

ANÁLISE LONGITUDINAL ENTRE EVENTOS ESTRESSORES E BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO ENTRE JOVENS ADULTOS PERTENCENTES A COORTE DE NASCIMENTOS DE 1993, PELOTAS, RS.

HELLENA VIEIRA¹; BRUNA GONÇALVES-SILVA²; HELEN GONÇALVES³

¹*Universidade Federal de Pelotas – hellenastvieira@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – brugcs@hotmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – hdgs.epi@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

O estresse ocorre quando demandas ambientais exigem adaptações que excedem a capacidade de controle do organismo (COHEN et al., 2016; DEL GIUDICE et al., 2018). Frequentemente referido como estresse social ou psicológico, o estresse abrange eventos negativos — perdas, traumas, conflitos — ou positivos, como mudanças importantes e desejadas (MCEWEN, 2006). O estresse crônico afeta a saúde física, relacionando-se a doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes (COHEN et al., 2007; AGORASTOS; CHROUSOS. 2022), e a saúde mental, associando-se a psicopatologias (TROISI, 2020; HASSMAL, 2023). Em 2024, o relatório da IPSOS apontou o Brasil como o quarto país mais estressado do mundo, com prevalência de 42%, enquanto Lipp et al. relataram 60% de estresse em brasileiros em 2020. Dada sua alta prevalência e associação a doenças crônicas, o estresse representa um grande desafio para a saúde pública.

Fisiologicamente, o estresse provoca desequilíbrio homeostático, ativando o eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal, com liberação de hormônios adrenais e modulação imunológica e inflamatória (BARTHEL et al., 2025). A ativação persistente desse eixo pode gerar inflamação sistêmica por hiperestimulação e resistência celular aos hormônios, prejudicando o *feedback* anti-inflamatório (BARTHEL et al., 2025; MASRLAND et al., 2017). Todavia, essas respostas também podem ser adaptativas, auxiliando na defesa e na aprendizagem (DEL GIUDICE et al., 2018).

Poucos estudos avaliaram a associação entre estresse agudo e inflamação por biomarcadores como Proteína C Reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6), em contextos observacionais e considerando o tempo de latência dos efeitos. Ambos os biomarcadores são proteínas de fase aguda com funções distintas de sinalização e ativação inflamatória.

Efeitos da exposição ao estresse na infância sobre PCR, IL-6 e outros marcadores na vida adulta já estão consolidados (BROWN et al., 2021). Contudo, pouca atenção tem sido dada ao período entre adolescência e início da vida adulta, marcado por desafios como entrada no mercado de trabalho, independência familiar e novas responsabilidades, que podem modificar a resposta ao estresse. Além disso, faltam estudos que avaliem diferentes exposições estressoras e seus impactos inflamatórios em países com alta desigualdade social.

Assim, este estudo visa analisar a associação entre eventos estressores (EE) aos 18 anos e níveis de inflamação aos 22 anos de idade, por meio da dosagem sorológica da PCR e IL-6, em indivíduos pertencentes a uma coorte de nascimentos do sul do Brasil.

2. METODOLOGIA

A amostra é derivada da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas (RS), acompanhada em diferentes fases da vida, sendo utilizados neste estudo os dados

dos acompanhamentos aos 15, 18 e 22 anos. Todos os acompanhamentos foram aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da UFPel.

Amostras sanguíneas foram coletadas por punção venosa aos 22 anos, exceto nas participantes gestantes. A IL-6 foi dosada pelo método imunoenzimático e a PCR por imunoturbidimetria, ambas expressas em mg/L. Devido à distribuição assimétrica dos níveis desses marcadores, os valores foram transformados em logaritmo natural para análise.

A exposição a EE no último ano foi coletada aos 18 anos por questionário padronizado próprio. A partir das respostas, construíram-se variáveis de: (i) número de EE no último ano (nenhum, 1, 2 ou mais) e (ii) grupos de EE: problemas financeiros, abuso físico, disfunção do lar, morte de parente ou pessoa próxima, mudança indesejada e problemas nas relações.

O plano analítico incluiu: descrição da amostra, comparação entre participantes acompanhados e a amostra original da coorte, e análise longitudinal de associação por regressão linear (modelos brutos e ajustados). Foram consideradas covariáveis nos modelos ajustados, coletadas aos 15 anos: sexo, raça/cor, renda familiar aos 11 anos, exposição prévia a EE, saúde mental (problemas nas relações e/ou emocionais), IMC, tabagismo e consumo de álcool. As análises foram conduzidas no software Stata 17.0 (StataCorp LLC).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados completos das exposições e dos desfechos estavam disponíveis para 3076 participantes, que não diferiram da amostra original nas características avaliadas. A amostra foi composta em maioria por mulheres (51%) e indivíduos de cor da pele branca (63%). Cerca de 37% dos participantes relataram não ter experienciado nenhum dos EE avaliado no último ano. Em ordem decrescente, os grupos de EE mais prevalentes foram: morte de parente/pessoa próxima, problemas nas relações e problemas financeiros (**Tabela 1**).

A **Tabela 2** descreve os resultados brutos e ajustados das regressões lineares. Nas análises brutas foram observadas associações entre 2 eventos ou mais e abuso físico com os níveis séricos de PCR e problemas financeiros e abuso físico com os níveis séricos de IL-6. No entanto, nenhuma das associações permaneceram significativas após o ajuste para covariáveis.

Os resultados demonstram ausência de associações entre os EE aos 18 anos e os biomarcadores inflamatórios aos 22 anos. Na revisão de literatura realizada previamente à execução do estudo, não foram encontrados trabalhos que explorem o tema na mesma faixa etária aqui proposta. Essa lacuna gera questões acerca de um possível viés de publicação, embora a ausência de associações em dadas condições represente um dado importante para o avanço do conhecimento.

É um desafio complexo analisar o estresse, os mecanismos adaptativos e suas consequências, 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, porém fundamentada em uma amostra relativamente grande, proveniente de um estudo de base populacional e com temporalidades bem definidas entre exposição e desfecho. Esses aspectos conferem maior robustez analítica. Dentre as limitações, destacamos: 1) ausência de dados sobre a percepção (subjetiva) dos eventos; 2) relação dos biomarcadores utilizados com outros processos fisiológicos; 3) complexidade da relação entre EE e a inflamação (implicações fisiológicas e comportamentais que a exposição está associada e a sensibilidade frente ao estressor)

Tabela 1. Cor da pele/raça, características comportamentais e prevalência de eventos estressores aos 18 anos - Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

Característica	n	%
Cor/Raça do participante		
Branca	1893	63,3
Preta ou parda	980	32,8
Outra	117	3,9
Tabagismo atual	410	13,3
Abuso de álcool	798	25,9
Estado nutricional atual (IMC)		
Peso adequado ($\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$)	2552	73,5
Excesso de peso ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)	811	26,5
Número de eventos estressores		
Nenhum	1128	36,7
1 evento	1089	35,4
2 eventos ou mais	859	27,9
Grupos de eventos estressores		
Problemas financeiros	402	13,1
Abuso físico	72	2,3
Disfunção do lar	62	2,0
Morte	1469	47,8
Mudança indesejada	183	6,0
Problemas nas relações	618	20,1

Tabela 2. 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.

Expoções	Logaritmo natural de PCR		Logaritmo natural de IL6	
	LONGITUDINAL (N=2848)	Análise bruta ¹ β (IC95%)	Análise ajustada ² β (IC95%)	Análise bruta ¹ β (IC95%)
Número de eventos estressores				
1 evento	0,07 (-0,04; 0,18)	0,04 (-0,06; 0,15)	0,04 (-0,02; 0,09)	0,03 (-0,03; 0,08)
2 eventos ou mais	0,15 (0,03; 0,27)	0,07 (-0,05; 0,19)	0,04 (-0,02; 0,10)	0,01 (-0,05; 0,07)
Problemas financeiros	0,13 (-0,01; 0,27)	0,09 (-0,05; 0,23)	0,08 (0,01; 0,15)	0,05 (-0,02; 0,13)
Abuso Físico	0,34 (0,03; 0,65)	0,05 (-0,25; 0,36)	0,17 (0,01; 0,32)	0,07 (-0,09; 0,23)
Disfunção do lar	-0,22 (-0,55; 0,12)	-0,25 (-0,57; 0,07)	-0,08 (-0,25; 0,08)	-0,11 (-0,28; 0,06)
Morte	0,09 (-0,01; 0,18)	0,07 (-0,02; 0,16)	0,02 (-0,02; 0,07)	0,01 (-0,03; 0,06)
Mudança indesejada	0,17 (-0,02; 0,37)	0,00 (-0,19; 0,20)	0,10 (-0,00; 0,20)	0,06 (-0,04; 0,17)
Problemas nas relações	0,10 (-0,02; 0,22)	0,03 (-0,08; 0,14)	0,01 (-0,05; 0,07)	-0,02 (-0,08; 0,04)

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;

4. CONCLUSÕES

Em contextos de elevada desigualdade social, como o brasileiro, intervenções multiníveis que integrem políticas de redução de iniquidades e promoção de recursos psicosociais emergem como estratégias promissoras para mitigar os efeitos do estresse crônico na saúde ao longo da vida. Recomenda-se que outros estudos investiguem os mecanismos biológicos que conectam os EE e a inflamação com medidas objetivas e subjetivas, incorporando marcadores adicionais e variáveis contextuais (como tipo de apoio social e dado por quem) para compreender interações complexas entre EE e saúde ao longo do tempo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGORASTOS, Agorastos; CHROUSOS, George P. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Molecular Psychiatry*, v. 27, n. 1, p. 502-513, jan. 2022.
- 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.
- 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.
- COHEN, S.; GIANAROS, P. J.; MANUCK, S. B. A stage model of stress and disease. *Perspectives on Psychological Science*, v. 11, n. 4, p. 456-463, jul. 2016.
- COHEN, Sheldon; JANICKI-DEVERTS, Denise; MILLER, Gregory E. Psychological stress and disease. *JAMA*, v. 298, n. 14, p. 1685-1687, 10 out. 2007.
- DEL GIUDICE, M. et al. What is stress? A systems perspective. *Integrative and Comparative Biology*, 22 set. 2018.
- HASSAMAL, Sameer. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Frontiers in Psychiatry*, v. 14, p. 1130989, 2023.
- IPSOS. World Mental Health Day 2024. Paris: Ipsos, 2024. Disponível em: <https://www.ipsos.com/pt-br/world-mental-health-day-2024>. Acesso em: 6 jun. 2025.
- LIPP, Marilda Emmanuel Novaes; LIPP, Louis Mario Novaes. Stress and mental disorders during the COVID-19 epidemics in Brazil. [S.I.: s.n.], [s.d.].
- MARSLAND, Anna L. et al. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 64, p. 208-219, ago. 2017.
- MCEWEN, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 8, n. 4, 2006.
- TROISSI, A. Social stress and psychiatric disorders: evolutionary reflections on debated questions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 116, p. 461-469, 1 set. 2020.