 31, p. 23–30, jul. 2013.

MCEWEN, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 8, n. 4, 2006.

MILANIAK, I.; JAFFEE, S. R. Childhood socioeconomic status and inflammation: A systematic review and meta-analysis. **Brain Behav Immun**, v. 78, p. 161–176, fev. 2019.

MORRIS, G. et al. Socioeconomic Deprivation, Adverse Childhood Experiences and Medical Disorders in Adulthood: Mechanisms and Associations. **MOLECULAR NEUROBIOLOGY**, v. 56, n. 8, p. 5866–5890, ago. 2019.

NEHRING, S. M.; GOYAL, A.; PATEL, B. C. C Reactive Protein. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

PRIEST, N. et al. The effect of adverse and positive experiences on inflammatory markers in Australian and UK children. **Brain Behav Immun Health**, v. 26, p. 100550–100550, nov. 2022.

RAPOSA et al. A developmental pathway from early life stress to inflammation: the role of negative health behaviors. **Psychological science**, v. 25, n. 6, p. 1268–74, 2014.

RASMUSSEN, L. J. H. et al. Association of Adverse Experiences and Exposure to Violence in Childhood and Adolescence With Inflammatory Burden in Young People. **JAMA Pediatr**, v. 174, n. 1, p. 38–47, 2020.

SCHMEER, K. K.; YOON, A. Socioeconomic status inequalities in low-grade inflammation during childhood. **Archives of disease in childhood**, v. 101, n. 11, p. 1043–1047, nov. 2016.

SCHREIER, H. M. C.; CHEN, E. Low-Grade Inflammation and Ambulatory Cortisol in Adolescents: Interaction Between Interviewer-Rated Versus Self-Rated Acute Stress and Chronic Stress. **Psychosomatic medicine**, v. 79, n. 2, p. 133–142, mar. 2017.

SLOPEN, N. et al. Childhood adversity and inflammatory processes in youth: a prospective study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 2, p. 188–200, fev. 2013.

SLOPEN, N.; KOENEN, K. C.; KUBZANSKY, L. D. Childhood adversity and immune and inflammatory biomarkers associated with cardiovascular risk in youth: a systematic review. **Brain, behavior, and immunity**, v. 26, n. 2, p. 239–250, fev. 2012.

TROISI, A. Social stress and psychiatric disorders: Evolutionary reflections on debated questions. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 116, p. 461–469, 1 set. 2020.

VICTORA, C. G. et al. Methodological aspects of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 39–46, fev. 2006.

VICTORA, C. G. et al. Cohort Profile: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 37, n. 4, p. 704–709, 1 ago. 2008.

APÊNDICE A

Quadro suplementar 1 - Descrição das características e principais resultados dos artigos de revisão sistemática incluídos na revisão (continua).

Autores (ano)	Título	Exposição	Desfecho	Base de pesquisa	Principais resultados
Brown, Worrell e Pariente (2021)	Inflamação e estresse no início da vida: Uma revisão atualizada de trauma na infância e marcadores inflamatórios na vida adulta.	Maus tratos, trauma, adversidades, <i>early life stress</i> , negligência, abuso físico e sexual	PCR e IL-6	Pubmed	- Não encontrou evidência de associação significativa da exposição com maiores níveis de PCR ou IL-6, quando encontrada associação estava relacionada ao tipo de evento estressor e por mediação; - Significância consistente da associação de abuso físico e sexual com maiores níveis de IL-6 e PCR; - Resultados inconclusivos sobre o efeito aditivo de eventos estressores na inflamação; - Aponta para maiores evidências do efeito mediador de IMC, sexo e fenótipo clínico na associação.
Coelho <i>et al.</i> (2014)	Maus tratos na infância e marcadores inflamatórios: uma revisão sistemática	Maus tratos, trauma, <i>Early Life Stress</i> , estresse psicológico, estresse emocional, abuso e negligência	PCR e IL-6	PubMed, ISI, EMBASE e PsycInfo,	- Evidências robustas da associação de MT com maiores níveis de PCR; - Resultados inconsistentes na associação de MT com IL-6; - Autores apontam como causa das inconsistências a heterogeneidade do método de avaliação e falta de poder estatístico de grupos com histórico de MT.
Cooke <i>et al.</i> (2021)	Uma revisão sistemática dos correlatos e consequências biológicas de maus tratos e experiências adversas na infância.	Maus tratos, abuso e <i>adverse childhood experiences</i>	PCR e IL-6	PsychInfo, PsycArticles, Criminal Justice Abstracts, Psychology and Behavioral Sciences Collection, PubMed, Social Sciences Full Text, e SocINDEX.	- Evidências robustas entre a exposição de eventos adversos e condições inflamatórias, os biomarcadores de inflamação (PCR e IL-6) se encontram em maiores níveis;
Deighton <i>et al.</i> (2018)	Biomarcadores de experiências adversas na infância: uma revisão de escopo	Experiências adversas na infância	PCR e IL-6	Medline e PsycINFO	- Todos artigos que avaliaram marcadores inflamatórios (PCR e IL-6) observaram associações positivas; - Autores apontam para heterogeneidade das medidas de experiências adversas na infância.

PCR = proteína c reativa; IL-6 = interleucina 6; MT = maus tratos; IMC = Índice de massa corporal

Quadro suplementar 1. Descrição das características e principais resultados dos artigos de revisão sistemática incluídos na revisão (continuação).

Autores (ano)	Título	Exposição	Desfecho	Base de pesquisa	Principais resultados
Dempster <i>et al.</i> (2021)	Ligando as consequências hemodinâmicas de experiências adversas na infância; respostas alteradas do eixo HPA e estresse agudo.	Experiências adversas na infância	Alterações no eixo HPA	Não especificado	- O efeito da exposição crônica ou repetida a ACEs leva o eixo HPA de uma hiperatividade para uma hipoatividade ao longo do tempo, causada por uma mudança epigenética na expressão de receptores de glicocorticóides, gerando um quadro de "resistência" ao cortisol; - As alterações causadas pela exposição levam o indivíduo a uma trajetória de desenvolvimento fisiológico pior caracterizada por tendências inflamatórias.
Hakamata <i>et al.</i> (2022)	Neurobiologia de adversidade no início da vida: uma revisão sistemática de meta-análise em direção da atribuição integrativa de suas trajetórias neurobiológicas até doenças mentais	Experiências adversas na infância, trauma, maus tratos, abuso e negligência na infância	HPA, PCR e IL-6	Pubmed	- Indivíduos que foram expostos a experiências adversas na infância tendem a ter embotada uma responsividade do cortisol a estressores, independente da presença de desordens psicológicas; - Indivíduos expostos a ACEs possuem quadros de inflamação de baixo grau mesmo antes da precipitação de patologias.
Johnson, Abbasi e Master (2013)	Revisão sistemática de evidências da relação entre estresse psicossocial crônico e proteína C reativa	Estresse psicossocial, desemprego, burnout, discriminação, SSE e estresse interpessoal	PCR	Pubmed	- Discrepâncias na relação do desemprego e estresse de trabalho com PCR; - Evidência esparsa na relação de burnout com PCR; - A maioria dos estudos mostrou associação entre a exposição de estressores psicossociais e desfechos em saúde pela via da inflamação de baixo grau, medida por PCR; - Autores apontam para o grande número de estudos transversais e discrepâncias nas medidas dos desfechos.
Kuhlman <i>et al.</i> (2020)	Early life adversity exposure and circulating markers of inflammation in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis.	Adversidade, trauma e maus tratos na infância, <i>early life stress</i> , pobreza e status socioeconômico na infância	PCR e IL-6	Pubmed	- Observou que associação da exposição a adversidades na infância e marcadores inflamatórios na infância era fraca e apenas observável para PCR. Os autores atribuem o resultado ao período de desenvolvimento e a alta atividade do cortisol, sendo corroborado por evidências mais robustas em amostras durante o final da infância e durante a adolescência.

PCR = proteína c reativa; IL-6 = interleucina 6; HPA = eixo hipotálamo-pituitário-adrenocortical.

Quadro suplementar 1. Descrição das características e principais resultados dos artigos de revisão sistemática incluídos na revisão (continuação final).

Autores (ano)	Título	Exposição	Desfecho	Base de pesquisa	Principais resultados
Marsland <i>et al.</i> (2017)	O efeito do estresse psicológico agudo em marcadores inflamatórios circulantes estimulados: uma revisão sistemática e meta-análise.	Estresse social, psicológico, agudo	PCR e IL-6	Pubmed	- Observou aumentos consistentes entre as amostras dos níveis de IL-6 relacionado ao estímulo agudo do estresse. Sendo que das interleucinas avaliadas a IL-6 teve tempo de latência até seu pico (mais de duas horas); - Sem evidência de associação do aumento de níveis de PCR após estímulo; - Autores apontam que por mais que seja consolidado o aumento das citocinas após estímulo laboratorial, existe lacuna de evidências sobre o efeito de estressores mais "orgânicos" (não induzidos em laboratório) nos mesmos marcadores, com isso ressaltam a necessidade de estudos longitudinais. - Associação inversa significativa entre escolaridade e renda dos pais e inflamação em modelos ajustados para tamanho de efeito; - Associação inversa significativa entre SSE geral e PCR em análise ajustada, mas não para IL-6;
Milaniak e Jaffee (2019)	Childhood socioeconomic status and inflammation: A systematic review and meta-analysis.	SSE	PCR e IL-6	Pubmed e PsycInfo	- Os resultados foram significativos antes e depois dos ajustes para efeito de tamanho e inclusão de artigos que controlavam para IMC. No entanto, os autores discutem que em artigos que a maioria dos artigos conduziu as análises estatísticas utilizando variáveis mediadoras e que no recorte de estudos longitudinais e quando testado o efeito mediador do SSE na vida adulta o efeito significativo não permaneceu.

PCR = proteína c reativa; IL-6 = interleucina 6; SSE = Status socioeconômico.

Seção 2 – **RELATÓRIO DE TRABALHO DE CAMPO**

Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas

A Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas (Coorte de 1993) iniciou seu acompanhamento 11 após o desenvolvimento da Coorte de Nascimentos de 1982 no mesmo município. O sucesso desta última encorajou os pesquisadores a darem início a um novo estudo, bem como a incluir aspectos não vistos no *baseline* na primeira (VICTORA et al., 2008). A Coorte de 1982 seria, originalmente, apenas um estudo sobre a saúde perinatal na cidade, mas, com a relevância adquirida, perdura até os dias atuais (GONÇALVES et al., 2018). Além destas, novas Coortes surgiram, as dos nascidos em 2004 e 2015 (MURRAY et al., 2024; TOVO-RODRIGUES et al., 2024).

Estudos longitudinais são especialmente difíceis de conduzir e manter, seja por questões financeiras, seja por logística. Nesse sentido, ambas as Coortes, envolvem uma equipe numerosa de pesquisadores, alunos e funcionários, que possibilitam sua execução. Cada Coorte possui detalhes de direcionamento e focos de pesquisa, bem como cada acompanhamento é planejado com foco na idade do participante e nos interesses de pesquisa.

A Coorte de 1993 é desenvolvida pelo Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas. Inicialmente, houve busca nos hospitais dos nascidos da cidade, na zona urbana, durante o período de 01 de janeiro de 1993 a 31 de dezembro do mesmo ano. Todas as mães foram convidadas a participar do estudo e 5.249 mães (99,7%) consentiram sua participação e tiveram seus dados e dos filhos coletados. Esse primeiro acompanhamento (*baseline*) é chamado de perinatal e constitui a amostra original dessa coorte.

Os acompanhamentos da Coorte de 1993 ocorreram, após o perinatal, aos 1, 3, 6 e 12 meses de vida e aos 4, 6, 9, 11, 15, 18, 22 e 30 anos. Devido às limitações de financiamentos, foram utilizadas subamostras da coorte para os acompanhamentos após o perinatal e até os 9 anos. Já nos acompanhamentos posteriores, todos os membros da coorte original foram localizados e as taxas de acompanhamento até os 22 anos estão descritas na Figura 3 (GONÇALVES et al., 2018; VICTORA et al., 2008). Mais detalhes metodológicos da Coorte de 1993 podem ser acessados em publicações anteriores (GONÇALVES et al., 2014, 2018).

1993 Pelotas Birth Cohort Visits and follow-up rates

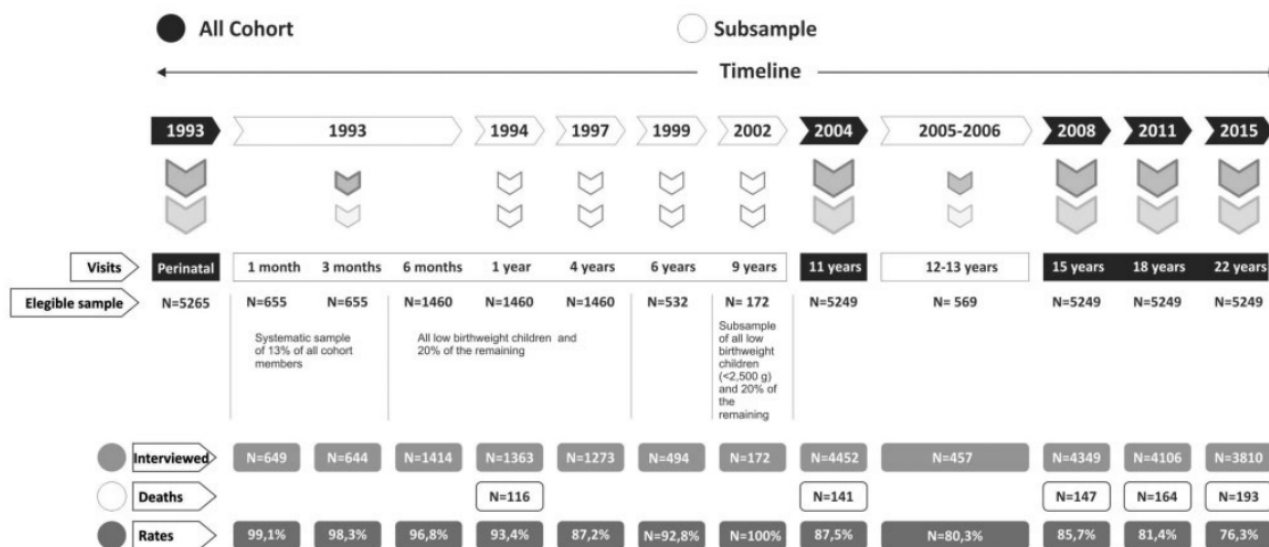


Figura 3. Descrição dos acompanhamentos da Coorte de nascidos em 1993 na cidade de Pelotas. Fonte: GONÇALVES *et al.*, 2018.

Trabalho de campo dos 18 e 22 anos

Os anos 2000 são de grandes mudanças no Brasil, fato também observado no perfil epidemiológico do país. Ainda, na mesma época, o grupo de pesquisa em Epidemiologia da UFPEL recebeu um financiamento da Wellcome Trust, fundação britânica dedicada a apoiar pesquisas em saúde ao redor do mundo, que proporcionou a condução qualificada dos acompanhamentos dos 11, 15 e 18 anos. Os dois últimos acompanhamentos citados, realizados na adolescência, coletaram informações sobre saúde mental, composição corporal, fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis e capital humano.

Aos 18 anos dos participantes, em 2011, o planejamento e preparo iniciaram-se dois anos antes. A localização dos participantes (nas residências, no alistamento militar e outros locais) e a construção dos questionários foram priorizadas. Durante o campo, foram identificadas 164 mortes e 4.563 membros da Coorte foram localizados, destes 4.106 foram entrevistados (81,3% da coorte original somando-se os óbitos). Além dos dados supracitados, foco do estudo, também foram coletadas amostras biológicas de sangue e saliva, e subamostras do acompanhamento foram examinadas quanto à força muscular e a cavidade oral. Esse acompanhamento foi

planejado para ser realizado totalmente na Clínica do Centro de Pesquisa Epidemiológicas. O tempo de coleta e das entrevistas foi, em média, de 4 horas. Algumas prevalências aos 18 anos foram observadas, tais como: 10% com transtorno de ansiedade generalizada, 10% com obesidade e 44% atingiram a recomendação semanal de atividade física (Gonçalves et al., 2014). Detalhes metodológicos do acompanhamento estão disponíveis no relatório de trabalho de campo, disponível em: <https://epidemio-ufpel.org.br/coorte-1993/>.

O objetivo da coleta de dados aos 22 anos ocorreu durante a transição da adolescência para a vida adulta, importante fase para pesquisas (GONÇALVES et al., 2018). O foco do acompanhamento foi expandido para contemplar informações sobre capital humano, função cognitiva, saúde cardiovascular, história reprodutiva e características bioquímicas e genéticas. Ademais, nesse acompanhamento, um subestudo intergeracional teve início, chamado de segunda geração da Coorte de 1993, que consistiu no acompanhamento dos filhos dos participantes. Esse subestudo permitiu explorar a transmissão intergeracional em saúde, pelo cruzamento de informações das mães dos participantes, deles mesmos e de sua prole (GONÇALVES et al., 2018). Das 1.650 crianças identificadas, 1.213 foram avaliadas. Alguns dos achados importantes dos 22 anos foram: maior prevalência de desordens mentais comuns entre mulheres, quando comparadas aos homens e maior prevalência de emprego, obesidade e tabagismo entre os homens (GONÇALVES et al., 2018). Assim como nos 18 anos, coleta de sangue foi realizada e o material estocado no biorrepositório das Coortes.

Trabalho de campo dos 30 anos

Nos anos seguintes à coleta dos dados realizada em 2015, se iniciou o planejamento do próximo trabalho de campo da Coorte de 1993. Este acompanhamento ocorreu nos anos de 2023 e 2024 quando os participantes estavam completando 30 anos de idade.

O trabalho de campo de qualquer estudo que coleta das informações é um período que exige planejamento e habilidades de gestão, financeira e de recursos humanos. Especialmente, dada a complexidade da coleta, estudos longitudinais mobilizam muito os pesquisadores. Tendo em vista a formação profissional de Pesquisador e de Epidemiologista, é tradição do PPGEpi-UFPEL envolver seus alunos em trabalho de campo, tanto nos consórcios de mestrado (BARROS et al.,

2008) ou em pesquisas próprias dos orientadores, como no campo das Coortes de Pelotas. Quando há coleta de dados das Coortes, alunos, cujas dissertações objetivam responder questões usando dados desses estudos, são convidados a participar ativamente de todo o trabalho de campo. Eles são envolvidos desde a construção dos instrumentos até a finalização da coleta e relatório de trabalho de campo. Assumem várias responsabilidades bastante importantes e, assim, podem experimentar uma parte do que é ser um pesquisador na área de epidemiologia.

No acompanhamento dos 30 anos houve uma inovação quanto aos questionários. O questionário foi enviado, de forma on-line, antes da ida do participante à Clínica do estudo. Essa metodologia foi utilizada para minimizar o tempo de permanência na Clínica, visto que grande parte das perdas e recusas de acompanhamento anterior foram justificadas pelo grande tempo disponibilizado pelo participante para coleta das informações. Foram realizados testes da autoaplicação do questionário online entre a coordenação do estudo e os alunos do programa, bem como o envio do mesmo para pessoas de faixa etária semelhante. Com os feedbacks e relatos de dificuldades na autoaplicação, soluções foram buscadas. Após ajustes do questionário, foi realizado estudo piloto, teste do fluxo do acompanhamento e, em seguida, deu-se início o trabalho de campo. Na Clínica também foi aplicado, por psicólogos, um questionário de saúde mental. Além disso, foi coletado material biológico: sangue, saliva e urina. Todos que não haviam concluído o questionário online, foram convidados a fazê-lo na Clínica – quando eram deslocados para computadores e respondiam sozinhos.

Durante a coleta de dados dos 30 anos da Coorte de 1993, fui supervisora de campo e responsável, juntamente com outros alunos, pelo planejamento da logística da recepção da Clínica e do fluxo das avaliações e exames do acompanhamento presencial. Tarefas de planejamento, logística, teste de questionários e preparação da Clínica e demais atividades junto à coordenação da Coorte de 1993 e demais alunos de mestrado e doutorado, foram executadas anteriormente ao começo da coleta de dados.

O trabalho de supervisão de campo na Clínica do estudo se dividiu em dois turnos alternados e dias, com plantões mensais com duração de 6 horas. O acompanhamento presencial dos 30 anos ocorreu de junho de 2023 a julho de 2024. As atribuições da supervisão compreendiam: produção de relatórios diários do campo, treinamento dos questionários aos entrevistadores, orientação do fluxo dos

acompanhamentos e solução de eventuais problemas menores ou intermediação de solução com os coordenadores.

Ao fim, a experiência de auxiliar no trabalho de campo possibilitou a melhor compreensão da atuação profissional de um epidemiologista, bem como o desenvolvimento de habilidades de planejamento de campo e solução de problemas em estudos longitudinais.

Referências

BARROS, A. J. D. et al. O Mestrado do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFPel baseado em consórcio de pesquisa: uma experiência inovadora. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, p. 133–144, maio 2008.

GONÇALVES, H. et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. **International Journal of Epidemiology**, v. 47, n. 5, p. 1389–1390e, 1 out. 2018.

MURRAY, J. et al. Cohort Profile Update: 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study—follow-ups from 2 to 6-7 years, with COVID-19 impact assessment. **International Journal of Epidemiology**, v. 53, n. 3, p. dyae048, 11 abr. 2024.

TOVO-RODRIGUES, L. et al. Cohort Profile Update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study follow-up during adolescent years. **International Journal of Epidemiology**, v. 53, n. 1, p. dyad156, 1 fev. 2024.

VICTORA, C. G. et al. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. **International Journal of Epidemiology**, v. 37, n. 4, p. 704–709, ago. 2008.

Seção 3 - **ALTERAÇÕES DO PROJETO**

A versão final do projeto de pesquisa, com as alterações sugeridas pela banca na sua qualificação, está na primeira seção desse volume. Na presente seção, estão descritos as alterações e os desafios da execução do projeto.

Os principais elementos que exigiram adequações após a qualificação foram: operacionalização de variáveis de desfecho e exposição e plano de análise. As variáveis de desfecho aos 18 e 22 anos mostraram, como previsto, que as distribuições dos biomarcadores eram assimétricas com cauda à direita. O logaritmo natural foi a transformação aplicada, por ser a mais utilizada na literatura para essas medidas de biomarcadores inflamatórios e por alterar a escala da medida de maneira que a distribuição não se concentrasse apenas no polo esquerdo (próximo ao zero).

Para as duas medidas de IL-6, aos 18 e 22 anos, a transformação normalizou a distribuição. O mesmo não ocorreu com as variáveis de PCR (Apêndice A). Outras transformações foram aplicadas ao PCR, como, por exemplo, o logaritmo de base 10 ou inversa da medida, não resultando sucesso. Contudo, o teste de normalidade dos resíduos das regressões ajustadas demonstrou a viabilidade do uso de todas as variáveis de desfecho transformadas em logaritmo natural (Apêndice B).

As variáveis de exposição também sofreram adequações operacionais (Apêndice C). Na escolha das exposições que compuseram o projeto, foram elencadas variáveis que se referiam a “alguma vez na vida” e ao “último ano”. No decorrer das análises, decidiu-se utilizar apenas as com temporalidade de “últimos 12 meses” ou “no último ano”, para harmonizar as análises e definir um tempo máximo entre a exposição e a coleta dos biomarcadores. Sendo assim, os tipos de eventos estressores foram revistos e alterados. Portanto, o grupo de exposição à “violência urbana” e à “violência dentro do lar” foram excluídos das análises por sua ampla temporalidade (“alguma vez na vida”).

A variável número (anteriormente chamada de escore) de eventos estressores foi recategorizada, pois as categorias de “3 eventos” e “4 ou mais eventos” possuíam baixa frequência. Sendo assim, foi recategorizada em “nenhum evento”, “1 evento” e “2 eventos ou mais”, garantindo poder estatístico às análises. Os critérios de qualidade de ajuste demonstraram que a categorização não alterou de maneira importante (Apêndice D).

Quanto às covariáveis, foram adicionadas algumas e outras foram excluídas. Ao aprofundar os estudos na temática e conversar com professores, o modelo conceitual e de análise foi aprimorado. As variáveis *proxy* de nível socioeconômico

utilizadas foram: renda familiar aos 11 anos, para análises com exposição aos 18 anos e a renda familiar aos 18 anos nas análises cuja exposição foi avaliada aos 22 anos. Optou-se por não utilizar renda familiar e escolaridade materna coletadas no perinatal. A primeira foi coletada somente em unidade de salários-mínimos – inviabilizando qualquer trato analítico distinto, enquanto a escolaridade materna possuía grande correlação com a renda familiar, fato que levaria a um “superajuste” do modelo.

Estava previsto, inicialmente, o uso de variáveis coletadas aos 11 anos que representassem a exposição a eventos estressores na infância, objetivando evitar o confundimento por conta da associação descrita na literatura entre os que viveram tais eventos na infância e na adolescência de maneira crônica e que tinham maiores níveis de inflamação na vida adulta. As variáveis escolhidas a época foram: morte de um dos pais e abuso físico, ambas aos 11 anos de idade. Durante o preparo do banco foram adicionadas mais variáveis de eventos estressores vividos na infância e na adolescência. Duas delas provenientes do acompanhamento dos 11 anos e oito dos 15 anos (Apêndice E).

Aos 11 anos de idade também estava disponível as variáveis de saúde mental materna (medida por SRQ) e de separação dos pais. Aos 15 anos a: morte de um dos pais; separação dos pais, ter sido alienado dos pais para ser cuidado por outra pessoa, insegurança alimentar e carência de roupas, sentir que os pais não o queriam, sentir que algum familiar o odeia, ter sido machucado por familiar e ter sofrido abuso sexual foram acrescentadas.

As variáveis acima mencionadas foram dicotomizadas em 0 (não exposto) ou 1 (exposto). Logo, uma variável de contagem de exposição a eventos estressores aos 11 e/ou aos 15 anos de idade foi criada, sendo que a separação e a morte dos pais foram contabilizadas somente uma vez. Por fim, essa variável foi recategorizada em “até 3 eventos” e “4 eventos ou mais”. A escolha da ocorrência de “4 ou mais eventos estressores” até os 15 anos se baseou nas evidências de impacto da exposição sobre os biomarcadores inflamatórios acima desse número, em caráter cumulativo.

Também foram adicionadas, aos 15 anos, variáveis de exposição ao álcool e ao tabaco, saúde mental medida pelo SDQ e IMC para idade, todas para controle de confusão aos 18 anos (Apêndice E). A utilização dessas variáveis deu-se para evitar viés de confusão. O ajuste para tabagismo, IMC e consumo abusivo de álcool aos 18 anos não seria adequado devido seu possível papel mediador desses fatores. As

variáveis de exposição ao tabaco e ao álcool aos 15 anos são utilizadas no modelo como *proxies* de tabagismo e consumo abusivo de álcool, uma vez que não estão disponíveis informações para categorizar com mais qualidade tais exposições aos 15 anos.

Por fim, os testes de interação, previstos no projeto, com tabagismo, consumo abusivo de álcool e IMC mostraram interações. No entanto, quando estratificadas as associações geraram resultados inesperados. Após consultar professores do curso, para verificar se os ajustes e a metodologia de análise introduziram algum viés nas análises, foi detectado que as estratificações repetidas e o ajuste para variáveis coletadas juntamente com o desfecho exigiriam outro tipo de análise, diferentemente das regressões lineares delineadas no projeto. Essas análises estão apresentadas apenas nesse volume, como material suplementar, e não no artigo (Apêndice F).

Seção 4 - **ARTIGO ORIGINAL**
a ser submetido aos Cadernos de Saúde Pública

Título: Relação entre eventos estressores e marcadores inflamatórios em adultos jovens da Coorte de 1993

Autores: Hellena Storch Vieira, Bruna Gonçalves C. da Silva, Fernando C. Wehrmeister, Ana M. B. Menezes, Isabel Oliveira e Helen Gonçalves

Resumo: A relação entre eventos estressores (EE) agudos e biomarcadores de inflamação são pouco investigados em contextos observacionais e entre jovens adultos, portanto, o estudo objetivou investigar a associação entre exposição a EE e níveis de dois biomarcadores inflamatórios, Proteína-C reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6), aos 18 e 22 anos de idade. Foram incluídos nas amostras os participantes da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas, RS, com dados completos de exposição e desfechos (N=2.871 aos 18 anos e N=2.444 aos 22 anos). A exposição foi avaliada como número de eventos (nenhum, 1 EE, ≥ 2 EE) e em seis grupos de EE aos 18 anos e oito aos 22 anos. Foram aplicados modelos de regressão linear brutos e ajustados, analisando associações transversais e longitudinais, e testes de interação com sexo. As associações não estratificadas foram nulas ou controversas. Já a estratificação demonstrou que homens expostos a abuso físico aos 22 anos apresentaram maiores níveis de ambos os biomarcadores (beta PCR: 0,41; IC95%: 0,04 a 0,78; beta IL-6: 0,26; IC95%: 0,06 a 0,46). Mulheres expostas a mudança indesejada aos 18 anos apresentaram maiores níveis de IL-6 aos 18 anos (beta: 0,15; IC95%: 0,02 a 0,28) e exposição a problemas nas relações aos 22 anos estava associado com menores níveis de PCR na mesma idade entre as mulheres (beta: -0,15; IC95%: -0,29 a -0,01). Os resultados indicam que o impacto de EE na inflamação variam conforme o tipo de evento, a fase da vida e o sexo, possivelmente devido a diferenças em mecanismos biopsicológicos.

Palavras-chave: Evento estressor; Estresse; Inflamação; Proteína-C reativa; Interleucina-6; Adolescência; Jovem-adulto.

Title: Association between stressful events and inflammatory markers in young adults: a study of the 1993 Pelotas Birth Cohort

Authors: Hellena Storch Vieira, Bruna Gonçalves C. da Silva, Fernando C. Wehrmeister, Ana M. B. Menezes, Isabel Oliveira e Helen Gonçalves

Abstract: The relationship between acute stressful events (SE) and biomarkers of inflammation is poorly investigated in observational contexts and among young adults. Therefore, the study aimed to investigate the association between exposure to SE and levels of two inflammatory biomarkers, C-reactive protein (CRP) and Interleukin-6 (IL-6), at 18 and 22 years of age. Participants from the 1993 Pelotas Birth Cohort in Rio Grande do Sul, Brazil, with complete data on exposure and outcomes were included in the samples (N=2,871 at 18 years and N=2,444 at 22 years). Exposure was assessed as the number of events (none, 1 SE, ≥ 2 SE) and in six SE groups at 18 years and eight at 22 years. Crude and adjusted linear regression models were applied, analyzing cross-sectional and longitudinal associations, along with interaction tests by sex. The unstratified associations were null or controversial. However, stratification showed that men exposed to physical abuse at 22 years had higher levels of both biomarkers (CRP beta: 0.41; 95% CI: 0.04 to 0.78; IL-6 beta: 0.26; 95% CI: 0.06 to 0.46). Women exposed to unwanted change at 18 years had higher levels of IL-6 at 18 years (beta: 0.15; 95% CI: 0.02 to 0.28), and exposure to relationship problems at 22 years was associated with lower CRP levels at the same age among women (beta: -0.15; 95% CI: -0.29 to -0.01). The results indicate that the impact of SE on inflammation varies according to the type of event, life stage, and sex, possibly due to differences in biopsychological mechanisms.

Key words: Stressful Events; Stressful Life Events; Stress; Inflammation; C-Reactive Protein; Interleukin-6; Adolescence; Young Adult.

INTRODUÇÃO

O estresse ocorre quando demandas ambientais desafiadoras exigem adaptações que excedem as capacidades de controle do organismo¹⁻³. Na literatura, o termo “estresse” frequentemente se refere a demandas subjetivas, também descritas como estresse social ou psicológico, abrangendo tanto eventos negativos, como perdas, traumas ou conflitos, quanto eventos positivos, como mudanças importantes e desejadas na vida⁴. A exposição a eventos estressores pode desencadear efeitos imediatos e persistentes¹, conforme duração e intensidade da exposição. O estresse crônico está vinculado positivamente ao desenvolvimento de psicopatologias, doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes mellitus⁵⁻⁶. No entanto, os efeitos da exposição aguda não estão claros na literatura, com estudos relatando efeitos positivos e negativos⁷⁻⁸.

Um dos desafios na investigação do estresse é a existência de diferenças teóricas e conceituais sobre mecanismos decorrentes dos eventos, a forma mais adequada de mensurá-los e suas consequências. Do ponto de vista fisiológico, o estresse agudo induz desequilíbrio homeostático, cuja resposta – incluindo ativação do eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal (HPA), liberação de hormônios adrenais e modulação do sistema imunológico e inflamatório⁹ – está associada a efeitos negativos de longo prazo, conforme observado em estudos⁹⁻¹¹. A plausibilidade biológica apontada para essa relação está na ativação persistente destes sistemas e no desenvolvimento de resistência celular aos hormônios liberados, levando a ineficiência do *feedback* negativo para cessar a inflamação¹¹⁻¹³. Todavia, essas respostas podem ser adaptativas, servindo como alerta para defesa e aprendizagem.

Poucos estudos têm abordado a associação à exposição ao estresse agudo e a elevação da inflamação monitorada por biomarcadores inflamatórios, como Proteína C Reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6), em um contexto observacional avaliando o tempo de latência dos efeitos. Ambos os biomarcadores são proteínas de fase aguda, desempenhando papéis distintos de sinalização e ativação da inflamação e seu aumento basal, entre outros agentes inflamatórios, sendo investigados para explicar os mecanismos pelos quais o estresse causa ou agrava desfechos negativos em saúde¹⁴.

Características como sexo, cor da pele e nível socioeconômico se associam tanto a maiores chances de exposição quanto a maiores níveis dos desfechos,

mediados por fatores biológicos e sociais¹⁵⁻¹⁶. Em particular, o sexo pode atuar como modificador de efeito nessa associação, influenciando na modulação dos hormônios sexuais exercida sobre a regulação da inflamação, além de diferenças na propensão à exposição, na sensibilidade e na resposta ao estresse¹⁷⁻¹⁹.

Atenção insuficiente tem sido dada à faixa etária de exposição, especialmente entre o fim da adolescência e o início da vida adulta²⁰ - período de importantes mudanças, como a entrada no mercado de trabalho, a maior independência em relação ao núcleo familiar, as crescentes responsabilidades frente ao futuro e a troca das figuras de apego/identificação. São situações desafiadoras e podem ser estressoras²⁰. A falta de estudos avaliando, nesse período, a incidência do estresse e dos efeitos crônicos e agudos da exposição nos níveis de PCR e IL-6 indica: (1) falta de entendimento sobre quando esse tipo de exposição pode ser mais prejudicial e (2) qual o tempo de latência dos efeitos da exposição nesses biomarcadores. Ainda, é limitada a avaliação de diferentes eventos estressores e níveis dos biomarcadores em países com desigualdades sociais importantes²¹. Assim, o presente estudo objetiva avaliar a associação entre eventos estressores e níveis de inflamação aos 18 anos e 22 anos de idade, por meio da dosagem sorológica da Proteína C Reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6), em indivíduos pertencentes a um estudo de coorte de nascimentos do sul do Brasil. Para tal, serão realizadas análises transversais aos 18 e 22 anos e uma análise longitudinal, avaliando a exposição ao final da adolescência e o desfecho no início da vida adulta.

METODOLOGIA

Amostra

A amostra analisada neste estudo é derivada da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas (RS), um estudo longitudinal de base populacional. Durante o período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 1993, todas as maternidades da cidade de Pelotas foram visitadas diariamente para identificar os nascimentos e as mães residentes na zona urbana foram convidadas a participar do estudo. Dados de 5.249 nascidos vivos foram coletados (99,7% de todos os nascimentos elegíveis), constituindo a amostra original da coorte no perinatal (baseline). Após o perinatal, os participantes foram acompanhados em diferentes estágios e idades do ciclo vital. Para o presente artigo, foram utilizados dados principalmente dos acompanhamentos

realizados aos 18 e 22 anos. Detalhes metodológicos adicionais e taxas de acompanhamento estão disponíveis em publicações anteriores²²⁻²³.

Os acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Os acompanhamentos dos 18 e 22 anos estão inscritos sob os protocolos aprovados de número 05/2011 e 1.250.366, respectivamente. Em todos os acompanhamentos os participantes, ou seus responsáveis legais quando menores de 18 anos, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Proteínas pró-inflamatórias: PCR e IL-6

Amostras sanguíneas foram coletadas por punção venosa da veia cubital, sem jejum, em ambos os acompanhamentos (mulheres grávidas não realizaram a coleta). A dosagem sorológica da IL-6 foi realizada por meio do método imunoenzimático ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), utilizando o kit Quantikine® HS Human IL-6 Immunoassay (R&D Systems®, Inc.; Minneapolis, MN55413, USA) e a leitora SpectraMax 190 (Molecular Devices Corp, California, USA). A dosagem de PCR foi conduzida pela técnica de imunoturbidimetria (Labtest Diagnóstica SA, Minas Gerais, Brasil). Ambas as medidas foram expressas em mg/L e os coeficientes de precisão intra- e inter-ensaio foram 4,1% e 13% para IL-6 e 1,98% e 2,09% para PCR. Devido à distribuição assimétrica das medidas, os dados foram transformados para o logaritmo natural para a sequência das análises.

Eventos Estressores

Nos acompanhamentos aos 18 e 22 anos, dados sobre exposição a eventos estressores foram coletados por meio de um questionário padronizado próprio (disponível em: <https://epidemio-ufpel.org.br/coorte-1993/>), elaborado com base no *Childhood Trauma Questionnaire* – CTQ, instrumento de avaliação retrospectiva de experiências adversas e traumáticas, validado no Brasil²⁴⁻²⁵.

As perguntas incluíam temporalidades como “nos últimos 12 meses”, “em que data isso aconteceu?” e “que idade você tinha quando...?”. A partir das respostas, foram construídas duas variáveis: número de eventos estressores no último ano e grupos de eventos estressores (classificados conforme a natureza do estressor).

O número de eventos estressores foi calculado de forma consistente nos dois acompanhamentos, como uma contagem dos eventos relatados, e, posteriormente, classificado em três categorias: nenhum evento, 1 evento e 2 ou mais eventos.

Aos 18 anos, os grupos de eventos estressores incluíram: problemas financeiros (dificuldades financeiras maiores que o habitual); abuso físico (violência física por parte dos pais); disfunção do lar (separação dos pais); morte (falecimento de parente próximo, pai ou mãe); mudança indesejada (troca de residência); problemas nas relações (término de relacionamento).

Aos 22 anos, os grupos foram expandidos, incluindo: abuso sexual (por familiar ou não familiar); discriminação (por raça/cor, gênero, sexualidade, nível socioeconômico, doença ou religião). Os grupos que foram acrescidos de mais eventos aos 22 anos foram: abuso físico (incluindo ameaças verbais ou agressões sem arma por familiares); mudança indesejada (incluindo troca de bairro); problemas nas relações (incluindo sentimento de isolamento, conflitos interpessoais e perda de amizades).

Covariáveis

O modelo teórico utilizado para a estruturação dos modelos de análise foi fundamentado em arcabouço teórico pré-existente e adaptado às condições específicas de execução deste estudo. As variáveis incluídas nas análises para controle de confusão foram: sexo (feminino/masculino), raça/cor (branco, preto, pardo, indígena e amarelo), renda familiar aos 11 anos (em quintis), história de exposição a eventos estressores e saúde mental, índice de massa corporal (IMC), tabagismo e uso de álcool. Todas elas coletadas em acompanhamento antecedente às exposições, com detalhamento a seguir. A variável de sexo também foi analisada como modificadora de efeito nas associações.

A variável de histórico de exposição a eventos estressores foi construída por meio da contagem de eventos relatados em questionários gerais ou confidenciais dos acompanhamentos dos 11, 15 e 18 anos. Essa variável foi dicotomizada em duas categorias: “até 3 eventos” e “4 ou mais eventos”. Aos 11 anos, os eventos mensurados foram separação ou morte dos pais, abuso físico e saúde mental materna (avaliada pelo *Self-Reporting Questionnaire – SRQ-20*)²⁶. Aos 15 anos, além dos eventos anteriores, incluiu-se violência doméstica, abuso sexual e negligência

física e emocional. A contagem também incorporou os eventos relatados aos 18 anos mencionados anteriormente.

As medidas de saúde mental diferiram entre os acompanhamentos analisados. Aos 18 anos, foi considerada a avaliação de saúde mental realizada aos 15 anos, usando o *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ)²⁷⁻²⁸. O SDQ, composto por 25 questões, divididas em cinco subescalas, foi respondido pelas mães dos participantes. Foi criada uma variável binária para identificar participantes classificados como “límitrofes” nas subescalas de problemas de relacionamento e/ou comportamento emocional, definindo “presença” ou “ausência” de dificuldades.

Para a análise aos 22 anos, utilizou-se os diagnósticos de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e/ou Transtorno Depressivo Maior (TDM) identificados no acompanhamento anterior (aos 18 anos) pelo *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI)²⁹⁻³⁰. Os participantes foram classificados como: “ausência de transtornos”, “somente TAG”, “somente TDM” ou “ambos os transtornos”.

O IMC foi calculado a partir das medidas de peso e altura coletadas durante os acompanhamentos na Clínica do estudo, nos anos de 2008 e 2011. O peso (em kg) foi aferido utilizando a balança integrada ao aparelho *BodPod* (COSMED S.R.L), e para a coleta da medida de altura (em cm) foi usado um estadiômetro (Haspenden Portable Stadiometer).

As variáveis de tabagismo e de consumo abusivo de álcool, ambas respondidas no questionário geral, foram consideradas de duas formas. O tabagismo foi definido como positivo quando, aos 18 anos, os participantes relataram fumar “atualmente”. Através do uso do *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT)³¹ foi possível identificar o consumo abusivo de álcool em quem alcançou oito ou mais pontos no teste. No acompanhamento dos 15 anos, o consumo de tabaco e o de álcool foram relatados em questionário autoaplicado, quando perguntado se no último mês utilizaram uma ou mais vezes tais substâncias.

Análises estatísticas

Inicialmente, foram realizadas análises descritivas para caracterizar a amostra quanto à distribuição das variáveis utilizadas nos dois acompanhamentos. Essa etapa também incluiu a comparação entre as amostras analíticas e a original da coorte.

Para avaliar a associação entre número e grupos de eventos estressores e as medidas de cada biomarcador transversalmente aos 18 e aos 22 anos e longitudinalmente (exposição aos 18 e desfecho aos 22 anos), foram realizadas análises de regressão linear. Elas foram conduzidas com e sem ajuste para as covariáveis previamente definidas. Para controle de causalidade reversa, foram utilizadas covariáveis coletadas nos acompanhamentos anteriores ao da exposição. Aos 11 e 15 anos para análises quando a exposição a eventos estressores foi avaliada aos 18 anos; aos 18 anos para análises em que a exposição foi aos 22 anos. Adicionalmente, foi aplicada a ponderação pelo inverso da probabilidade de ser acompanhado, utilizando variáveis do perinatal (sexo do participante, cor da pele da mãe, escolaridade materna e renda familiar). A probabilidade de não participação nos acompanhamentos aos 18 e 22 anos foi estimada, e os pesos selecionados através da avaliação das diferenças absolutas padronizadas (Tabela suplementar 1). Ainda, análises de sensibilidade excluindo indivíduos que faziam uso de corticoides ou anticoncepcional, nos 15 dias anteriores à coleta dos desfechos foram realizadas (Tabela suplementar 2).

Por fim, foi testada a interação entre o sexo e cada uma das exposições, pela inclusão de termos de interação nos modelos ajustados da regressão, e considerada significativa quando o valor $p \leq 0,2$. Em casos de interação significativa, os resultados dos modelos ajustados foram estratificados de acordo com as categorias de sexo.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no *software* STATA versão 17.0 (StataCorp LLC).

RESULTADOS

Dados completos das exposições e dos desfechos estavam disponíveis aos 18 anos para 2871 participantes e aos 22 anos de 2444 participantes, e ambos foram considerados nas análises. Inicialmente, verificou-se que somente na amostra dos 22 anos havia diferenças quanto à escolaridade e renda familiar quando comparada à amostra original (baseline) da Coorte (Tabela 1). Entre os analisados aos 22 anos, há mais filhos de mães que no nascimento tinham ≥ 9 anos completos de estudo e menos com renda familiar ≤ 1 salário-mínimo.

A análise de sensibilidade para exclusão do uso de corticoides não alterou as associações ajustadas, porém, a exclusão do uso de anticoncepcional alterou de

maneira mais relevante os resultados. As análises brutas e ajustadas ponderadas pelo inverso da probabilidade de acompanhamento nos recortes demonstraram que a ponderação alterou principalmente as análises brutas, portanto, aqui são apresentadas as análises ponderadas.

A amostra aos 18 e 22 anos foi composta principalmente por mulheres e indivíduos de cor da pele branca, representando 52% e 51% e 63% e 64%, respectivamente (**Tabelas 1 e 2**). Grande parte dos jovens estava com peso adequado (73% aos 18 anos e 57% aos 22 anos) e menos de 30% eram tabagistas e haviam consumido abusivamente bebidas alcoólicas. Cerca de 37% aos 18 anos e 49% aos 22 anos relataram não ter experienciado, no último ano, algum evento estressor avaliado. Em ordem decrescente, os grupos de eventos estressores mais prevalentes foram: morte, problemas nas relações e problemas financeiros aos 18 anos; e morte, problemas nas relações e discriminação aos 22 anos (**Tabela 2**).

A **Tabela 3** descreve as análises transversais brutas e ajustadas aos 18 e 22 anos para ambos os biomarcadores inflamatórios. Aos 18 anos, as análises brutas indicaram que a exposição a 2 ou mais eventos estressores no último ano, comparada a nenhum evento estresse e ter sofrido abuso físico estavam associadas unicamente com maiores níveis de PCR, enquanto mudança indesejada de casa/bairro estava associada unicamente com maiores níveis de IL-6. Problemas nas relações associou-se à maiores níveis de ambos os biomarcadores nas análises brutas. No entanto, após ajustes para confundidores, nenhuma dessas associações permaneceu significativa.

Aos 22 anos, nenhuma associação significativa foi encontrada na análise bruta. Porém, após ajustes para possíveis confundidores, observou-se que a exposição a 2 ou mais eventos estressores, comparada a exposição a nenhum evento, estava associada a menores níveis de PCR ($\beta=-0,15$; IC95% = -0,27; -0,02).

Na análise longitudinal, também descrita na **Tabela 3**, verificou-se que a exposição no último ano a 2 ou mais eventos estressores, abuso físico e mudança indesejada de casa/bairro aos 18 anos estava associada a maiores níveis de PCR aos 22 anos nos modelos brutos. Após ajustes, nenhuma associação se manteve, no entanto, observou-se uma associação entre problemas financeiros e maiores níveis de PCR ($\beta=0,18$; IC95% = 0,01; 0,34).

Os valores p dos termos de interação com a variável sexo. Nos modelos para PCR, o sexo interagiu com as seguintes variáveis: problemas financeiros e abuso físico aos 18 anos e, aos 22 anos, número de eventos estressores, abuso físico e problemas nas relações. Nos modelos para IL-6, o sexo interagiu com mudança indesejada de casa/bairro aos 18 anos e com o número de eventos estressores, problemas financeiros e abuso físico no modelo longitudinal.

A partir das estratificações por sexo, foi possível observar associações, ajustadas para confundidores, das exposições com os biomarcadores dentro dos estratos (**Tabela 4**). Aos 18 anos, entre as mulheres, houve associação da exposição à mudança indesejada de casa/bairro com aumento dos níveis de IL-6 ($\beta=0,15$; IC95%= 0,02; 0,28). Aos 22 anos, a exposição a apenas 1 evento estressor no último ano foi associada com diminuição dos níveis de PCR apenas nos homens ($\beta=-0,21$; IC95%= -0,39; -0,02) e a exposição a problemas nas relações foi associada a menores níveis de PCR somente entre mulheres ($\beta=-0,15$; IC95%= -0,29; -0,01). Além disso, houve associação do abuso físico com maiores níveis de ambos os biomarcadores entre homens aos 22 anos (β PCR=0,41; IC95%= 0,04; 0,78; β IL-6=0,26; IC95%= 0,06; 0,46). Na análise longitudinal estratificada para sexo, apenas problemas financeiros aos 18 anos foi associado com maiores níveis de IL-6 aos 22 anos entre as mulheres ($\beta=0,10$; IC95%= 0,01; 0,20).

DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que a associação não estratificada entre tipos de eventos estressores e biomarcadores inflamatórios foi majoritariamente nula, tanto nos recortes transversais quanto no longitudinal. Ademais, as estratificações apresentaram alguns resultados controversos.

Associações observadas nas análises não estratificadas – como a relação entre o maior número de eventos aos 22 anos com níveis menores de PCR na mesma idade e ter problemas financeiros aos 18 anos com níveis maiores de PCR aos 22 anos – desaparecem após estratificação por sexo. A redução dos níveis de PCR observada para a categoria de dois ou mais eventos aos 22 anos não está presente em nenhum dos estratos, e entre os homens se observa a diminuição dos níveis de PCR para apenas a categoria um evento aos 22 anos. Surpreendentemente, a relação positiva entre problemas financeiros aos 18 anos e elevação dos níveis

séricos de PCR aos 22 anos também desapareceu após estratificação, mas mostrou relação com níveis maiores de IL-6 aos 22 anos exclusivamente em mulheres.

Outros resultados reforçam a hipótese de modificação de efeito pelo sexo, como entre problemas nas relações aos 22 anos e mudança indesejada de casa/bairro aos 18 anos e níveis menores de PCR e maiores de IL-6 nas mesmas idades, respectivamente, apenas em mulheres, assim como entre abuso físico aos 22 anos e níveis maiores de ambos os biomarcadores somente em homens. Tais achados sugerem que as diferenças de percepção de estresse, as estratégias de enfrentamento (psicológico e mecanismos fisiológicos) executadas por cada sexo se diferem. Essa disparidade ressalta a importância de análises estratificadas por sexo em estudos sobre o tema.

Apesar do comportamento controverso, a associação longitudinal entre problemas financeiros aos 18 anos e níveis elevados de PCR aos 22 anos sugere que estressores crônicos, vinculados à insegurança socioeconômica, exercem efeitos cumulativos, possivelmente mediados por mecanismos comportamentais (como dieta, sedentarismo e tabagismo) e psicofisiológicos (hiperatividade do eixo HPA e distúrbios de humor). Ademais, a interação da exposição com o sexo feminino é possivelmente explicada pelas dificuldades que enfrentam no mercado de trabalho, os menores salários em relação ao sexo masculino, as múltiplas tarefas e sobrecargas decorrentes e as maiores propensões a fatores de risco em saúde, entre outros: acúmulo de gordura corporal (hormônios femininos), prática de atividade física diminuída em relação aos homens e maior prevalência de sintomas depressivos³²⁻³⁴. Está amplamente consolidado que vivenciar pobreza, ou pertencer a um nível socioeconômico mais baixo produz desfechos negativos em saúde, especialmente aqueles relacionados ao estresse e ao aumento da inflamação basal³⁵. As evidências do presente estudo avançam ao demonstrar que esse tipo de estresse, no período de entrada na vida adulta, ainda pode influenciar na inflamação de maneira semelhante aos impactos observados na infância.

Os homens que foram expostos ao abuso físico apresentaram maiores níveis de PCR e IL-6, enquanto as mulheres expostas a problemas nas relações apresentaram menores níveis de PCR comparadas àquelas que não experienciaram. Estas relações permitem inferir diferenças entre os sistemas de regulação do estresse e de enfrentamento às situações adversas e as socializações impostas à cada sexo. Enquanto meninos são socializados com base na agressividade e disputa de força,

as meninas são socializadas para serem mães, encontrarem bons parceiros e apresentar comportamentos resilientes, além de aprenderem a mobilizar rede de apoio social para dados eventos, podendo assim atenuar a resposta inflamatória. Não descartando também diferenças fisiológicas dos dois tipos de organismo na cadeia de ativação e cessação do estresse.

Na revisão de literatura conduzida previamente à execução deste estudo, não foram encontrados trabalhos que exploraram diretamente o objetivo aqui colocado. Essa ausência gera especulações sobre um possível viés de publicação, mesmo que a ausência de associações em dadas condições seja um dado importante para o avanço do conhecimento, como destacado nesta seção. É um desafio complexo analisar o fenômeno do estresse, como os organismos se adaptam a ele e quais as consequências dessa adaptação em decorrência de múltiplos fatores, como as características fisiológicas relacionadas à inflamação (algumas delas com relação bidirecional). Neste estudo, a abordagem analítica simplificada foi adotada, utilizando uma amostra relativamente numerosa, proveniente de um estudo de base populacional e com temporalidades bem definidas, conferindo, assim, maior robustez analítica. Ainda assim, fazem-se necessárias explorações adicionais para compreender o papel dos aspectos subjetivos, as estratégias de adaptação e de mitigação e as demais rotas biológicas envolvidas no fenômeno.

Algumas limitações precisam ser elencadas. O tamanho da amostra e, por conseguinte, a pequena prevalência de algumas categorias de eventos estressores, pode ter limitado o poder estatístico para a observação de associações. Por exemplo, o número de eventos estressores não pôde ser analisado em cinco categorias (nenhum evento, 1 evento, 2 eventos, 3 eventos e 4 ou mais eventos) devido à baixa frequência das últimas duas categorias. Um segundo aspecto limitante foi a ausência de dados sobre a percepção (subjetiva) dos eventos na psique, aspecto inerente ao tema e ainda muito a ser discutido na literatura da área. A naturalização/normatização de determinadas situações violentas ou de ambientes com elevadas cargas de violência podem influenciar no modo como uma exposição é sentida, logo no teor da resposta também biológica. Além disso, a facilidade ou a dificuldade de enfrentamento de adversidades são fatores importantes na quantificação e na resposta ao estresse frente a um evento estressor³⁶⁻³⁷. Por fim, a complexidade da relação entre estresse e inflamação, dada pela lista de implicações fisiológicas e

comportamentais que a exposição está associada e a sensibilidade frente ao estressor, exige um maior rigor metodológico, nem sempre encontrada na literatura na área.

Apesar das limitações apontadas, o presente estudo adiciona evidências à literatura atual, propondo mais elementos para entender a relação entre estresse e inflamação. O uso de dados de uma Coorte de base populacional, com acompanhamentos de décadas e alta taxa de acompanhamento, usando controle robusto para confundidores e uma análise estratificada por sexo conferem solidez ao trabalho. Futuros estudos, por exemplo, podem explorar marcadores epigenéticos e redes de mediadores comportamentais e psicológicos para desvendar mecanismos não lineares na relação estresse e inflamação.

Em contextos de desigualdade social, como o Brasil, intervenções multiníveis, que integrem políticas de redução de iniquidades e promoção de recursos psicossociais, podem ser estratégias promissoras para mitigar os efeitos do estresse crônico na saúde ao longo da vida.

Outros trabalhos podem investigar os mecanismos biológicos que conectam os eventos estressores (número ou gravidade percebida) a biomarcadores inflamatórios específicos vinculados a ele, incluir medições longitudinais para identificar padrões de latência não detectados e incorporar marcadores adicionais (ex.: cortisol) e variáveis contextuais (como tipo de apoio social e dado por quem) para compreender interações complexas entre EE e saúde ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

- ¹ COHEN, S.; GIANAROS, P. J.; MANUCK, S. B. A Stage Model of Stress and Disease. **Perspectives on psychological science: a journal of the Association for Psychological Science**, v. 11, n. 4, p. 456–463, jul. 2016.
- ² DEL GIUDICE, M. et al. What Is Stress? A Systems Perspective. **Integrative and Comparative Biology**, 22 set. 2018.
- ³ TROISI, A. Social stress and psychiatric disorders: Evolutionary reflections on debated questions. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 116, p. 461–469, 1 set. 2020.
- ⁴ MCEWEN, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 8, n. 4, 2006.
- ⁵ DANESE, A. et al. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 163, n. 12, p. 1135–43, 2009.

- ⁶ HAKAMATA, Y. et al. Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 65, p. 100994, abr. 2022.
- ⁷ SHIELDS, G. S.; SAZMA, M. A.; YONELINAS, A. P. The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 68, p. 651–668, set. 2016.
- ⁸ JESSOP, D. S. The power of positive stress and a research roadmap. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 22, n. 5, p. 521–523, set. 2019.
- ⁹ BARTHEL, M.-C. et al. Habituation of the biological response to repeated psychosocial stress: a systematic review and meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 169, p. 105996, 1 fev. 2025.
- ¹⁰ ADLER, N. E.; OSTROVE, J. M. Socioeconomic Status and Health: What We Know and What We Don't. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 896, n. 1, p. 3–15, dez. 1999.
- ¹¹ BERENS, A. E.; JENSEN, S. K. G.; NELSON, C. A. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. **BMC Medicine**, v. 15, n. 1, p. 135, dez. 2017.
- ¹² BROWN, M.; WORRELL, C.; PARIANTE, C. M. Inflammation and early life stress: An updated review of childhood trauma and inflammatory markers in adulthood. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 211, p. 173291, dez. 2021.
- ¹³ DEMPSTER, K. S. et al. Linking the hemodynamic consequences of adverse childhood experiences to an altered HPA axis and acute stress response. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 93, p. 254–263, mar. 2021.
- ¹⁴ MCEWEN, B. S. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1032, p. 1–7, dez. 2004.
- ¹⁵ ROBINETTE, J. W. et al. Neighborhood Features and Physiological Risk: An Examination of Allostatic Load. **Health & place**, v. 41, p. 110–118, set. 2016.
- ¹⁶ SANTIAGO, C. D.; WADSWORTH, M. E.; STUMP, J. Socioeconomic status, neighborhood disadvantage, and poverty-related stress: Prospective effects on psychological syndromes among diverse low-income families. **Journal of Economic Psychology**, v. 32, n. 2, p. 218–230, mar. 2011.
- ¹⁷ BALE, T. L.; EPPERSON, C. N. Sex differences and stress across the lifespan. **Nature neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 1413–1420, out. 2015.
- ¹⁸ MÖLLER-LEIMKÜHLER, A. M. Higher comorbidity of depression and cardiovascular disease in women: a biopsychosocial perspective. **The World Journal of Biological**

Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, v. 11, n. 8, p. 922–933, dez. 2010.

- ¹⁹ MURPHY, M. O.; LORIA, A. S. Sex-specific effects of stress on metabolic and cardiovascular disease: are women at higher risk? **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 313, n. 1, p. R1–R9, 1 jul. 2017.
- ²⁰ ROBERTS, B. W.; DAVIS, J. P. Young Adulthood Is the Crucible of Personality Development. **Emerging Adulthood**, v. 4, n. 5, p. 318–326, out. 2016.
- ²¹ RUANO, A. L. et al. Understanding inequities in health and health systems in Latin America and the Caribbean: a thematic series. **International Journal for Equity in Health**, v. 20, n. 1, p. 94, 6 abr. 2021.
- ²² GONÇALVES, H. et al. Cohort Profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up visits in adolescence. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 4, p. 1082–1088, ago. 2014.
- ²³ GONÇALVES, H. et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. **International Journal of Epidemiology**, v. 47, n. 5, p. 1389–1390e, 1 out. 2018.
- ²⁴ BERNSTEIN, D. P. et al. Initial Reliability and Validity of a New Retrospective Measure of Child Abuse and Neglect. **American Journal of Psychiatry**, v. 8, n. 151, p. 1132–1136, ago. 1994.
- ²⁵ BERNSTEIN, D. P. et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. **Child Abuse & Neglect**, v. 27, n. 2, p. 169–190, 1 fev. 2003.
- ²⁶ PARAVENTI, F. et al. Psychometric properties of the self-reporting questionnaire (SRQ-20): measurement invariance across women from Brazilian community settings. **Comprehensive Psychiatry**, v. 58, p. 213–220, abr. 2015.
- ²⁷ GOODMAN, R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. **Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines**, v. 38, n. 5, p. 581–586, jul. 1997.
- ²⁸ WOERNER, W. et al. The Strengths and Difficulties Questionnaire overseas: evaluations and applications of the SDQ beyond Europe. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 13 Suppl 2, p. II47-54, 2004.
- ²⁹ AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 22, p. 106–115, set. 2000.

- ³⁰ SHEEHAN, D. V. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 59 Suppl 20, p. 22- 33; quiz 34-57, 1998.
- ³¹ SAUNDERS, J. B. et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. **Addiction (Abingdon, England)**, v. 88, n. 6, p. 791–804, jun. 1993
- ³² GOLDFARB, E. V.; SEO, D.; SINHA, R. Sex differences in neural stress responses and correlation with subjective stress and stress regulation. **Neurobiology of Stress**, v. 11, p. 100177, 25 maio 2019.
- ³³ HEISE, L. et al. Gender inequality and restrictive gender norms: framing the challenges to health. **The Lancet**, v. 393, n. 10189, p. 2440–2454, 15 jun. 2019.
- ³⁴ HODES, G. E. et al. Sex Differences in Stress Response: Classical Mechanisms and Beyond. **Current Neuropharmacology**, v. 22, n. 3, p. 475–494, 2024.
- ³⁵ JENSEN, S. K. G.; BERENS, A. E.; NELSON, C. A. 3RD. Effects of poverty on interacting biological systems underlying child development. **The Lancet. Child & adolescent health**, v. 1, n. 3, p. 225–239, nov. 2017.
- ³⁶ BARTHEL, M.-C. et al. Habituation of the biological response to repeated psychosocial stress: a systematic review and meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 169, p. 105996, fev. 2025.
- ³⁷ LOW, C.; MATTHEWS, K.; HALL, M. Elevated C-reactive protein in adolescents: roles of stress and coping. **Psychosomatic medicine**, v. 75, n. 5, p. 449–52, jun. 2013.

Tabela 1. Comparação de características do nascimento entre as amostras dos 18 e 22 anos e a amostra original (baseline), Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

Características do nascimento	Baseline	18 Anos	22 anos
	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)
Sexo	N=5248	N=2871 p=0,177	N=2444 p=0,499
Feminino	50,4 (49,0; 51,8)	52,0 (50,1; 53,8)	51,2 (49,2; 53,2)
Masculino	49,6 (48,2; 51,0)	48,03 (46,2; 49,9)	48,8 (46,8; 50,8)
Escolaridade materna em anos completos	N=5242	N=2867 p=0,176	N=2440 p=0,003
0 - 4 anos	28,0 (26,8; 29,2)	26,1 (24,5; 27,8)	24,5 (22,8; 26,2)
5 - 8 anos	46,2 (44,9; 47,6)	47,9 (46,0; 49,7)	47,3 (45,4; 49,3)
≥ 9 anos	25,8 (24,6; 27,0)	26,0 (24,4; 27,7)	28,2 (26,4; 30,0)
Renda familiar em salários-mínimos (SM)	N=5137	N=2822 p=0,358	N=2410 p=0,040
≤1 SM	18,8 (17,8; 19,9)	17,4 (16,1; 18,9)	15,6 (14,2; 17,1)
1,1 – 3 SM	41,8 (40,5; 43,2)	42,3 (40,5; 44,1)	42,7 (40,7; 44,6)
3,1 – 6 SM	23,5 (22,3; 24,6)	25,0 (23,4; 26,6)	25,3 (23,6; 27,0)
6,1 – 10 SM	8,4 (7,7; 9,2)	8,3 (7,3; 9,3)	8,8 (7,8; 10,0)
>10 SM	7,5 (6,8; 8,2)	7,1 (6,2; 8,1)	7,6 (6,6; 8,7)
Cor da pele da mãe	N=5247	N=2871 p=0,244	N=2444 p=0,606
Branca	77,3 (76,2; 78,5)	75,8 (74,2; 77,3)	76,6 (74,9; 78,2)
Preta	18,2 (17,2; 19,3)	19,7 (18,3; 21,2)	19,1 (17,6; 20,7)
Outra	4,5 (3,9; 5,1)	4,6 (3,9; 5,4)	4,3 (3,6; 5,2)

SM: Salários-mínimos; Valor de p do teste de qui-quadrado.

Tabela 2. Cor da pele, características comportamentais e prevalência de eventos estressores aos 18 e 22 anos, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

Características	18 anos (N=2871)		22 anos (N=2444)	
	n	%	n	%
Cor/Raça do participante				
Branco	1805	62,9	1561	63,9
Preto	451	15,7	378	15,5
Pardo	502	17,5	413	16,9
Amarelo	58	2,0	43	1,8
Indígena	55	1,9	49	2,0
Tabagismo atual	374	13,0	367	15,0
Abuso de álcool	733	25,5	532	21,8
Estado nutricional atual (IMC)				
Adequado	2099	73,4	1392	57,1
Sobrepeso	484	16,9	663	27,2
Obesidade	278	9,7	382	15,7
Número de eventos estressores				
Nenhum	1050	36,6	559	22,9
1 evento	1024	35,7	700	28,6
2 eventos ou mais	797	27,8	1185	48,5
Grupos de eventos estressores				
Problemas financeiros	367	12,8	441	18,0
Abuso físico	68	2,4	115	4,7
Disfunção do lar	58	2,0	118	4,8
Morte	1379	48,0	1275	52,2
Mudança indesejada	169	5,9	147	6,0
Problemas nas relações	578	20,1	1085	43,2
Abuso sexual	NC	NC	33	1,4
Discriminação	NC	NC	462	18,9

NC: Não coletado

Tabela 3. Associações transversais ponderadas entre eventos estressores e níveis séricos de PCR e IL-6, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

Exposições	Logaritmo natural de PCR		Logaritmo natural de IL6		Interação	
18 ANOS (N=2871)	Análise bruta ¹ β (IC95%)	Análise ajustada ² β (IC95%)	Análise bruta ¹ β (IC95%)	Análise ajustada ² β (IC95%)	valor p ⁴	valor p ⁵
Número de eventos estressores					0,34	0,61
1 evento	0,06 (-0,04; 0,16)	-0,03 (-0,14; 0,08)	0,04 (-0,01; 0,10)	0,03 (-0,03; 0,08)		
2 eventos ou mais	0,13 (0,02; 0,23)	0,04 (-0,08; 0,15)	0,04 (-0,02; 0,09)	0,02 (-0,04; 0,09)		
Problemas financeiros	0,02 (-0,11; 0,14)	-0,01 (-0,14; 0,13)	0,04 (-0,03; 0,11)	0,00 (-0,07; 0,08)	0,07	0,25
Abuso Físico	0,38 (0,09; 0,68)	-0,03 (-0,33; 0,27)	0,01 (-0,16; 0,17)	-0,04 (-0,21; 0,13)	0,14	0,94
Disfunção do lar	-0,14 (-0,43; 0,15)	0,12 (-0,20; 0,44)	0,01 (-0,16; 0,18)	0,04 (-0,14; 0,22)	0,31	0,40
Morte	0,00 (-0,09; 0,08)	-0,06 (-0,16; 0,03)	0,00 (-0,05; 0,05)	-0,01 (-0,05; 0,04)	0,25	0,94
Mudança indesejada	0,19 (0,00; 0,37)	0,05 (-0,16; 0,25)	0,12 (0,01; 0,22)	0,08 (-0,03; 0,19)	0,62	0,07
Problemas nas relações	0,17 (0,06; 0,27)	0,04 (-0,07; 0,16)	0,06 (0,00; 0,12)	0,04 (-0,03; 0,10)	0,92	0,52
22 ANOS (N=2444)	Análise bruta ¹ β (IC95%)	Análise ajustada ³ β (IC95%)	Análise bruta ¹ β (IC95%)	Análise ajustada ³ β (IC95%)	valor p ⁴	valor p ⁵
Número de eventos estressores					0,02	0,046
1 evento	0,03 (-0,11; 0,17)	-0,06 (-0,20; 0,07)	0,05 (-0,02; 0,12)	0,03 (-0,05; 0,10)		
2 eventos ou mais	0,05 (-0,08; 0,17)	-0,15 (-0,27; -0,02)	0,04 (-0,02; 0,11)	0,02 (-0,05; 0,08)		
Problemas financeiros	0,00 (-0,11; 0,11)	-0,03 (-0,15; 0,08)	0,04 (-0,02; 0,10)	0,01 (-0,06; 0,07)	0,45	0,46
Abuso Físico	0,06 (-0,14; 0,26)	0,07 (-0,15; 0,30)	0,09 (-0,02; 0,20)	0,09 (-0,04; 0,23)	0,02	0,52
Disfunção do lar	-0,11 (-0,31; 0,09)	-0,10 (-0,32; 0,13)	0,04 (-0,07; 0,14)	0,07 (-0,05; 0,20)	0,89	0,57
Morte	-0,04 (-0,13; 0,05)	-0,10 (-0,19; 0,01)	-0,01 (-0,06; 0,04)	-0,01 (-0,07; 0,04)	0,82	0,35
Mudança indesejada	-0,04 (-0,22; 0,13)	-0,06 (-0,26; 0,14)	0,01 (-0,08; 0,10)	-0,02 (-0,12; 0,09)	0,83	0,51
Problemas nas relações	-0,05 (-0,14; 0,04)	-0,08 (-0,18; 0,02)	0,04 (-0,01; 0,09)	0,04 (-0,01; 0,09)	0,15	0,38
Abuso sexual	-0,10 (-0,42; 0,21)	-0,15 (-0,45; 0,15)	-0,07 (-0,27; 0,13)	-0,05 (-0,32; 0,23)	0,38	0,30
Discriminação	0,00 (-0,11; 0,11)	-0,09 (-0,21; 0,04)	0,01 (-0,05; 0,07)	0,01 (-0,06; 0,08)	0,23	0,50

¹ Análises brutas sem restrição para amostra analítica; ² Ajuste para: renda familiar aos 11 anos contínua, cor da pele, evento estressor até os 15 anos, saúde mental aos 15 anos, IMC para a idade aos 15, exposição ao tabaco aos 15 anos, exposição ao álcool aos 15 anos e sexo; ³ Ajuste para: renda familiar aos 18 anos contínua, cor da pele do participante, evento estressores até os 18 anos, saúde mental aos 18 anos, tabagismo atual aos 18 anos, abuso de álcool aos 18 anos e sexo; ⁴ valor p da interação com sexo para PCR; ⁵ valor p da interação com sexo para IL-6; NC: Não coletado; NSA: Não se aplica.

Tabela 4. Associações longitudinais ponderadas entre eventos estressores aos 18 anos e níveis séricos de PCR e IL-6 aos 22 anos, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

Exposições	Logaritmo natural de PCR		Logaritmo natural de IL6		Interação	
LONGITUDINAL (N=2848)	Análise bruta ¹ β (IC95%)	Análise ajustada ² β (IC95%)	Análise bruta ¹ β (IC95%)	Análise ajustada ² β (IC95%)	valor p ³	valor p ⁴
Número de eventos estressores					0,87	0,15
1 evento	0,05 (-0,06; 0,16)	0,04 (-0,07; 0,15)	0,04 (-0,01; 0,10)	0,03 (-0,02; 0,09)		
2 eventos ou mais	0,14 (0,02; 0,25)	0,06 (-0,06; 0,18)	0,04 (-0,02; 0,10)	0,01 (-0,05; 0,07)		
Problemas financeiros	0,13 (-0,01; 0,27)	0,18 (0,01; 0,34)	0,07 (-0,00; 0,14)	0,05 (-0,03; 0,12)	0,50	0,06
Abuso Físico	0,35 (0,03; 0,67)	0,07 (-0,24; 0,37)	0,17 (-0,02; 0,35)	0,07 (-0,10; 0,24)	0,43	0,08
Disfunção do lar	-0,21 (-0,53; 0,11)	-0,26 (-0,54; 0,03)	-0,08 (-0,23; 0,07)	-0,12 (-0,26; 0,03)	0,88	0,593
Morte	0,06 (-0,03; 0,15)	0,05 (-0,04; 0,14)	0,01 (-0,03; 0,06)	0,01 (-0,04; 0,06)	0,49	0,92
Mudança indesejada	0,20 (0,01; 0,39)	0,01 (-0,20; 0,21)	0,08 (-0,03; 0,18)	0,07 (-0,04; 0,18)	0,62	0,30
Problemas nas relações	0,11 (-0,01; 0,22)	0,04 (-0,08; 0,15)	0,02 (-0,04; 0,07)	-0,01 (-0,07; 0,04)	0,53	0,88

¹ Análises brutas sem restrição para amostra analítica; ² Ajuste para: renda familiar aos 11 anos contínua, cor da pele, evento estressor até os 15 anos, saúde mental aos 15 anos, IMC para a idade aos 15, exposição ao tabaco aos 15 anos, exposição ao álcool aos 15 anos e sexo; ³ valor p da interação com sexo para PCR; ⁴ valor p da interação com sexo para IL-6; NC: Não coletado; NSA: Não se aplica.

Tabela 5. Análises de associação ajustadas e estratificadas por sexo, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

Exposições	18 Anos		22 Anos		Longitudinal	
	Homens β (IC95%)	Mulheres β (IC95%)	Homens β (IC95%)	Mulheres β (IC95%)	Homens β (IC95%)	Mulheres β (IC95%)
Logaritmo natural de PCR						
Número de eventos estressores						
1 evento	-0,06 (-0,20; 0,08)	0,01 (-0,15; 0,17)	-0,21 (-0,39; -0,02)	0,09 (-0,11; 0,28)	0,05 (-0,10; 0,19)	0,06 (-0,10; 0,21)
2 eventos ou mais	-0,05 (-0,21; 0,10)	0,12 (-0,05; 0,29)	-0,12 (-0,29; 0,05)	-0,15 (-0,33; 0,04)	0,03 (-0,13; 0,19)	0,14 (-0,03; 0,30)
Problemas financeiros	-0,13 (-0,33; 0,06)	0,12 (-0,08; 0,31)	-0,07 (-0,25; 0,11)	0,05 (-0,14; 0,23)	0,01 (-0,19; 0,21)	0,15 (-0,04; 0,34)
Abuso físico	0,34 (-0,19; 0,88)	-0,19 (-0,50; 0,26)	0,41 (0,04; 0,78)	-0,13 (-0,43; 0,16)	0,22 (-0,34; 0,77)	0,04 (-0,33; 0,41)
Problemas nas relações	0,0420 (-0,12; 0,12)	0,02 (-0,14; 0,19)	-0,00 (-0,14; 0,13)	-0,15 (-0,29; -0,01)	0,08 (-0,09; 0,24)	0,01 (-0,15; 0,17)
Logaritmo natural de IL6						
Número de eventos estressores						
1 evento	0,00 (-0,08; 0,08)	0,05 (-0,03; 0,1298)	0,05 (-0,05; 0,15)	0,00 (-0,10; 0,10)	0,05 (-0,03; 0,13)	0,01 (-0,07; 0,08)
2 eventos ou mais	0,02 (-0,07; 0,10)	0,03 (-0,06; 0,11)	0,06 (-0,03; 0,16)	-0,01 (-0,10; 0,08)	-0,03 (-0,12; 0,06)	0,04 (-0,04; 0,13)
Problemas financeiros	-0,04 (-0,15; 0,06)	0,04 (-0,05; 0,14)	0,00 (-0,10; 0,10)	0,02 (-0,07; 0,11)	-0,02 (-0,13; 0,09)	0,10 (0,01; 0,20)
Abuso físico	-0,02 (-0,32; 0,27)	0,00 (-0,19; 0,19)	0,26 (0,06; 0,46)	0,00 (-0,15; 0,15)	-0,16 (-0,46; 0,15)	0,16 (-0,02; 0,35)
Mudança indesejada	-0,08 (-0,25; 0,10)	0,15 (0,02; 0,28)	-0,04 (-0,19; 0,12)	0,01 (-0,14; 0,16)	0,00 (-0,18; 0,18)	0,10 (-0,02; 0,23)

¹ Ajuste para: renda familiar aos 11 anos contínua, cor da pele, evento estressor até os 15 anos, saúde mental aos 15 anos, IMC para a idade aos 15, exposição ao tabaco aos 15 anos, exposição ao álcool aos 15 anos e sexo; ² Ajuste para: renda familiar aos 18 anos contínua, cor da pele do participante, evento estressores até os 18 anos, saúde mental aos 18 anos, tabagismo atual aos 18 anos, abuso de álcool aos 18 anos e sexo.

Tabela suplementar 1. Diferença absoluta padronizada entre analisados e perdas antes e depois da ponderação utilizando pesos calculados pela propensão de ser perda.

Critérios	Não ponderado			Ponderado		
	Média 1	Média 2	DAP	Média 1	Média 2	DAP
18 ANOS						
Renda familiar	4,38	4,23	0,025	4,3	4,3	0,000
(Renda familiar) ²	57,01	48,75	0,030	52,72	52,71	0,000
Escolaridade materna	6,64	6,84	-0,055	6,75	6,75	0,000
(Escolaridade materna) ²	57,77	58,95	-0,020	58,47	58,48	0,000
Cor da pele materna	1,25	1,29	-0,076	1,27	1,27	0,000
Sexo do participante	1,49	1,52	-0,061	1,5	1,5	0,000
(Renda familiar) x (Escolaridade materna)	40,28	37,88	0,029	39,19	38,81	0,005
(Renda familiar) x (Sexo do participante)	6,52	6,42	0,011	6,47	6,47	0,000
(Renda familiar) x (Cor da pele materna)	5,01	5,06	-0,009	4,99	5,08	-0,014
(Escolaridade materna) x (Sexo do participante)	7,95	8,5	-0,107	8,24	8,27	-0,007
(Escolaridade materna) x (Cor da pele materna)	9,85	10,34	-0,075	10,12	10,11	0,001
(Sexo do participante) x (Cor da pele materna)	1,85	1,96	-0,103	1,91	1,92	-0,010
22 ANOS						
Renda familiar	4,2	4,41	-0,036	4,31	4,32	-0,001
(Renda familiar) ²	51,7	53,35	-0,006	53,51	52,32	0,004
Escolaridade materna	6,5	7,03	-0,147	6,77	6,77	0,000
(Escolaridade materna) ²	55,44	61,79	-0,108	59,59	57,78	0,031
Cor da pele materna	1,26	1,28	-0,033	1,27	1,27	0,000
Sexo do participante	1,5	1,51	-0,019	1,5	1,5	0,000
(Renda familiar) x (Escolaridade materna)	37,62	40,47	-0,034	39,97	38,3	0,020
(Renda familiar) x (Sexo do participante)	6,28	6,67	-0,04	6,48	6,5	-0,002
(Renda familiar) x (Cor da pele materna)	4,89	5,21	-0,052	5,03	5,08	-0,008
(Escolaridade materna) x (Sexo do participante)	7,87	8,69	-0,158	8,23	8,31	-0,014
(Escolaridade materna) x (Cor da pele materna)	9,71	10,58	-0,133	10,14	10,15	-0,002
(Sexo do participante) x (Cor da pele materna)	1,89	1,94	-0,047	1,91	1,92	-0,010
LONGITUDINAL						
Renda familiar	4,37	4,24	0,022	4,31	4,31	0,000
(Renda familiar) ²	56,67	48,97	0,028	52,8	52,95	-0,001
Escolaridade materna	6,63	6,85	-0,060	6,76	6,76	0,001
(Escolaridade materna) ²	57,63	59,08	-0,024	59,48	57,73	0,030
Cor da pele materna	1,25	1,29	-0,078	1,27	1,27	0,000
Sexo do participante	1,49	1,52	-0,051	1,5	1,5	-0,001
(Renda familiar) x (Escolaridade materna)	40,15	37,97	0,026	39,81	38,39	0,017
(Renda familiar) x (Sexo do participante)	6,51	6,43	0,008	6,47	6,47	0,000
(Renda familiar) x (Cor da pele materna)	5	5,07	-0,12	4,99	5,08	-0,014
(Escolaridade materna) x (Sexo do participante)	7,94	8,51	-0,111	8,23	8,29	-0,011
(Escolaridade materna) x (Cor da pele materna)	9,85	10,34	-0,076	10,12	10,12	0,000
(Sexo do participante) x (Cor da pele materna)	1,86	1,96	-0,099	1,91	1,92	-0,011

Média 1: média entre analisados; Média 2: média entre não analisados; DAP: Diferença Absoluta Padronizada

Tabela suplementar 2. Análises brutas e ajustadas com exclusão para uso de corticoides 15 dias antes da coleta dos biomarcadores, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

Exposições	Logaritmo natural de PCR		Logaritmo natural de IL-6	
18 ANOS	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)
Número de eventos estressores				
1 evento	0,06 (-0,04; 0,16)	-0,03 (-0,14; 0,08)	0,04 (-0,02; 0,10)	0,02 (-0,04; 0,08)
2 eventos ou mais	0,15 (0,04; 0,26)	0,05 (-0,07; 0,17)	0,05 (-0,01; 0,11)	0,03 (-0,03; 0,09)
Problemas financeiros	0,06 (-0,07; 0,18)	0,03 (-0,12; 0,17)	0,05 (-0,02; 0,11)	0,01 (-0,06; 0,09)
Abuso Físico	0,39 (0,10; 0,68)	0,01 (-0,30; 0,32)	0,03 (-0,12; 0,19)	-0,02 (-0,18; 0,14)
Disfunção do lar	-0,06 (-0,36; 0,24)	0,21 (-0,13; 0,54)	0,04 (-0,13; 0,21)	0,07 (-0,10; 0,25)
Morte	-0,01 (-0,10; 0,07)	-0,08 (-0,17; 0,02)	0,00 (-0,05; 0,05)	-0,01 (-0,06; 0,04)
Mudança indesejada	0,23 (0,06; 0,40)	0,08 (-0,12; 0,29)	0,14 (0,04; 0,24)	0,10 (-0,00; 0,21)
Problemas nas relações	0,19 (0,09; 0,30)	0,07 (-0,05; 0,18)	0,07 (0,01; 0,13)	0,04 (-0,02; 0,10)
22 ANOS	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)
Número de eventos estressores				
1 evento	0,04 (-0,11; 0,18)	-0,06 (-0,20; 0,08)	0,05 (-0,02; 0,13)	0,03 (-0,05; 0,10)
2 eventos ou mais	0,05 (-0,08; 0,17)	-0,13 (-0,26; -0,01)	0,05 (-0,01; 0,12)	0,03 (-0,04; 0,10)
Problemas financeiros	0,02 (-0,09; 0,13)	-0,01 (-0,15; 0,12)	0,05 (-0,01; 0,11)	0,02 (-0,05; 0,08)
Abuso Físico	0,06 (-0,14; 0,27)	0,06 (-0,17; 0,30)	0,09 (-0,02; 0,20)	0,09 (-0,03; 0,22)
Disfunção do lar	-0,08 (-0,29; 0,12)	-0,08 (-0,31; 0,15)	0,04 (-0,07; 0,14)	0,08 (-0,04; 0,20)
Morte	-0,03 (-0,13; 0,06)	-0,09 (-0,19; 0,01)	0,00 (-0,05; 0,05)	0,00 (-0,06; 0,05)
Mudança indesejada	-0,08 (-0,25; 0,10)	-0,10 (-0,31; 0,11)	-0,03 (-0,13; 0,06)	-0,04 (-0,15; 0,07)
Problemas nas relações	-0,03 (-0,12; 0,07)	-0,07 (-0,17; 0,03)	0,04 (-0,00; 0,09)	0,05 (-0,01; 0,10)
Abuso sexual	-0,09 (-0,45; 0,27)	-0,20 (-0,63; 0,23)	-0,10 (-0,29; 0,09)	-0,09 (-0,31; 0,13)
Discriminação	0,00 (-0,11; 0,12)	-0,07 (-0,20; 0,06)	0,00 (-0,06; 0,06)	0,01 (-0,06; 0,07)
LONGITUDINAL	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)
Número de eventos estressores				
1 evento	0,05 (-0,06; 0,16)	0,04 (-0,08; 0,14)	0,03 (-0,02; 0,09)	0,02 (-0,04; 0,08)
2 eventos ou mais	0,15 (0,03; 0,27)	0,06 (-0,06; 0,18)	0,04 (-0,02; 0,11)	0,01 (-0,05; 0,07)
Problemas financeiros	0,14 (0,00; 0,28)	0,16 (0,01; 0,29)	0,08 (0,01; 0,15)	0,05 (-0,02; 0,13)
Abuso Físico	0,37 (0,05; 0,69)	0,09 (-0,22; 0,40)	0,17 (0,01; 0,33)	0,07 (-0,09; 0,23)
Disfunção do lar	-0,23 (-0,57; 0,11)	-0,27 (-0,60; 0,07)	-0,09 (-0,27; 0,08)	-0,12 (-0,29; 0,05)
Morte	0,07 (-0,02; 0,17)	0,06 (-0,03; 0,16)	0,02 (-0,03; 0,07)	0,01 (-0,03; 0,06)
Mudança indesejada	0,20 (-0,00; 0,40)	-0,01 (-0,22; 0,19)	0,08 (-0,02; 0,19)	0,04 (-0,06; 0,15)
Problemas nas relações	0,09 (-0,03; 0,20)	0,01 (-0,10; 0,13)	0,00 (-0,06; 0,06)	-0,03 (-0,09; 0,03)

Tabela suplementar 3. Análises brutas e ajustadas com exclusão para uso de anticoncepcional 15 dias antes da coleta dos biomarcadores, Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

Exposições	Logaritmo natural de PCR		Logaritmo natural de IL-6	
18 ANOS	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)
Número de eventos estressores				
1 evento	0,08 (-0,02; 0,18)	-0,02 (-0,14; 0,09)	0,05 (-0,01; 0,11)	0,03 (-0,03; 0,09)
2 eventos ou mais	0,15 (0,04; 0,26)	0,05 (-0,07; 0,17)	0,06 (-0,00; 0,12)	0,03 (-0,03; 0,10)
Problemas financeiros	0,04 (-0,09; 0,17)	0,02 (-0,13; 0,16)	0,04 (-0,03; 0,11)	0,01 (-0,07; 0,08)
Abuso Físico	0,37 (0,08; 0,66)	0,00 (-0,32; 0,31)	0,05 (-0,11; 0,22)	0,00 (-0,16; 0,17)
Disfunção do lar	0,00 (-0,29; 0,30)	0,27 (-0,06; 0,61)	0,05 (-0,12; 0,22)	0,08 (-0,09; 0,26)
Morte	-0,01 (-0,09; 0,08)	-0,08 (-0,18; 0,02)	0,00 (-0,04; 0,05)	-0,01 (-0,06; 0,04)
Mudança indesejada	0,26 (0,08; 0,44)	0,15 (-0,06; 0,36)	0,16 (0,06; 0,27)	0,12 (0,01; 0,23)
Problemas nas relações	0,19 (0,08; 0,29)	0,07 (-0,05; 0,19)	0,07 (0,01; 0,13)	0,05 (-0,02; 0,11)
22 ANOS	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)
Número de eventos estressores				
1 evento	0,05 (-0,11; 0,20)	-0,12 (-0,28; 0,04)	0,05 (-0,03; 0,14)	0,02 (-0,07; 0,10)
2 eventos ou mais	0,11 (-0,04; 0,25)	-0,13 (-0,28; 0,01)	0,06 (-0,02; 0,14)	0,02 (-0,06; 0,10)
Problemas financeiros	0,04 (-0,08; 0,17)	-0,02 (-0,17; 0,13)	0,02 (-0,05; 0,09)	-0,03 (-0,11; 0,05)
Abuso Físico	0,19 (-0,03; 0,41)	0,21 (-0,06; 0,47)	0,14 (0,01; 0,26)	0,13 (-0,01; 0,27)
Disfunção do lar	-0,01 (-0,22; 0,21)	-0,05 (-0,31; 0,20)	0,04 (-0,08; 0,16)	0,07 (-0,07; 0,20)
Morte	0,01 (-0,09; 0,11)	-0,06 (-0,18; 0,05)	0,01 (-0,04; 0,07)	0,00 (-0,06; 0,06)
Mudança indesejada	-0,02 (-0,21; 0,17)	-0,03 (-0,25; 0,20)	-0,03 (-0,14; 0,07)	-0,03 (-0,15; 0,09)
Problemas nas relações	-0,01 (-0,11; 0,09)	-0,07 (-0,18; 0,05)	0,05 (-0,00; 0,11)	0,05 (-0,02; 0,11)
Abuso sexual	0,05 (-0,34; 0,42)	-0,11 (-0,55; 0,33)	-0,06 (-0,26; 0,15)	-0,04 (-0,28; 0,19)
Discriminação	-0,06 (-0,19; 0,08)	-0,07 (-0,22; 0,08)	0,02 (-0,05; 0,09)	0,01 (-0,06; 0,09)
LONGITUDINAL	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)	Análise bruta β (IC95%)	Análise ajustada β (IC95%)
Número de eventos estressores				
1 evento	0,04 (-0,08; 0,16)	0,04 (-0,09; 0,16)	0,06 (-0,01; 0,12)	0,04 (-0,02; 0,11)
2 eventos ou mais	0,14 (0,01; 0,27)	0,06 (0,08; 0,19)	0,03 (-0,04; 0,10)	-0,01 (-0,08; 0,06)
Problemas financeiros	0,15 (0,00; 0,30)	0,08 (-0,08; 0,24)	0,05 (-0,03; 0,13)	0,01 (-0,08; 0,09)
Abuso Físico	0,47 (0,12; 0,82)	0,16 (-0,19; 0,51)	0,12 (-0,07; 0,30)	-0,02 (-0,21; 0,17)
Disfunção do lar	-0,20 (-0,57; 0,17)	-0,29 (-0,66; 0,08)	-0,12 (-0,32; 0,07)	-0,16 (-0,36; 0,04)
Morte	0,05 (-0,05; 0,15)	0,03 (-0,08; 0,14)	0,01 (-0,04; 0,07)	0,01 (-0,05; 0,06)
Mudança indesejada	0,19 (-0,03; 0,41)	-0,03 (-0,26; 0,21)	0,04 (-0,08; 0,16)	-0,02 (-0,14; 0,11)
Problemas nas relações	0,09 (-0,05; 0,22)	0,06 (-0,08; 0,19)	0,02 (-0,05; 0,09)	-0,02 (-0,09; 0,06)

Seção 5 – NOTA À IMPRENSA

Vivenciar eventos estressantes na adolescência e juventude podem aumentar inflamação no corpo?

A relação entre o “estresse” e a saúde é complexa, e vem sendo estudada desde o final do século passado. O termo “estresse”, na literatura científica, geralmente refere-se a situações vivenciadas como opressoras, aflitivas e, portanto, negativas, que podem afetar diferentes âmbitos da vida por períodos variáveis ou definitivos.

Nem todas as pessoas enfrentam esses eventos da mesma maneira. A forma como cada um reage depende dos seus recursos emocionais e materiais, entre outros. Alguns poucos estudos, com amostras pequenas, mostraram que pessoas que sofreram estresse crônico na infância e adolescência têm maiores níveis de inflamação na vida adulta e, por conseguinte, de algumas doenças. Acredita-se que isso ocorra pela desregulação de sistemas neurológicos ligados ao controle da produção de inflamação. Essa desregulação ativa mecanismos de defesa evolutivos fisiológicos, que são importantes para a proteção do organismo contra as ameaças físicas, afetando a capacidade do corpo para interromper a inflamação.

A pesquisadora Hellena Vieira, mestranda do Pós-graduação em Epidemiologia da UFPEL, estudou se os eventos estressores vividos na infância e adolescência alteravam os níveis de inflamação, medidos pela dosagem das proteínas pró-inflamatórias – Proteína C Reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6). Além disso, investigou também se esse efeito ocorre quando os eventos são vivenciados na transição da adolescência (18 anos) para o início da vida adulta (22 anos).

Para responder às suas questões, foram analisados os dados epidemiológicos dos participantes da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas (RS), pesquisa que acompanha há 30 anos as pessoas que nasceram no ano de 1993 na cidade. O estudo demonstrou que os entrevistados aos 18 anos que passaram por problemas financeiros e os que vivenciaram dois ou mais eventos estressores aos 22 anos tinham níveis mais baixos de PCR que os demais. Uma lista de eventos estressores foi investigada. Homens que sofreram abuso/violência física apresentaram níveis inflamatórios (PCR e IL-6) mais elevados quando comparados aos demais. Entre as mulheres, problemas financeiros aos 18 anos elevou os níveis de IL-6 aos 22 anos.

Mais estudos são necessários para entender melhor essa relação e como impedir que essas pessoas desenvolvam doenças e inflamações crônicas, essas

últimas, associadas a condições como diabetes, depressão e cardiopatias. É preciso investigar quais outros tipos de estresse podem ter efeitos negativos já na juventude ou mesmo antes. Em contextos de alta desigualdade social, como o Brasil, intervenções multiníveis - que integrem políticas de redução de iniquidades e promoção de recursos psicossociais - podem ser estratégias promissoras para mitigar os efeitos do estresse crônico na saúde ao longo da vida.

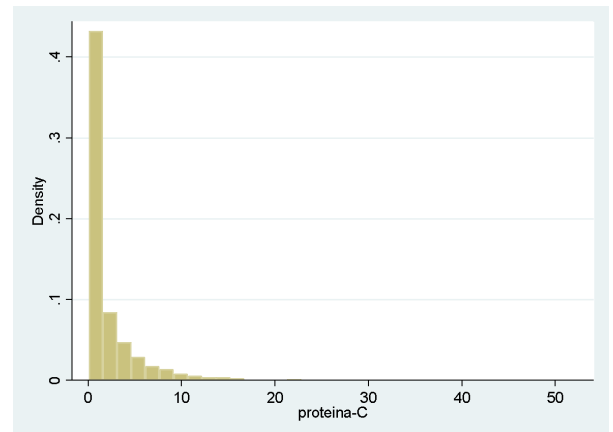
APÊNDICES

Apêndice A - Transformação dos biomarcadores

Proteína C Reativa aos 18 anos

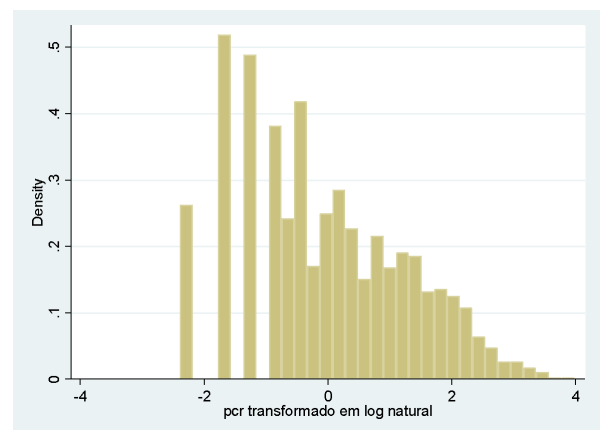
Variável original

proteína-C				
Percentiles	Smallest			
1%	.1	.04		
5%	.1	.1		
10%	.2	.1	Obs	3,869
25%	.3	.1	Sum of Wgt.	3,869
50%	.8		Mean	2.332349
		Largest	Std. Dev.	4.012673
75%	2.5	36.4		
90%	6.1	36.9	Variance	16.10154
95%	9.4	52.2	Skewness	4.310485
99%	21.3	53.1	Kurtosis	31.14



Variável transformada

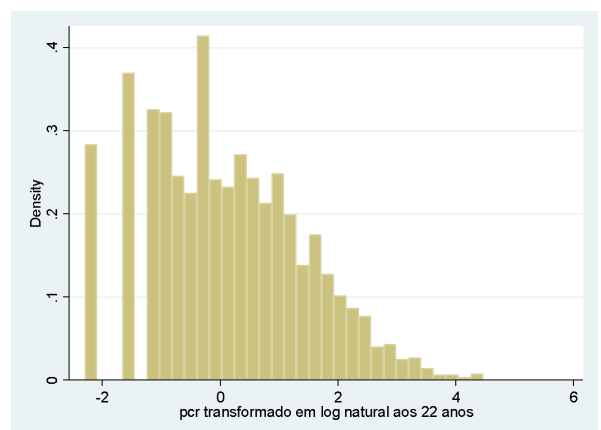
pcr transformado em log natural				
Percentiles	Smallest			
1%	-2.302585	-3.218876		
5%	-2.302585	-2.302585		
10%	-1.609438	-2.302585	Obs	3,869
25%	-1.203973	-2.302585	Sum of Wgt.	3,869
50%	-.2231435		Mean	-.047357
		Largest	Std. Dev.	1.315485
75%	.9162908	3.594569		
90%	1.808289	3.608212	Variance	1.7305
95%	2.24071	3.955082	Skewness	.339174
99%	3.058707	3.972177	Kurtosis	2.379866



PCR aos 22 anos

Variável original

pcr transformado em log natural aos 22 anos				
Percentiles	Smallest			
1%	-2.302585	-2.302585		
5%	-2.302585	-2.302585		
10%	-1.609438	-2.302585	Obs	3,480
25%	-.9162907	-2.302585	Sum of Wgt.	3,480
50%	0		Mean	.0877619
		Largest	Std. Dev.	1.339958
75%	.9932518	4.460145		
90%	1.88707	4.4762	Variance	1.795487
95%	2.424803	4.774913	Skewness	.3271137
99%	3.377588	5.097425	Kurtosis	2.780794



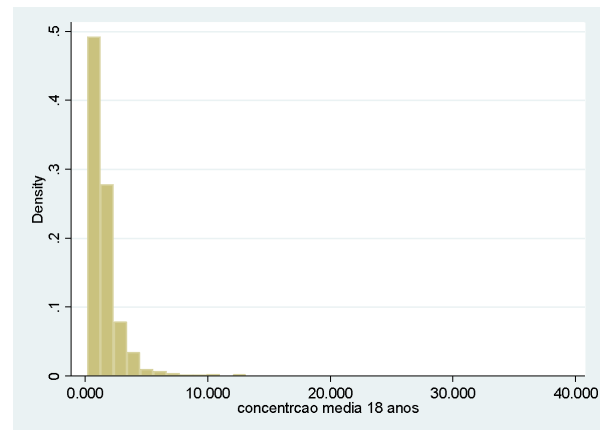
Interleucina 6 aos 18 anos

Variável original

. sum kAvgconcl8, d

concentrao media 18 anos

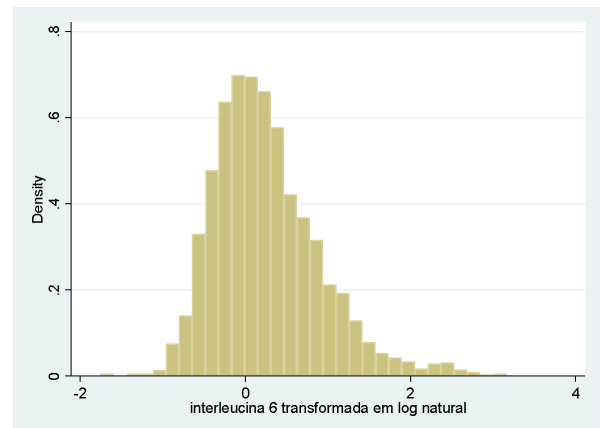
Percentiles		Smallest		
1%	.412	.147		
5%	.55	.174		
10%	.626	.184	Obs	3,164
25%	.8215	.189	Sum of Wgt.	3,164
50%	1.1705		Mean	1.69958
		Largest	Std. Dev.	1.951677
75%	1.8395	21.472		
90%	3.038	21.676	Variance	3.809042
95%	4.201	22.288	Skewness	6.192092
99%	11.144	37.934	Kurtosis	66.93999



Variável transformada

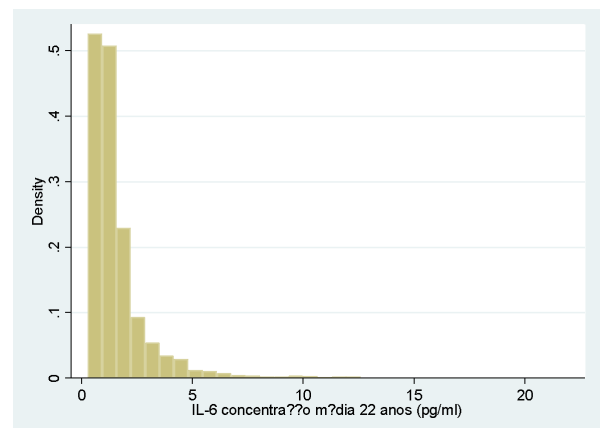
interleucina 6 transformada em log natural

Percentiles		Smallest		
1%	-.8867319	-1.917323		
5%	-.597837	-1.7487		
10%	-.4684049	-1.692819	Obs	3,164
25%	-.1966235	-1.666008	Sum of Wgt.	3,164
50%	.1574309		Mean	.2564626
		Largest	Std. Dev.	.6562559
75%	.6094938	3.06675		
90%	1.111199	3.076206	Variance	.4306718
95%	1.435323	3.104048	Skewness	.9560976
99%	2.410901	3.635848	Kurtosis	4.625905



IL-6 concentrao media 22 anos (pg/ml)

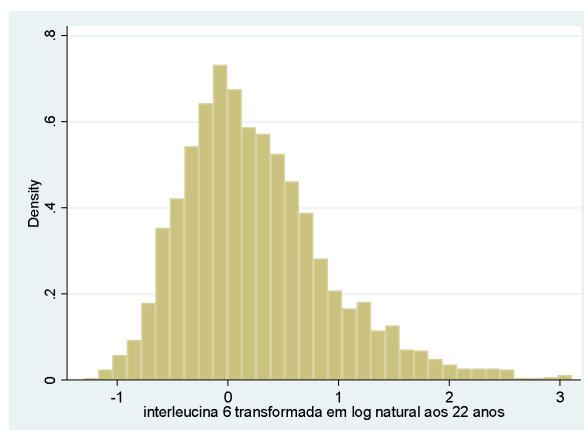
Percentiles		Smallest		
1%	.394	.271		
5%	.525	.297		
10%	.6	.31	Obs	3,139
25%	.81	.315	Sum of Wgt.	3,139
50%	1.163		Mean	1.70114
		Largest	Std. Dev.	1.8404
75%	1.842	19.947		
90%	3.222	20.728	Variance	3.387071
95%	4.519	20.878	Skewness	4.775629
99%	10.289	22.283	Kurtosis	35.97456



Variável transformada

interleucina 6 transformada em log natural aos 22
anos

Percentiles		Smallest		
1%	-.9314044	-1.305636	Obs	3,139
5%	-.644357	-1.214023		
10%	-.5108256	-1.171183		
25%	-.210721	-1.155183		
			Sum of Wgt.	3,139
50%	.1510029		Mean	.2532892
		Largest	Std. Dev.	.6706443
75%	.6108519	2.993079	Variance	.4497638
90%	1.170002	3.031486		
95%	1.508291	3.038696		
99%	2.331075	3.103824		
			Skewness	.8886437
			Kurtosis	4.084874



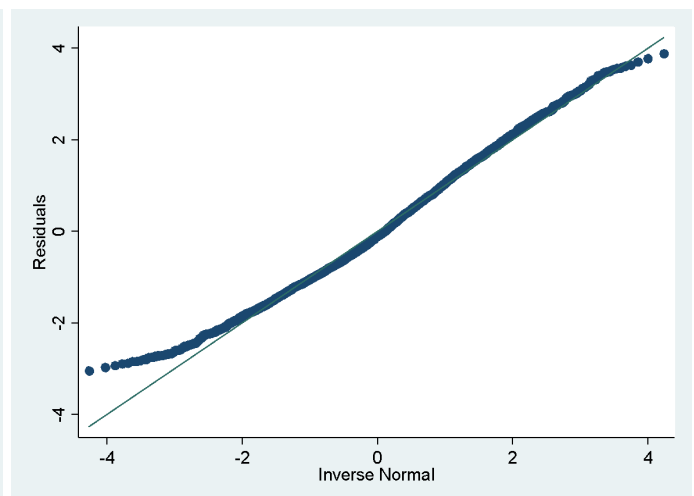
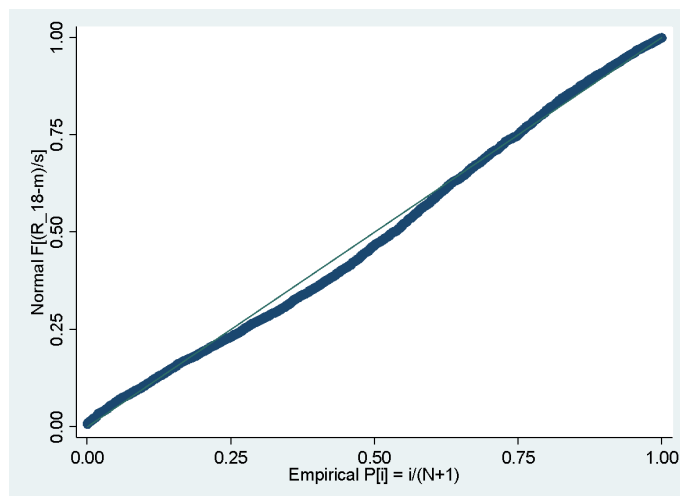
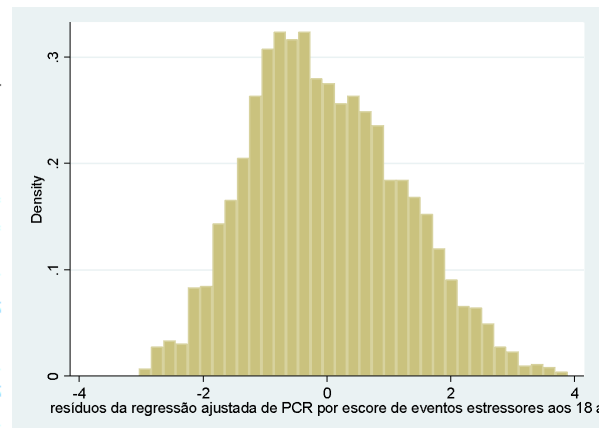
Apêndice B - Normalidade dos resíduos

Modelo de número de EE e PCR ajustado aos 18 anos

```
. sum R_18, d
```

resíduos da regressão ajustada de PCR por escore
de eventos estressores aos 18 a

Percentiles	Smallest		
1%	-2.538907	-3.042451	
5%	-1.885778	-2.967971	
10%	-1.555491	-2.92513	Obs
25%	-.9235219	-2.887744	Sum of Wgt.
			3,444
50%	-.117445		Mean
			- .0150767
		Largest	Std. Dev.
75%	.820167	3.631168	1.235796
90%	1.663998	3.704982	Variance
95%	2.140815	3.774863	1.527191
99%	2.96123	3.884506	Skewness
		Kurtosis	.2852096
			2.657471

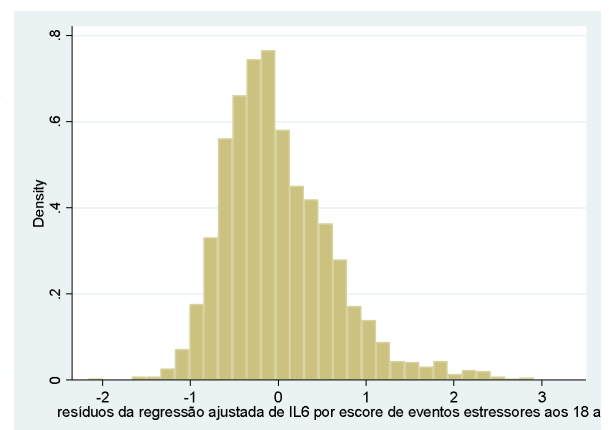


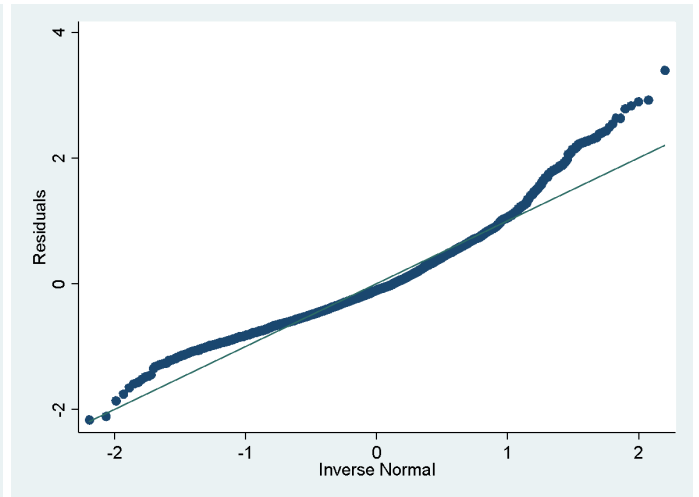
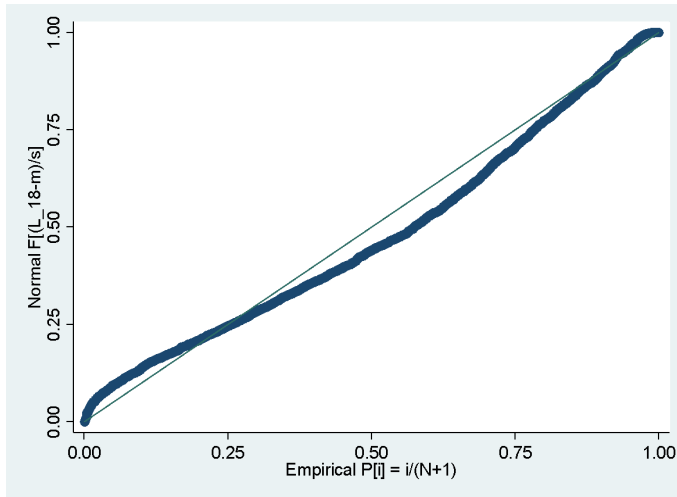
Modelo de número de EE e IL6 ajustado aos 18 anos

```
. sum L_18, d
```

resíduos da regressão ajustada de IL6 por escore
de eventos estressores aos 18 a

Percentiles	Smallest		
1%	-1.152035	-2.161398	
5%	-.8478989	-2.105525	
10%	-.6987145	-1.858344	Obs
25%	-.442242	-1.750648	Sum of Wgt.
			2,873
50%	-.0950503		Mean
			.0021003
		Largest	Std. Dev.
75%	.3499352	2.835332	.6478572
90%	.8199244	2.899369	Variance
95%	1.158026	2.927518	.4197189
99%	2.148319	3.398175	Skewness
		Kurtosis	.9760187
			4.830591



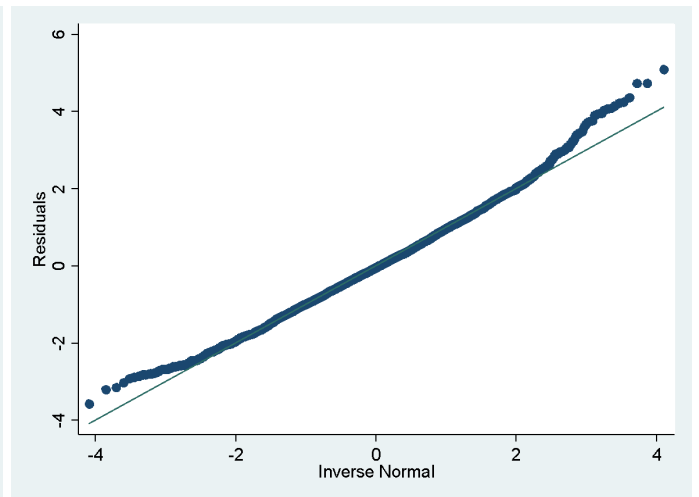
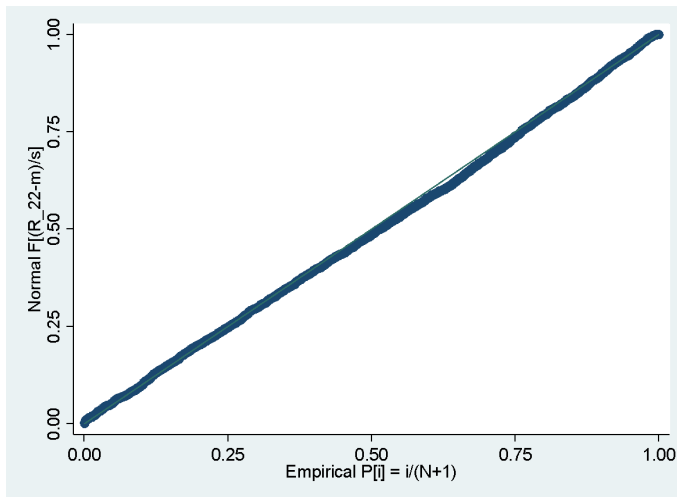
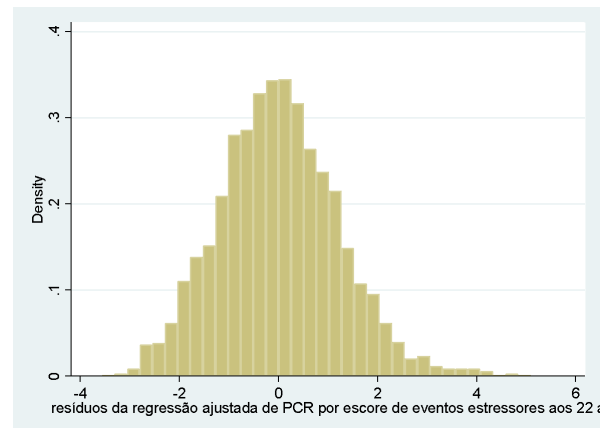


Modelo de número de EE e PCR ajustado aos 22 anos

```
. sum R_22, d
```

resíduos da regressão ajustada de PCR por escore
de eventos estressores aos 22 a

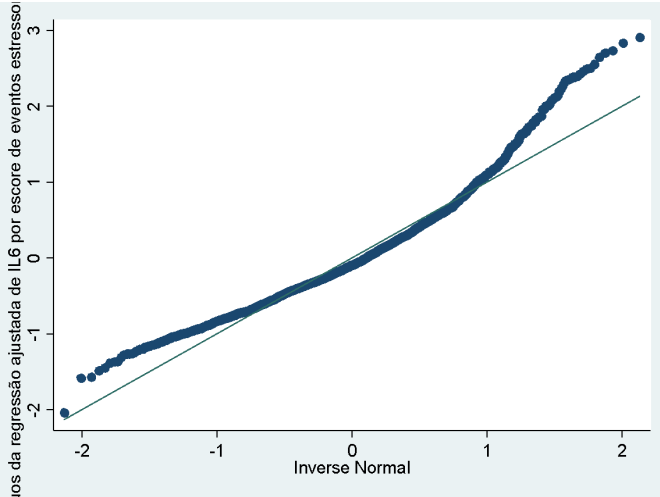
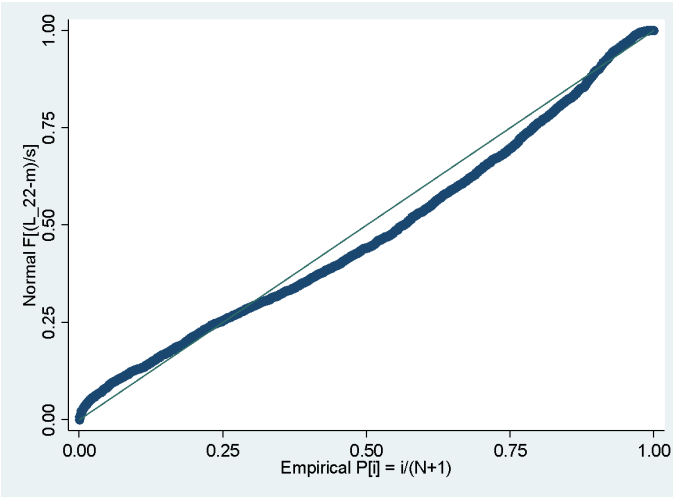
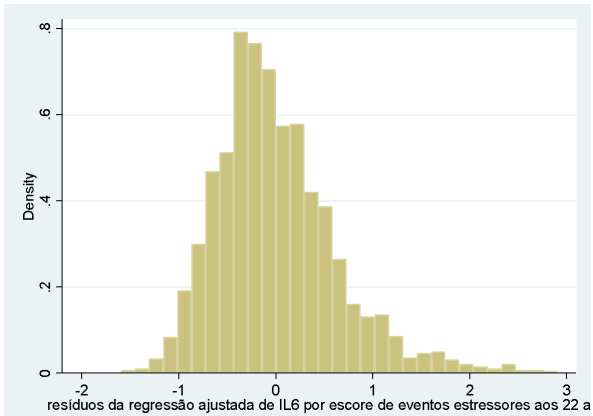
Percentiles		Smallest		
1%	-2.584199	-3.570315	Obs	2,663
5%	-1.930661	-3.198856	Sum of Wgt.	2,663
10%	-1.55396	-3.144238	Mean	.0074482
25%	-.8220932	-3.018114	Std. Dev.	1.215537
50%	-.034498		Variance	1.477531
75%	.7834675	4.364216	Skewness	.3277261
90%	1.561474	4.733906	Kurtosis	3.402428
95%	2.029799	4.734732		
99%	3.294196	5.091136		



Modelo de número de EE e IL6 ajustado aos 22 anos

. sum L_22, d

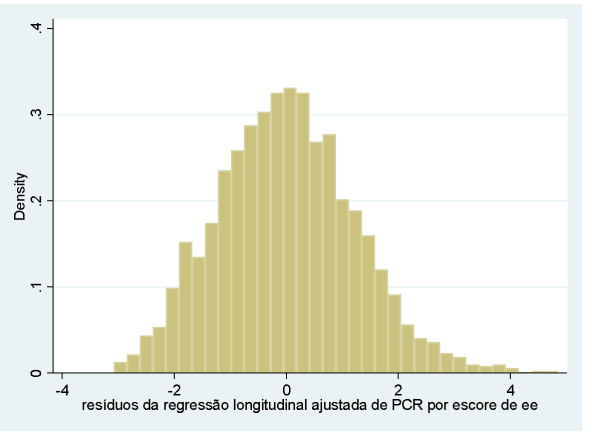
resíduos da regressão ajustada de IL6 por escore de eventos estressores aos 22 a					
Percentiles		Smallest			
1%	-1.134807	-2.035759			
5%	-.8658372	-1.578898			
10%	-.7150117	-1.566287	Obs	2,612	
25%	-.4168904	-1.481646	Sum of Wgt.	2,612	
50%	-.0930341		Mean	-.0000749	
		Largest	Std. Dev.	.6329681	
75%	.3275651	2.70417			
90%	.8010135	2.734755	Variance	.4006486	
95%	1.156561	2.83446	Skewness	.9613	
99%	2.034999	2.908425	Kurtosis	4.715805	

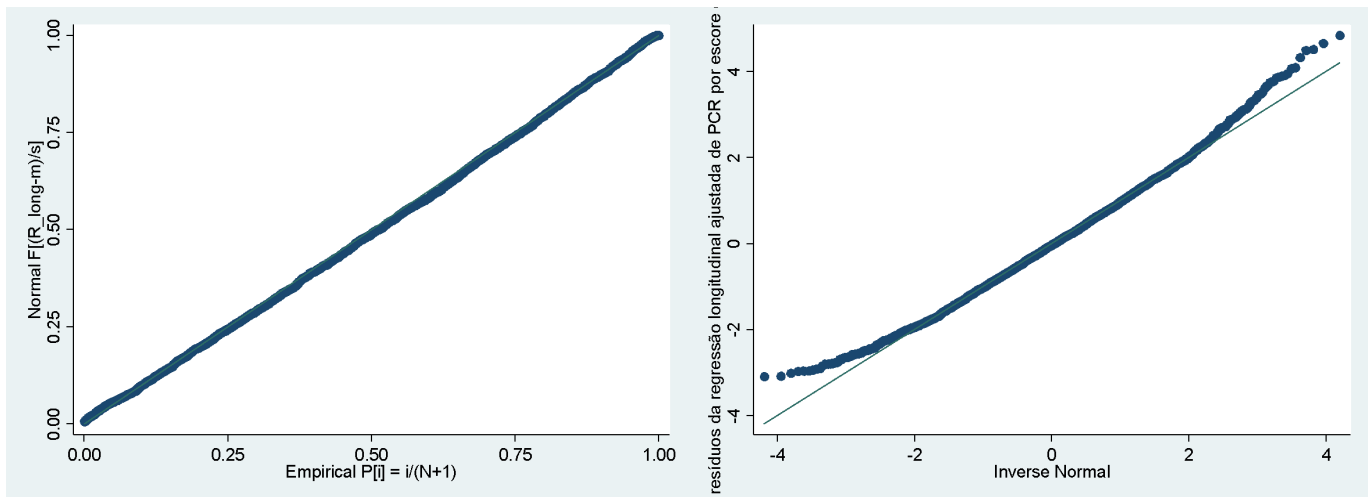


Modelo de número de EE e PCR ajustado longitudinal

. sum R_long, d

resíduos da regressão longitudinal ajustada de PCR por escore de ee					
Percentiles		Smallest			
1%	-2.566348	-3.088132			
5%	-1.951819	-3.078134			
10%	-1.57886	-3.007569	Obs	2,951	
25%	-.8539664	-2.964947	Sum of Wgt.	2,951	
50%	-.0321531		Mean	.0035272	
		Largest	Std. Dev.	1.234874	
75%	.7981765	4.495925			
90%	1.578281	4.517892	Variance	1.524913	
95%	2.061089	4.658509	Skewness	.2911103	
99%	3.201532	4.843294	Kurtosis	3.14427	



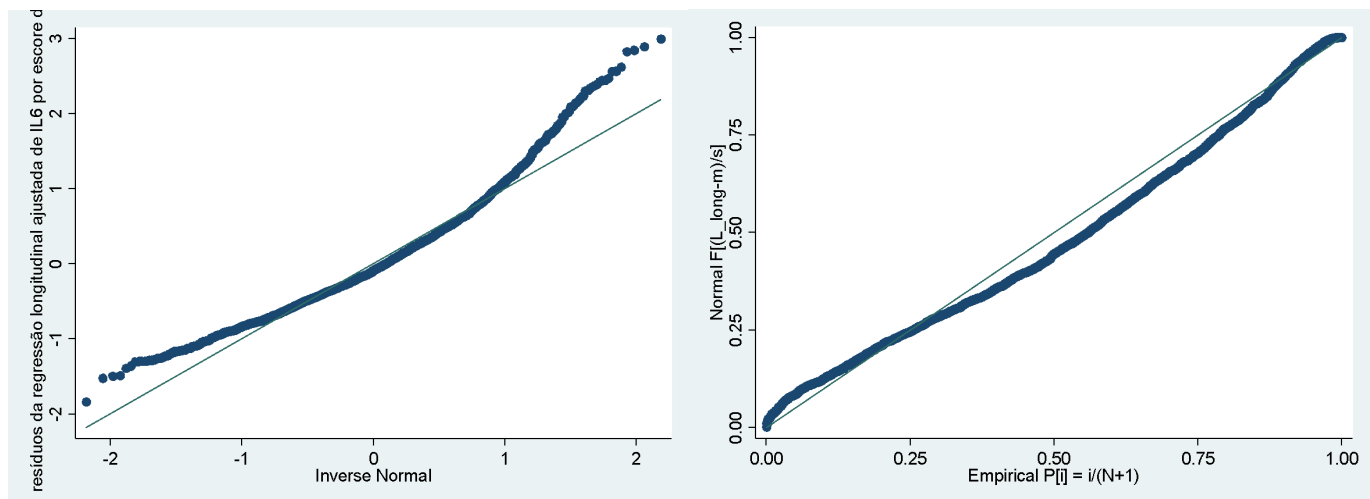
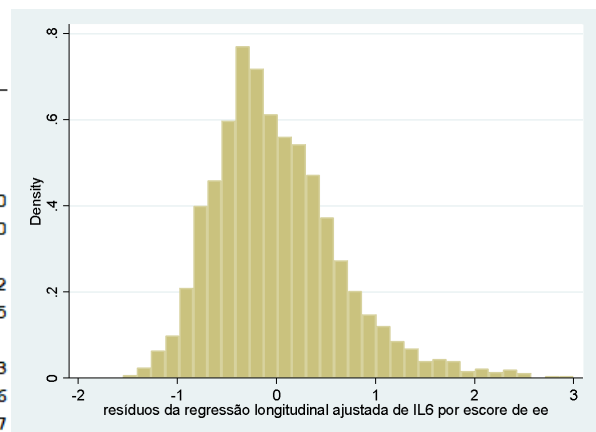


Modelo de número de EE e IL6 ajustado longitudinal

```
. sum L_long, d
```

resíduos da regressão longitudinal ajustada de
IL6 por escore de ee

Percentiles	Smallest		
1%	-1.163624	-1.836268	
5%	-.8842008	-1.523137	
10%	-.7360027	-1.494437	Obs
25%	-.4407043	-1.486513	Sum of Wgt.
			2,850
50%	-.0872505		Mean
			.0011232
		Largest	Std. Dev.
75%	.3459018	2.82503	.6448095
90%	.8174143	2.842045	Variance
95%	1.182689	2.890862	.4157793
99%	2.082272	2.99427	Skewness
			.9079026
			Kurtosis
			4.465687



Apêndice C - Variáveis de exposição

Quadro suplementar 2 - Descrição das perguntas que compõem os grupos de tipos de eventos estressores.

Variável	Pergunta	Acompanhamento
Problemas financeiros	Desde <mês> do ano passado: tiveste problemas de dinheiro mais graves do que os normais?	18 e 22 anos
Abuso físico	Desde <mês> do ano passado, tu apanhaste alguma vez do teu pai ou da tua mãe?	18 anos
	Nos últimos doze meses, quantas vezes alguém da tua família ameaçou seriamente te machucar fisicamente?	22 anos
	Nos últimos doze meses, quantas vezes alguém da tua família bateu em ti, te empurrou, te chutou ou te agrediu fisicamente sem arma?	22 anos
	Nos últimos doze meses, quantas vezes alguém da tua família te atacou com uma faca, arma de fogo ou outra arma?	22 anos
Disfunção do lar	Teus pais são separados? Que idade tu tinhas quando teus pais se separaram?	18 e 22 anos
Morte	O teu pai natural está vivo ou faleceu? Quando ele faleceu?	18 e 22 anos
	A tua mãe natural está viva ou faleceu? Quando ela faleceu?	18 e 22 anos
	Desde <mês> do ano passado: morreu algum parente próximo teu?	18 e 22 anos
	Desde <mês> do ano passado: morreu alguma pessoa próxima sem ser teu parente?	18 e 22 anos
Mudança indesejada	Tu tiveste que mudar de casa contra tua vontade?	18 e 22 anos
	Tu foste obrigado(a) a mudar de bairro ou cidade?	22 anos
	Desde <mês> do ano passado: terminaste namoro firme ou casamento?	18 e 22 anos

Variável	Pergunta	Acompanhamento
Problemas nas relações	Desde <mês> do ano passado: Tu te sentiste ou ficou muito só, sem apoio da família e da maioria dos teus amigos?	22 anos
	Desde <mês> do ano passado: Tu perdeste a amizade de pessoas que tu gostavas?	22 anos
	Desde <mês> do ano passado: Tu brigaste seriamente com parentes ou pessoas importantes?	22 anos
Abuso sexual	Nos últimos doze meses, quantas vezes alguém da tua família te agarrou, te tocou ou agrediu as tuas partes sexuais íntimas contra a tua vontade?	22 anos
	Nos últimos doze meses, quantas vezes alguém que não é da tua família te agarrou, te tocou ou agrediu as tuas partes sexuais íntimas contra a tua vontade?	22 anos
Discriminação	Desde o ano passado, tu te sentiste discriminado/a em algum local ou por alguma pessoa por... Tua cor ou raça? Tua religião ou culto? Doença ou deficiência física? Ser pobre ou ser rico(a)? Tua opção ou preferência sexual? Ser homem ou ser mulher?	22 anos

Apêndice D - Qualidade de ajuste do número de eventos estressores

Quadro suplementar 3 - Valores dos critérios de qualidade de ajuste dos modelos brutos de exposição ao número de eventos estressores em 3 e 5 categorias.

Critério	PCR 18 anos		IL-6 18 anos		PCR 22 anos		IL-6 22 anos	
	3 cat.	5 cat.	3 cat.	5 cat.	3 cat.	5 cat.	3 cat.	5 cat.
R	0,0016	0,0015	0,0013	0,0005	0,0002	0,0001	0,0006	0,0007
R²	0,0013	0,0012	0,0010	0,0002	-0,0002	-0,0003	0,0003	0,0003
RMSE	1,3149	1,315	0,65586	0,65612	1,3352	1,3352	0,67036	0,6703
AIC	12863,4	12863,8	6188,2	6190,7	10147,4	10147,8	5494,4	5494,2
BIC	12875,9	12876,3	6200,2	6202,8	10159,5	10159,8	5506,2	5506,0

Apêndice E – Variáveis de ajuste e suas composições

Quadro suplementar 4 - Descrição das variáveis utilizadas como possíveis confundidoras nos ajustes dos modelos de regressão.

Variável	Criação da variável	Idade da coleta	Modelo utilizado
Renda familiar	Variável criada a partir da resposta responsável pelo participante sobre o valor em reais que a família recebia, contando todos os integrantes da casa, em reais. Foi utilizada de forma contínua.	11 anos	18 anos e longitudinal
Separação dos pais	Variável criada a partir da pergunta: que idade tu tinhas quando teus pais se separaram. Aqueles que responderam que os pais se separaram de 0 a 11 anos, foram caracterizados como “pais separados aos 11 anos”	18 anos	18 anos e longitudinal
Morte do pai	Variável criada a partir das perguntas: se o pai natural mora na casa com o participante e, caso não, se o pai natural estava vivo.	11 anos	18 anos e longitudinal
Morte da mãe	Variável criada a partir das perguntas: se o responsável era a mãe natural e, caso não, se a mãe natural estava viva	11 anos	18 anos e longitudinal
Abuso físico	Variável criada a partir das perguntas: já apanhou alguma vez na vida e quantas vezes apanhou nos últimos seis meses. Foi caracterizado abuso físico se o participante relatou ter apanhado mais de 6 vezes nos últimos 6 meses.	11 anos	18 anos e longitudinal
Saúde mental materna	Variável corresponde; pontuação da mãe no instrumento <i>Self-Reporting Questionnaire – SRQ-20</i> .	11 anos	18 anos e longitudinal
Morte do pai ou da mãe	Utilizada na contagem de eventos estressores, contabilizou como 1 caso relato de falecimento de um dos dois pais naturais e não relato de falecimento aos 11 anos	15 anos	18 anos e longitudinal
Separação dos pais	Utilizada na contagem de eventos estressores, contabilizou como 1 caso relato de separação dos pais e não relato de separação aos 11 anos	15 anos	18 anos e longitudinal
Violência doméstica	Utilizada na contagem de eventos estressores, contabilizou como 1 caso respondeu sim para: “Já teve brigas com agressão física na tua casa entre adultos ou um adulto que agrediu uma criança ou um adolescente?” ou “Já aconteceu de um adulto da tua família ou alguém que estava cuidando de ti te bater de um jeito que te deixou machucado ou com marcas?”	15 anos	18 anos e longitudinal
Negligência física	Utilizada na contagem de eventos estressores, contabilizou como 1 caso respondeu sim para: “Já foste separada dos teus pais para ser cuidada por outra pessoa?” ou “Já aconteceu de não teres comida suficiente em casa ou vestires roupas sujas ou rasgadas porque não tinhas outras?”	15 anos	18 anos e longitudinal
Negligência emocional	Utilizada na contagem de eventos estressores,	15 anos	18 anos e

Variável	Criação da variável	Idade da coleta	Modelo utilizado
	contabilizou como 1 caso respondeu sim para: “Tu já pensaste ou sentiste que o teu pai ou a tua mãe não queriam que tu tivesses nascido?” ou “Tu já pensaste ou sentiste que alguém da tua família te odeia?”		longitudinal
Abuso sexual	Utilizada na contagem de eventos estressores, contabilizou como 1 caso respondeu sim para: “Alguém já tentou fazer coisas sexuais contigo contra a tua vontade, te ameaçando ou te machucando?”	15 anos	18 anos e longitudinal
Exposição ao tabaco	Variável criada a partir da pergunta: quantos dias fumou no último mês. Foi considerada exposição ao tabaco quando o participante relatou ter fumado pelo menos um dia no último mês.	15 anos	18 anos e longitudinal
Exposição ao álcool	Variável criada a partir da pergunta: quantos dias bebeu bebida alcoólica no último mês. Foi considerada exposição ao álcool quando o participante relatou ter bebido pelo menos um dia no último mês.	15 anos	18 anos e longitudinal
IMC para a idade	Variável criada a partir do índice de massa corporal gerado pelo equipamento BodPod. Categorizada de acordo com as referências de ponto de corte dos percentis para a idade.	15 anos	18 anos e longitudinal
Saúde mental	A variável corresponde; pontuação do participante no instrumento <i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i> (SDQ), nas escalas de problemas nos relacionamentos e escala emocional. Foi considerada saúde mental prejudicada quando o participante pontuou limítrofe em uma ou mais das escalas.	15 anos	18 anos e longitudinal
Cor da pele	Variável criada a partir do relato do participante sobre qual era sua cor da pele.	15 anos	Todas
Renda familiar	Variável criada a partir da resposta do participante sobre o valor em reais que a família recebia, contando todos os integrantes da casa, em reais. Foi utilizada de forma contínua.	18 anos	22 anos
Tabagismo	Variável criada a partir das perguntas: “já fumou alguma vez na vida?” e “ainda fuma”	18 anos	22 anos
Abuso de álcool	Variável criada a partir da pontuação do participante no instrumento <i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i> (AUDIT). Foi considerado presente quando o participante pontuou 8 ou mais.	18 anos	22 anos
IMC para a idade	Variável criada a partir do índice de massa corporal gerado pelo equipamento BodPod. Categorizada de acordo com os ponto de corte de referência.	18 anos	22 anos
Saúde mental	Variável criada a partir do diagnóstico gerado pelo instrumento <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (MINI). Foi considerada saúde mental prejudicada quando	18 anos	22 anos

Variável	Criação da variável	Idade da coleta	Modelo utilizado
	o participante foi diagnosticado com ansiedade generalizada, transtorno depressivo maior ou ambas.		

Apêndice F - Análise de interação com tabagismo, abuso de álcool e IMC

Tabela suplementar 2 - Testes de interação dos possíveis modificadores de efeito previstos em projeto aos 18 anos.

Grupo de exposição	Sexo		IMC		Tabagismo		Abuso de álcool	
	PCR	IL6	PCR	IL-6	PCR	IL-6	PCR	IL-6
Número de eventos estressores	0,0216	0,2855	0,6200	0,7829	0,6001	0,6209	0,1232	0,6041
Problemas financeiros	0,0268	0,2901	0,4466	0,5978	0,8608	0,0358	0,1881	0,7109
Abuso físico	0,4659	0,9698	0,2670	0,0683	0,0476	0,6610	0,3929	0,2507
Disfunção do lar	0,0982	0,2972	0,5362	0,2703	0,8081	0,2755	0,8551	0,3324
Morte	0,1231	0,5119	0,4275	0,7329	0,7873	0,7155	0,3904	0,4302
Mudança Indesejada	0,0867	0,0216	0,6874	0,0294	0,1302	0,7278	0,0544	0,1069
Problemas relações	0,3736	0,2355	0,2667	0,5393	0,5755	0,8256	0,0933	0,6970

Tabela suplementar 3 - Regressões estratificadas por sexo aos 18 anos.

Exposições	Homens		Mulheres	
	Beta (IC95%)	valor p	Beta (IC95%)	valor p
PCR				
Número de EE				
1	-0,0981 (-0,2254; 0,0293)	0,131	0,0745 (-0,0306; 0,2617)	0,121
2	-0,0751 (-0,2244; 0,0761)	0,324	0,2488 (0,0824; 0,4152)	0,003
3	-0,1871 (-0,4165; 0,0422)	0,110	-0,0434 (-0,2611; 0,1743)	0,696
4 ou +	-0,3444 (-0,4165; 0,0422)	0,080	0,3062 (-0,0121; 0,6245)	0,059
Problemas financeiros	-0,2585 (-0,4328; -0,0842)	0,004	0,0690 (-0,1052; 0,2432)	0,438
Disfunção do lar	-0,0556 (-0,2280; 0,1169)	0,527	0,1776 (-0,0169; 0,3720)	0,073
Mudança indesejada	-0,1312 (-0,3961; 0,1337)	0,332	0,2169 (-0,0053; 0,4390)	0,056
IL6				
Mudança indesejada	-0,1238 (-0,2939; 0,0462)	0,153	0,1749 (0,0499; 0,2999)	0,006

Tabela suplementar 4 - Regressões estratificadas por IMC aos 18 anos.

Exposições	Peso normal		Sobrepeso		Obesidade	
	Beta (IC95)	valor p	Beta (IC95)	valor p	Beta (IC95)	valor p
IL-6						
Abuso físico	-0,0743 (-0,2631; 0,1144)	0,440	0,3407 (0,0251; 0,06562)	0,034	-0,1984 (-0,7414; 0,3446)	0,472
Mudança Indesejada	-0,0122 (-0,1323; 0,1079)	0,842	0,2764 (0,0110; 0,5418)	0,041	0,2639 (0,0041; 0,5238)	0,047

Tabela suplementar 5 - Regressões estratificadas por tabagismo aos 18 anos.

Exposições	Não tabagista		Tabagista	
	Beta (IC95%)	valor p	Beta (IC95%)	valor p
PCR				
Abuso físico	0,3613 (0,0540; 0,6685)	0,021	-0,1540 (-0,7151; 0,4071)	0,590
Mudança indesejada	0,1368 (-0,0570; 0,3305)	0,166	-0,0627 (-0,4081; 0,2828)	0,722
IL6				
Problemas financeiro	0,0174 (-0,0614; 0,0961)	0,665	-0,1447 (-0,3095; 0,0201)	0,085

Tabela suplementar 6 - Regressões estratificadas por abuso de álcool aos 18 anos.

Exposições	Não abuso		Abuso de álcool	
	Beta (IC95)	valor p	Beta (IC95)	valor p
PCR				
Número de EE				
1	0,0045 (-0,1064; 0,1153)	0,937	-0,0082 (-0,2089; 0,1927)	0,936
2	0,1412 (0,0100; 0,2729)	0,036	-0,0455 (-0,2609; 0,1698)	0,678
3	-0,1088 (-0,2932; 0,0757)	0,248	-0,1452 (-0,4445; 0,1562)	0,346
4 ou +	0,2508 (-0,0721; 0,5781)	0,120	-0,2332 (-0,6091; 0,1945)	0,224
Problemas financeiros	-0,0265 (-0,1764; 0,1233)	0,728	-0,1693 (-0,3855; 0,0469)	0,125
Mudança indesejada	0,1902 (-0,0149; 0,3952)	0,069	-0,1188 (-0,4153; 0,1777)	0,432
Problemas nas relações	0,1487 (0,02514; 0,2722)	0,018	-0,0065 (-0,1777; 0,1647)	0,940
IL6				
Mudança indesejada	0,1364 (0,131; 0,2597)	0,030	-0,0424 (-0,2157; 0,01310)	0,632

Tabela suplementar 7 - Testes de interação dos possíveis modificadores de efeito previstos em projeto aos 22 anos.

Grupo de exposição	Sexo		IMC		Tabagismo		Abuso de álcool	
	PCR	IL-6	PCR	IL-6	PCR	IL-6	PCR	IL-6
Número de EE	0,0324	0,8525	0,8940	0,6922	0,4987	0,5254	0,8111	0,6310
Problemas financeiros	0,8193	0,9073	0,9404	0,9106	0,0223	0,2019	0,2231	0,1685
Abuso físico	0,0341	0,1050	0,5318	0,2002	0,6787	0,1917	0,2880	0,4276
Disfunção do lar	0,6540	0,7266	0,6715	0,9061	0,6565	0,5539	0,5606	0,7854
Morte	0,8379	0,9368	0,5210	0,0593	0,2075	0,4170	0,5011	0,8196
Mudança Indesejada	0,4116	0,5031	0,6088	0,9700	0,8763	0,6968	0,9193	0,6968
Problemas relações	0,1217	0,1910	0,3384	0,0855	0,1184	0,5293	0,0306	0,9342
Abuso sexual	0,2155	0,0599	0,5446	0,9801	0,7438	0,0731	0,1244	0,5693
Discriminação	0,7001	0,8711	0,4064	0,6863	0,5099	0,4766	0,8123	0,4752

Valores p dos termos de interação

Tabela suplementar 8 - Regressões estratificadas por sexo aos 22 anos.

Exposições	Homens		Mulheres	
	Beta (IC95%)	valor p	Beta (IC95%)	valor p
PCR				
Número de eventos estressores				
1	-0,1706 (-0,3442; 0,0030)	0,054	0,1345 (-0,0414; 0,3104)	0,134
2	-0,1143 (-0,3441; 0,0739)	0,234	-0,0248 (-0,2116; 0,1621)	0,795
3	0,0141 (-0,2005; 0,2287)	0,897	-0,0749 (-0,2807; 0,1373)	0,489
4 ou +	-0,01508 (-0,3547; 0,0530)	0,147	-0,0071 (-0,2086; 0,1945)	0,945
Abuso físico	0,2271 (-0,0925; 0,5466)	0,164	-0,1553 (-0,3988; 0,0883)	0,211
Problemas nas relações	0,0504 (-0,0736; 0,1744)	0,425	-0,0601 (-0,1836; 0,0633)	0,340
IL-6				
Abuso físico	0,1385 (-0,0355; 0,3126)	0,119	-0,0122 (-0,1422; 0,1178)	0,854
Problemas nas relações	0,0900 (0,0219; 0,1580)	0,010	0,0412 (-0,0232; 0,1056)	0,210
Abuso sexual	0,0132 (-0,2268; 0,2532)	0,914	-0,2823 (-0,5591; -0,0057)	0,045

Tabela suplementar 9 - Regressões estratificadas por IMC aos 22 anos.

Exposições	Peso normal		Sobrepeso		Obesidade	
	Beta (IC95%)	valor p	Beta (IC95%)	valor p	Beta (IC95%)	valor p
Abuso físico	0,0361 (-0,0986; 0,1784)	0,599	0,1502 (-0,0626; 0,3630)	0,166	-0,1619 (-0,4248; 0,1011)	0,227
Morte	0,0337 (-0,0285; 0,0960)	0,228	-0,0172 (-0,966; 0,0622)	0,671	-0,0967 (-0,2145; 0,0214)	0,108
Problema nas relações	0,0927 (0,0296; 0,1559)	0,004	0,0669 (-0,0156; 0,1494)	0,112	-0,0456 (-0,1663; 0,0750)	0,458

Tabela suplementar 10 - Regressões estratificadas por tabagismo aos 22 anos.

Exposições	Não tabagista		Tabagista	
	Beta (IC95%)	valor p	Beta (IC95%)	valor p
PCR				
Problemas financeiros	0,0186 (-0,1087; 0,1459)	0,775	-0,2671 (-0,4870; -0,0472)	0,017
Morte	-0,0378 (-0,1315; 0,0560)	0,429	0,1030 (-0,1066; 0,3126)	0,335
Problemas nas relações	-0,0378 (-0,1314; 0,0584)	0,441	0,1658 (-0,0439; 0,3756)	0,121
IL-6				
Problemas financeiros	-0,0028 (-0,0704; 0,0648)	0,936	-0,0830 (-0,2103; 0,04421)	0,200
Abuso físico	-0,0113 (-0,1335; 0,1109)	0,856	0,2082 (-0,0018; 0,4183)	0,052
Abuso sexual	-0,2391 (-0,4795; 0,0012)	0,051	0,1308 (-0,1579; 0,4195)	0,374

Tabela suplementar 11 - Regressões estratificadas por abuso de álcool aos 22 anos.

Exposições	Não abuso		Abuso de álcool	
	Beta (IC95%)	valor p	Beta (IC95%)	valor p
PCR				
Problemas nas relações	-0,0580 (-0,1561; 0,0401)	0,247	0,2005 (0,0081; 0,3929)	0,041
Abuso sexual	0,1961 (-0,2721; 0,6643)	0,412	-0,3900 (-0,8913; 0,1112)	0,127
IL-6				
Problemas financeiros	-0,0034 (-0,0723; 0,0653)	0,921	-0,1415 (-0,3593; 0,0762)	0,202

