



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Fabiola Naomi Eto

Carga alostática na população ELSA-Brasil:

Desafios metodológicos de mensuração e sua associação com a autoavaliação de saúde

Rio de Janeiro

2019

Fabiola Naomi Eto

Carga alostática na população ELSA-Brasil:

Desafios metodológicos de mensuração e sua associação com a autoavaliação de saúde

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Enirtes Caetano Prates Melo

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Rosane Härter Griep

Rio de Janeiro

2019

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

E85c Eto, Fabiola Naomi.
Carga alostática na população ELSA-Brasil: desafios metodológicos de mensuração e sua associação com a autoavaliação de saúde / Fabiola Naomi Eto. -- 2019.
154 f. : il. color. ; graf. ; tab.

Orientadora: Enirtes Caetano Prates Melo.
Coorientadora: Rosane Härter Griep.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2019.

1. Alostase. 2. Autoavaliação. 3. Doença Crônica - epidemiologia. 4. Homeostase. 5. Saúde do Adulto. 6. Estudos Longitudinais. 7. Biomarcadores. 8. Estresse Psicológico. 9. Brasil. I. Título.

CDD – 23.ed. – 363.110981

Fabiola Naomi Eto

Carga alostática na população ELSA-Brasil:

Desafios metodológicos de mensuração e sua associação com a autoavaliação de saúde

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

Aprovada em: 12 de Agosto de 2019.

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Geraldo Mill
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

Prof.^a Dr.^a Luciane de Souza Velasque
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof.^a Dr.^a Dóra Chor
Escola Nacional de Saúde Pública - Fiocruz

Prof.^a Dr.^a Yara Hahr Marques Hökerberg
Instituto Nacional de Infectologia - Fiocruz

Prof.^a Dr.^a Enirtes Caetano Prates Melo (orientadora)
Escola Nacional de Saúde Pública - Fiocruz

Prof.^a Dr.^a Rosane Härter Griep (coorientadora)
Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

Ao final desses 4 anos e 3 meses de doutorado percebo que a sensação de término é ilusória, dado que o conhecimento e a experiência em uma área não são finitos e não se limitam a 4 anos de doutoramento, mas é inegável que um dos mais importantes períodos da minha vida está se concluindo. E tenho tanto a agradecer às pessoas e às instituições que representaram papéis fundamentais ao longo dos muitos estágios que compuseram esse período.

Sou grata à Deus por toda a providência necessária para chegar até aqui.

Sou grata à minha família pelo incentivo constante, me fizeram acreditar que eu podia.

Agradeço ao Wesley, que acompanhou de perto a minha aspiração pelo doutorado, e que foi o esteio que facilitou a realização do meu sonho de doutoramento na Fiocruz.

Sou profundamente grata à minha orientadora Enirtes, que foi muito acolhedora e desde o início cativou minha admiração e respeito pela pesquisadora competente e engajada que é. Agradeço as inúmeras horas dispensadas à orientação da minha tese de doutorado, que foram muito valiosas e sempre enriquecedoras. Ao longo desses anos nos tornamos mais do que orientanda e orientadora, nos tornamos amigas, e este é um dos presentes que levarei do meu doutoramento. O apoio que obtive dela foi essencial para que eu chegasse até aqui.

Agradeço igualmente à minha coorientadora, Rosane, por ter acolhido com entusiasmo a minha proposta de tese de doutorado e por ter facilitado importantes parcerias para o desenvolvimento da minha tese. Suas orientações foram muito construtivas e muitas vezes sua experiência me fez enxergar as coisas por uma perspectiva mais sensata. Sou especialmente grata à ela, e também à Maria de Jesus Mendes da Fonseca, por terem aberto as portas do Centro de Investigação ELSA/Fiocruz, cenário que permeou todo o período do meu doutorado e que me trouxe experiências e oportunidades singulares.

Ao professor Michael Reichenheim pela boa vontade e por todo auxílio prestado ao examinar as análises dos dados da primeira parte desta tese. Seu olhar experiente e sugestões foram de grande importância para direcionar as análises realizadas.

Não poderia deixar de agradecer de maneira muito especial ao Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, o ELSA-Brasil, por todo o crescimento, aprendizado e oportunidades que me possibilitou ao longo desses últimos 6 anos. O envolvimento com o ELSA-Brasil certamente representou papel central na minha formação acadêmica e científica como epidemiologista. Foi um privilégio contribuir de alguma forma com este estudo tão prestigioso. Levarei essa experiência com muito carinho em minhas lembranças e para a vida.

Aos participantes do ELSA-Brasil que voluntariamente contribuem ao longo dos anos para o desenvolvimento da pesquisa científica no Brasil. Tudo isso não seria possível sem a disponibilidade e boa vontade deles em gentilmente nos ceder informações sobre sua saúde e todos os demais fatores que a influenciam.

Agradeço especialmente às amigas que encontrei na jornada do doutorado – Raíla, Ester, Joanna, Isabela e Camila. O apoio oferecido e o compartilhamento de experiências foram fundamentais nesse período.

Agradeço à Fiocruz pelo financiamento do meu doutorado por meio da concessão da bolsa de doutorado da instituição. Ao qualificado corpo docente e de pesquisadores da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/Fiocruz) que nos inspiram com a sua experiência e conhecimento notável nas diversas áreas de pesquisa da Epidemiologia em Saúde Pública.

Igualmente agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela concessão da bolsa do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (Capes/PDSE) e viabilização do desenvolvimento de parte do meu projeto de doutorado no *Centre for Health Equity Studies* (CHESS) da *Stockholm University*. Não poderia deixar de agradecer à professora Susanna Toivanen que tão gentilmente me acolheu durante meu período de estágio no CHESS e por suas valiosas contribuições para o meu trabalho. Da mesma forma, sou muito grata ao apoio incondicional das minhas orientadoras Rosane e Enirtes, que foram tão receptivas e ajudadoras em relação ao meu desejo de realizar o doutorado sanduíche no exterior. Sou profundamente grata por esta oportunidade singular que se tornou uma das experiências mais marcantes da minha vida.

Não há nada permanente, exceto a mudança.

Heráclito

RESUMO

A carga alostática é um escore de risco composto por medidas biológicas que capta a desregulação de múltiplos sistemas fisiológicos em decorrência da exposição crônica ao estresse. Tem sido proposto como um indicador precoce de desregulação fisiológica preditivo de morbidades e mortalidade, mostrando ser um indicador útil para avaliação da saúde subsequente. Entretanto, ainda não há consenso sobre o melhor conjunto de biomarcadores a ser utilizado para sua mensuração. Os principais objetivos desta tese são avaliar a estrutura dimensional da carga alostática e a sua associação com a autoavaliação de saúde (AAS) na população do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, o ELSA-Brasil, um estudo de coorte multicêntrico de servidores públicos de seis cidades brasileiras. Os resultados desta tese são apresentados em duas partes. A **primeira parte** avaliou a estrutura dimensional da carga alostática na população da linha de base do ELSA-Brasil ($n = 15.105$) por meio da análise fatorial confirmatória. Testou-se um modelo estrutural em que a carga alostática é um construto de segunda ordem composto por seis subdimensões que representam grupos biológicos distintos (sistema nervoso parassimpático, antropométrico, lipídico, glicêmico, cardiovascular e inflamatório) que por sua vez expressam a latência de dezenove medidas biológicas. A estrutura dimensional da carga alostática inicialmente hipotetizada não se mostrou adequada aos dados da população estudada. Discutiui-se alguns dos aspectos fundamentais que tornam o estudo de sua estrutura dimensional um desafio. Sugeriu-se como possível alternativa ao modelo de fatores latentes, o método originalmente proposto para mensurar a carga alostática, o da medida sumária dos escores de risco dos biomarcadores. A **segunda parte** avaliou a predição da carga alostática para a autoavaliação de saúde, bem como a contribuição relativa de cada grupo biológico avaliado e de seus respectivos biomarcadores para a predição da autoavaliação de saúde na população do ELSA-Brasil ($n = 13.992$) entre a linha de base e a segunda onda do estudo usando modelos longitudinais. A medida global da carga alostática se mostrou um preditor mais consistente da pior AAS ao longo de 4 anos do que seus grupos biológicos e biomarcadores avaliados independentemente. Contudo, os grupos biológicos antropométrico e glicêmico foram preditores da pior AAS tão fortes quanto a medida global da carga alostática, possivelmente devido a influência das medidas biológicas que compõem estes grupos para a autoavaliação do estado de saúde. A medida global da carga alostática se mostrou um indicador de risco precoce útil para predição do estado de saúde subsequente.

Palavras-chave: Alostase; Autoavaliação; Doença Crônica; Epidemiologia.

ABSTRACT

The allostatic load is a risk score derived from various biological measures that captures dysregulation across multiple physiological systems resulting from chronic stress exposure. It has been proposed as an early indicator of the physiological dysregulation that is predictive of morbidity and mortality and a useful indicator to subsequent health assessment. However, there is currently no consensus on which biomarkers would be best for measuring the allostatic load. Therefore, the main objective of this thesis is to evaluate the dimensional structure of the allostatic load and its association with self-reported health among the population of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), a multi-centre cohort study of public servants from six Brazilian cities. The results of this thesis are presented in two parts. The **first part** evaluated the dimensional structure of the allostatic load in the ELSA-Brasil baseline (n = 15,105) using confirmatory factor analysis. This evaluation is based upon a test of a structural model in which the allostatic load is a higher-order construct comprised of six sub-dimensions represented by distinct biological groups (parasympathetic nervous system, anthropometric, lipidic, glycemic, cardiovascular and inflammatory) which, in turn, express the latency of nineteen biological measurements. The results showed that the dimensional structure initially hypothesised does not fit the population's data. It was discussed some of the fundamental features of the allostatic load measure that make the study of its dimensional structure a challenge. It was suggested that the higher scores on a summary numerical measure of the allostatic load—which was the method originally proposed—be used as an alternative to the latent factors model. The **second part** of this thesis evaluated the allostatic load as a predictor of self-reported health; as well as the relative contribution of each biological group and their respective biomarkers to the prediction of self-reported health in the ELSA-Brasil population (n = 13,992), using longitudinal models, across baseline and first follow-up. The global measure of the allostatic load was a stronger predictor of the worst self-reported health over four years than the independent assessment of its biological groups and biomarkers. However, relative to the overall allostatic load measure, the anthropometric and glycemic biological groups were equally strong predictors of the worst self-reported health. This may be due to the influence of the biological measures that comprise these groups on the self-assessment of health status. Overall, the global measurement of the allostatic load has proven to be a useful early risk indicator for predicting subsequent health status.

Keywords: Allostasis; Self-Assessment; Chronic Disease; Epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Pressão arterial de um indivíduo normotenso monitorada em intervalos de 5 minutos durante 24h	19
Figura 2 -	A homeostase e o mecanismo alostático	20
Quadro 1 -	Homeostase versus Alostase.....	20
Figura 3 -	A resposta ao estresse e o desenvolvimento da carga alostática.....	22
Figura 4 -	Resposta básica ao estresse agudo: reação de luta ou fuga.....	23
Figura 5 -	Rede não linear de mediadores da alostase envolvidos na resposta ao estresse.....	27
Figura 6 -	Circunstâncias nas quais a alostase se configura em carga alostática....	29
Quadro 2 -	Biomarcadores da carga alostática: primeira proposta de mensuração. MacArthur Successful Aging Study, 1997.....	30
Figura 7 -	Cascata de eventos que levam da alostase à carga alostática e à configuração da doença.....	35
Quadro 3 -	Biomarcadores utilizados no cálculo do Índice de Carga Alostática em população de trabalhadores.....	38
Figura 8 -	Frequência dos biomarcadores incluídos nos 58 estudos analisados....	41
Quadro 4 -	Descrição de formulações algorítmicas e técnicas estatísticas existentes para cálculo da carga alostática.....	43
Quadro 5 -	Tipos de modelos de variáveis latentes de acordo com a natureza das variáveis.....	47
Figura 9 -	Processo de recrutamento e constituição da coorte. ELSA-Brasil, 2008-2010.....	58
Quadro 6 -	Biomarcadores da carga alostática disponíveis na linha de base do ELSA-Brasil, 2008-2010.....	59
Figura 10 -	Modelo de segunda ordem para mensuração da carga alostática.....	65
Figura 11 -	Fluxograma do processo de reespecificação do modelo de mensuração da carga alostática de acordo com itens excluídos (linha de base, 2008-2010; n=15.105).....	74
Figura 12 -	Modelos reespecificados, segundo fatores e respectivos itens (linha de base, 2008-2010; n=15.105).....	75
Figura 13 -	Modelo de mensuração multifatorial da carga alostática (linha de base, 2008-2010; n=15.105).....	79

Figura 14 -	Diagrama causal da relação entre a carga alostática e a autoavaliação de saúde.....	94
-------------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características da população da linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil (n= 15.105).....	69
Tabela 2 -	Distribuição dos parâmetros da carga alostática. Variáveis originais e sem outliers. Linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil (n=15.105).....	70
Tabela 3 -	Aplicação de constantes nas variáveis originais de tal maneira que a amplitude das variâncias ficasse contida entre 1 e 10. Banco “AllostLoadC”	72
Tabela 4 -	Aplicação de constantes nas variáveis truncadas de tal maneira que a amplitude das variâncias ficasse contida entre 1 e 10. Banco “AllostLoadT”	72
Tabela 5 -	Cargas padronizadas e variância residual dos itens e índices de qualidade de ajuste segundo modelo testado (linha de base, 2008-2010; n=15.105)....	77
Tabela 6 -	Correlação fatorial do modelo 5, confiabilidade de construto e variância média extraída (linha de base, 2008-2010; n=15.105).....	80
Tabela 7 -	Características da população do ELSA-Brasil de acordo com a autoavaliação de saúde (AAS) na linha de base (2008-2010) (n=13.992)....	96
Tabela 8 -	Autoavaliação de saúde (AAS) na linha de base (2008-2010) e na segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil (n=13.992).....	101
Tabela 9 -	Distribuição dos biomarcadores da carga alostática e quartis de risco segundo sexo. Linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010, n=13.992).....	101
Tabela 10 -	Equação de estimativa generalizada binomial para análise da carga alostática como preditora da ASS em 4 anos. Linha de base (2008-2010) e segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil (n=13.992).....	105
Tabela 11 -	Equação de estimativa generalizada binomial para análise dos grupos biológicos como preditores da ASS em 4 anos. Linha de base (2008-2010) e segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil (n=13.992).....	106
Tabela 12 -	Equação de estimativa generalizada binomial para análise dos biomarcadores como preditores da ASS em 4 anos. Linha de base (2008-2010) e segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil (n=13.992).....	107

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFC	Análise Fatorial Confirmatória
AFE	Análise Fatorial Exploratória
ANTROP	Antropométrico
AAS	Autoavaliação de Saúde
CAL	Carga Alostática
CARDIO	Cardiovascular
CC	Confiabilidade de construto
CFI	<i>Comparative Fit Index</i>
CI	Centro de Investigação
DHEA-S	<i>Dehydroepiandrosterone Sulfate</i>
ECC	Eletrocardiograma
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
FIML	<i>Full Information Maximum Likelihood</i>
GEE	<i>Generalized Estimating Equation</i>
GLICEM	Glicêmico
HbA1c	Hemoglobina Glicada ou Glicosada
HFHRV	<i>High Frequency Heart Rate Variability</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IC	Intervalo de Confiança
IGR	<i>Insulin Glucose Ratio</i>
IL-6	Interleucina 6
IM	Índices de Modificação
IMC	Índice de Massa Corporal
INFLAM	Inflamatório
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LFHRV	<i>Low Frequency Heart Rate Variability</i>
LIPID	Lipídico
METAB	Metabólico
MLR	<i>Maximum Likelihood Robust</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C-Reativa
RMSEA	<i>Root Mean Square Error of Approximation</i>

RMSSD	<i>Root Mean Square of Successive Differences</i>
RP	Razão de Prevalência
RR	Razão de Riscos
RRDV	Desvio-padrão de RR
SES	Status socioeconômico
sICAM-1	<i>Soluble intercellular adhesion molecule-1</i>
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TLI	<i>Tucker-Lewis Index</i>
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral – alfa
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VME	Variância Média Extraída

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO DA TESE	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1	O EQUILÍBRIO DO ORGANISMO: A HOMEOSTASE E A ALOSTASE.....	17
2.2	O ESTRESSE E A RESPOSTA DO ORGANISMO.....	21
2.3	A CARGA ALOSTÁTICA.....	24
2.3.1	Aspectos conceituais	24
2.3.2	Mecanismos fisiológicos envolvidos na alostase e conformação da carga alostática	25
2.3.3	A primeira proposta de operacionalização da carga alostática	29
2.3.4	Sistematização dos biomarcadores na cascata de eventos que leva da alostase para a carga alostática	32
2.3.5	Desafios metodológicos no estudo da carga alostática: a operacionalização da carga alostática e a variabilidade dos biomarcadores escolhidos	36
2.4	APRESENTAÇÃO DOS MÉTODOS DE ANÁLISE UTILIZADOS.....	46
2.4.1	O modelo de variáveis latentes: a análise fatorial confirmatória	46
2.4.2	Equações de estimativas generalizadas (GEE)	50
3	OBJETIVOS	54
3.1	OBJETIVO GERAL.....	54
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	54
4	ASPECTOS ÉTICOS	55
	PARTE I: Avaliação da estrutura dimensional da carga alostática.....	56
5.1	MÉTODOS	57
5.1.1	A população do estudo	57
5.1.2	Operacionalização da carga alostática	58
5.1.3	Análise de dados	62
5.1.3.1	Preparação das variáveis.....	62
5.1.3.2	Procedimentos de análise fatorial.....	63
6.1	RESULTADOS	68
7.1	DISCUSSÃO	81
	PARTE II: Carga alostática como preditora da autoavaliação de saúde na população do ELSA-Brasil.....	90

5.2	MÉTODOS	91
5.2.1	A população do estudo	91
5.2.2	Variável de exposição: Carga alostática	91
5.2.3	Variável de desfecho: Autoavaliação de saúde (AAS)	92
5.2.4	Covariáveis	92
5.2.5	Análise de dados	95
6.2	RESULTADOS	96
7.2	DISCUSSÃO	109
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	118
9	REFERÊNCIAS	120
	APÊNDICES	130
	APÊNDICE A – Padrão de dados faltantes.....	131
	APÊNDICE B – Distribuição das medidas biológicas da carga alostática antes e após a exclusão dos <i>outliers</i> (linha de base, 2008-2010; n=15.105).....	132
	APÊNDICE C – Comparação das saídas das análises com as variáveis biológicas originais (banco AllostLoadC) e truncadas (banco AllostLoadT)....	142
	ANEXO	153
	ANEXO A – Diagramas dos modelos de mensuração composto por indicadores de efeito (a) e de causa (b).....	154

1 APRESENTAÇÃO DA TESE

O termo alostase foi desenvolvido para explicar como as respostas fisiológicas aos estímulos estressores ambientais maximizavam a probabilidade de sobrevivência e ao mesmo tempo limitava o dano somático em mamíferos (STERLING, EYER; 1988). A atividade alostática em resposta ao estresse, normalmente adaptativa e protetora, quando repetitiva ao longo do tempo leva à danos somáticos sistêmicos e à perda da resiliência a estressores adicionais. Esse dano multissistêmico acumulado é conhecido como *carga alostática* (MCEWEN; STELLAR, 1993).

O conceito de carga alostática foi introduzido por Bruce S. McEwen e Eliot Stellar em 1993 e passou a ser estudado nas áreas da medicina e epidemiologia desde então. Teoricamente, a carga alostática resulta de processos fisiológicos alterados através de múltiplos sistemas secundários ou diretamente envolvidos na resposta ao estresse e pode ser medida utilizando biomarcadores multissistêmicos que expressam o processo de desregulação fisiológica subjacente ao estresse crônico.

Tal medida tem se revelado um preditor consistente de causas gerais e específicas de mortalidade na população geral, bem como para o declínio cognitivo em idosos (KARLAMANGLA et al., 2002; KARLAMANGLA; SINGER; SEEMAN, 2006; SEEMAN et al., 2001). Além disso, tem sido associada a diversos desfechos crônicos de saúde, como doenças cardiovasculares, metabólicas e transtornos mentais, como ansiedade e depressão (JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010; KORTE et al., 2005; MCEWEN, 2008).

A despeito da sua relevância, permanece no centro de debates os desafios inerentes à complexidade de sua operacionalização visto que não há consenso em relação ao melhor conjunto de biomarcadores que deve ser utilizado para sua mensuração, o que favorece a manutenção da ampla variabilidade na composição da carga alostática entre os diferentes estudos. Tendo em vista as lacunas existentes, é eminente a necessidade de aprofundamento do estudo da mensuração da carga alostática, uma das propostas desta tese.

Adicionalmente, por meio da análise das relações entre a carga alostática e a autoavaliação de saúde, medidas objetiva e subjetiva de saúde, respectivamente, pretende-se contribuir para a utilização da mesma como ferramenta útil para predição da morbidade e mortalidade na pesquisa epidemiológica.

Esta tese foi desenvolvida utilizando dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, o ELSA-Brasil, uma coorte multicêntrica que em incluiu em sua linha de base (2008-2010) 15.105 servidores públicos de cinco universidades federais (UFBA, UFES, UFRGS, USP,

UFMG) e um instituto de pesquisa (Fiocruz). O Elsa-Brasil, cujo principal objetivo é investigar o desenvolvimento e a progressão de doenças crônicas clínicas e subclínicas, representa uma oportunidade singular para investigação da carga alostática tendo em vista a disponibilidade de diversas medidas biológicas coletadas em diferentes momentos, além de muitas outras medidas relacionadas com fatores comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais. O caráter longitudinal do estudo permite acompanhar as mudanças em saúde ao longo do tempo e compreender melhor as relações entre diferentes exposições e desfechos em saúde.

Este é um tema de caráter inédito no contexto nacional, visto que a quase totalidade dos estudos publicados sobre a carga alostática são conduzidos no contexto internacional, comparado com o pequeno volume de investigações sobre o tema na América Latina e quase inexplorado no Brasil. Diante disso, a presente tese poderá estimular frentes de estudo desse tema ainda tão incipiente no contexto da pesquisa epidemiológica nacional.

Na primeira parte dessa tese serão introduzidos alguns conceitos fundamentais para compreensão da estrutura conceitual básica que levou a concepção da carga alostática. Para tanto, na primeira parte desta tese serão apresentados os aspectos relacionados com a **fundamentação teórica** do tema, em que serão dissertados *a homeostase e a alostase*, conceitos fundamentais para compreensão do *estresse e da resposta do organismo* e de como a exposição prolongada ou repetitiva a um evento estressor, seja ele físico, social ou psicológico, pode levar à conformação da *carga alostática*. Em relação à carga alostática, serão desenvolvidos os seus *aspectos conceituais*, os *mecanismos fisiológicos* e a *primeira proposta de operacionalização* da carga alostática. Será apresentada a *sistematização dos biomarcadores* na cascata de eventos que leva à carga alostática e serão discutidos os principais *desafios metodológicos para sua mensuração*. Em seguida, serão apresentados os *métodos de análise de dados* utilizados nesta tese – a *análise fatorial confirmatória* e a *estimativa de equações generalizadas*.

Mais adiante serão apresentados os **objetivos** desta tese e o detalhamento dos diferentes **métodos** empregados. Na sequência, serão apresentados os **resultados** e a **discussão** de forma separada para cada objetivo específico proposto.

Por último, algumas **considerações finais** relacionadas a esta tese serão destacadas.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 O EQUILÍBRIO DO ORGANISMO: A HOMEOSTASE E A ALOSTASE

No final do século XIX e início do século XX os pesquisadores Claude Bernard e Walter B. Cannon desenvolveram o conceito da **homeostase** (estabilidade por meio da constância). Segundo Bernard (1878), todos os mecanismos vitais teriam apenas um objetivo: o de preservar constantes as condições de vida no ambiente interno do organismo. Para este autor, os organismos vivos necessitavam manter o meio interno constante para sobreviver. Em sua obra *The Wisdom of the Body*, Cannon (CANNON, 1932) expandiu a ideia de Bernard e cunhou o termo homeostase, estratégia adaptativa resultante de inúmeros anos de evolução pela qual o corpo reage às mudanças ambientais com respostas que tendem a manter o equilíbrio interno do organismo. Esse conceito de regulação fisiológica tem sido dominante na fisiologia e na medicina desde então (MCEWEN; STELLAR, 1993).

A homeostase (do grego *homoios* – similar + *stasis* – ficar parada) é a capacidade dos sistemas fisiológicos de manter a estabilidade interna do organismo. Tal modelo postula que para manutenção do equilíbrio interno os mecanismos reguladores devem ser mantidos dentro de limites rígidos, de mínima amplitude (CARVALHO, 2007). Segundo McEwen (MCEWEN, 2000), o conceito de homeostase se aplica a um limitado número de sistemas orgânicos internos – como o pH, a temperatura corporal e a saturação de oxigênio – essenciais para a sobrevivência e que, portanto, devem operar dentro de uma faixa estreita, caso contrário, o equilíbrio necessário para vida seria rompido.

Para Silverthorn (SILVERTHORN, 2003, p. 6), “a incapacidade na manutenção da homeostase interrompe a função normal e resulta em um estado de doença ou condição patológica”. Segundo esse modelo, quando um dos mecanismos internos reguladores da homeostase se desvia do valor desejável – denominado ponto ótimo – entende-se que este estaria em desequilíbrio, e assim, tais desvios seriam corrigidos automaticamente por *feedbacks* locais (STERLING; EYER, 1988).

A homeostase e a regulação interna do organismo são preceitos basais não apenas da fisiologia, como também de diversas áreas da medicina (MCEWEN; WINGFIELD, 2003; SCHULKIN, 2012). Entretanto, não é incomum que mesmo conceitos bem estabelecidos eventualmente se deparem com novos desafios que requerem a sua ampliação. A homeostase, por exemplo, traz consigo um senso de constância que por vezes não se adequa à complexidade

dos sistemas adaptativos, dado que os parâmetros fisiológicos não são constantes. A frequência cardíaca, a pressão arterial, as atividades neurais e endócrinas, por exemplo, mudam constantemente seu nível de atividade em resposta aos estímulos e desafios internos e externos ao organismo. Não obstante, tais variações não constituem uma ameaça ao equilíbrio interno (STERLING, 2012).

Em 1988, Sterling e Eyer introduziram o conceito **alostase**, que surgiu em meio à percepção da complexidade dos sistemas adaptativos e à necessidade de considerar as evidências científicas acumuladas de que os parâmetros fisiológicos variam e de que essa variação atende às demandas do organismo. A alostase agrega a flexibilidade dinâmica, necessária para descrever adequadamente os fenômenos fisiológicos que assumem certa variabilidade e também postula que a fisiologia é sensível às relações sociais e ao contexto ambiental (SCHULKIN, 2012).

Em sua publicação *Allostasis: a New Paradigm to Explain Arousal Pathology*, Sterling & Eyer (1988) ilustram o mecanismo da alostase utilizando o exemplo da pressão arterial de um indivíduo normotenso monitorada durante 24 horas (Figura 1). Nota-se que ao longo do dia são observados vários picos de diferentes amplitudes e durações, logo, a pressão arterial não se manteve constante. Os picos identificados estavam relacionados com comportamentos e atividades realizadas pelo indivíduo e também com eventos ambientais ao seu redor. Segundo os autores, a flutuação contextual da pressão arterial ilustrada não apresenta nenhum aspecto anormal. Antes, demonstra que para manter a estabilidade interna do organismo, a resposta dos sistemas fisiológicos deve variar e buscar adaptar-se de maneira apropriada às demandas ambientais.

Sterling & Eyer (1988) apresentaram o princípio da alostase – diferente da homeostase em aspectos dinâmicos – se referindo a um sistema regulatório que alcança “estabilidade através da mudança”. Nesse modelo, os sistemas fisiológicos dentro do corpo variam para atender às demandas das forças externas, um estado denominado *alostase*, cuja função seria manter ativa a homeostase (MCEWEN; STELLAR, 1993). Mediadores do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e do sistema nervoso autônomo (principalmente o simpático), por exemplo, variam de acordo com as demandas internas e externas do organismo com a finalidade de manter equilibrados os sistemas fisiológicos homeostáticos. Assim, amplas variações no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e do sistema nervoso autônomo não levariam ao risco de morte, o mesmo não se pode afirmar quando se trata de variações amplas do pH ou da saturação de oxigênio, sistemas regulados pela homeostase. Para McEwen (2000), o propósito da alostase estaria relacionado aos mecanismos de enfrentamento fisiológicos ao passo que, a homeostase,

aos processos fisiológicos mantenedores da sobrevivência (MCEWEN, 2000). Assim, a homeostase é o processo que mantém a vida, enquanto a alostase é o processo adaptativo aos eventos previsíveis e imprevisíveis.

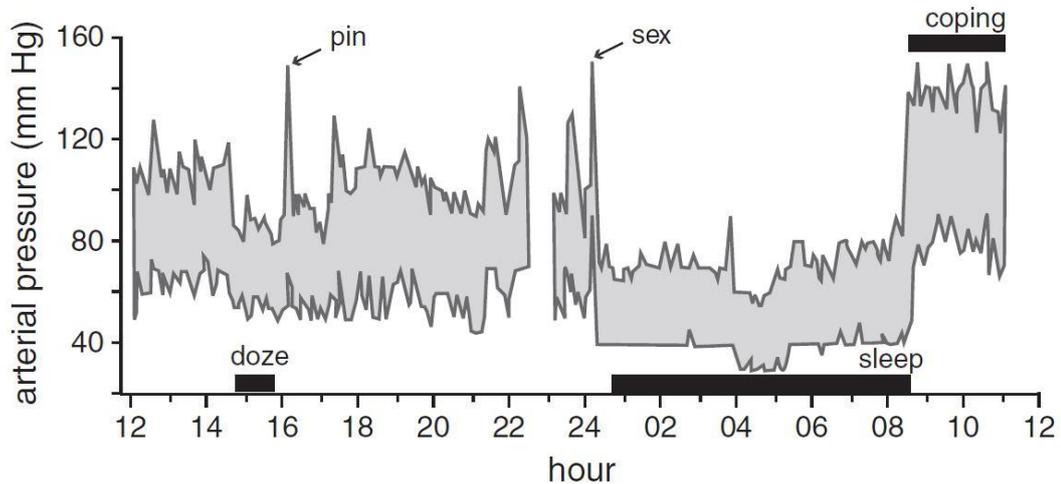


Figura 1 - Pressão arterial de um indivíduo normotenso monitorada em intervalos de 5 minutos durante 24h. O traço superior é a pressão sistólica e o inferior, a diastólica.

Fonte: Sterling, 2012, p. 24.

No modelo da alostase, os sistemas regulatórios atuam dentro de uma faixa ótima de operação, e não dentro de um ponto ótimo. De acordo com a demanda o *feedback* local é alterado e passa a operar em níveis elevados ou reduzidos – denominado *estado alostático*. A alostase favorece a superação e adaptação a desafios, garantindo o equilíbrio interno do organismo ao forçar os sistemas regulatórios a funcionar fora de sua amplitude normal (GOLDSTEIN; MCEWEN, 2002; MCEWEN; WINGFIELD, 2003; STERLING, 2012). Assim, diante de um estímulo estressor – seja esse de origem psicológica ou física – o equilíbrio homeostático é quebrado, como mostra a Figura 2. A partir daí uma resposta alostática é desencadeada por meio dos mediadores fisiológicos na tentativa de restaurar a homeostase.

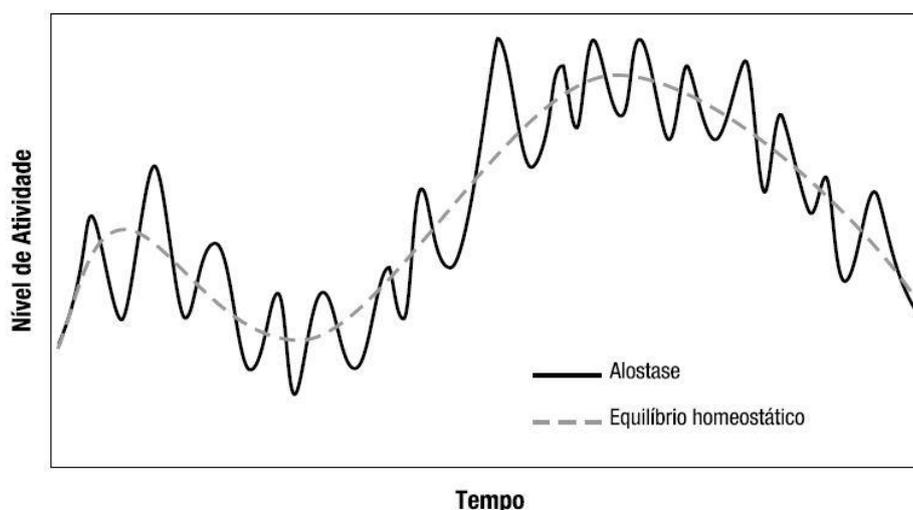


Figura 2 - A homeostase e o mecanismo alostático.
Fonte: Carvalho, 2007, p. 259.

Diferentemente dos sistemas homeostáticos, como a oxigenação sanguínea, o pH sanguíneo e a temperatura corporal que devem ser mantidos dentro de uma faixa estreita de operação, os sistemas alostáticos (ou adaptativos) apresentam limites mais amplos de operação.

Homeostase e alostase estão integralmente relacionadas. A homeostase é o processo responsável pela sobrevivência e que alcança estabilidade por meio da constância, enquanto a alostase é o processo responsável pela adaptação e que alcança estabilidade por meio da mudança (MCEWEN; WINGFIELD, 2010; KOOB; LE MOAL, 2012; MCEWEN, B. ET AL. 2012) (Quadro 1).

Quadro 1 - Homeostase *versus* Alostase.

Homeostase	Alostase
Ponto ótimo de operação	Mudança do ponto de ajuste
Equilíbrio fisiológico	Equilíbrio compensatório
Não ocorre o ajuste baseado na história anterior	Ocorre o ajuste baseado na história anterior (memória do estímulo)
Os ajustamentos não geram desgaste para o organismo	Os ajustamentos podem gerar um desgaste para o organismo
Não há risco de processos fisiopatológicos	Há inserção do risco de processos fisiopatológicos

Fonte: Adaptado de McEwen et al., 2012.

Quando ocorre a exposição contínua e prolongada aos estímulos estressores ambientais e psicológicos, os mediadores fisiológicos alostáticos atuam de maneira intensa na tentativa de promover o equilíbrio. Entretanto, quando esse sistema adaptativo é rompido, a resposta de

mediadores, antes adaptativa e protetora, passa a exercer um efeito deletério sobre o organismo. Por conseguinte, quando diversas tentativas de adaptação são acumuladas, configura-se uma sobrecarga alostática que, quando prolongada, leva à conformação da *carga alostática*, esta, eventualmente ativa processos fisiopatológicos associados ao risco de adoecimento (MCEWEN; WINGFIELD, 2003).

2.2 O ESTRESSE E A RESPOSTA DO ORGANISMO

A palavra *estresse* apresenta conotações distintas a depender do contexto em que é empregada. Frequentemente é utilizada para descrever os eventos ambientais – se referindo aqui aos *estressores* – que representam uma ameaça real ou percebida ao indivíduo e que desencadeiam respostas do organismo. Por outro lado, é também utilizada para indicar alterações resultantes de um estímulo estressor – *resposta ao estresse* – que ocorrem a nível cerebral e corporal. Dessa forma, o termo *estresse* pode se referir tanto ao evento ou causa, como à resposta ou efeito (MCEWEN; STELLAR, 1993; VANITALLIE, 2002).

O estresse ocorre quando o organismo detecta uma perturbação ou uma ameaça à homeostase, acarretando uma resposta compensatória (alostática) em função do estímulo estressor (GOLDSTEIN; MCEWEN, 2002). O primeiro passo desencadeador da resposta ao estresse é a percepção pelo sistema nervoso central (modulador da resposta ao estresse) de que realmente se trata de algum evento ameaçador. O grau de ameaça, real ou percebida, determinará a magnitude da resposta fisiológica, emocional e comportamental frente aos desafios internos ou externos (MCEWEN; STELLAR, 1993). Assim, o estímulo estressor desencadeará uma cascata de eventos nos diversos sistemas fisiológicos do organismo (Figura 3). O cérebro é o órgão que decide o que é percebido pelos indivíduos como uma ameaça ou um evento estressor e desencadeia respostas fisiológicas e comportamentais para lidar com estes eventos. Além disso, ele controla diretamente diversos sistemas envolvidos e afetados pela resposta ao estresse a curto ou longo prazo, como o sistema imune, metabólico e cardiovascular.

As inter-relações entre a predisposição genética, a influência do processo de desenvolvimento, o apoio social, as experiências de vida anteriores e os fatores comportamentais e estilo de vida são importantes determinantes de diferenças individuais na suscetibilidade ao estresse (MCEWEN, 2006; MCEWEN; STELLAR, 1993; MCEWEN; WINGFIELD, 2003).

Em termos fisiológicos, a resposta ao estresse agudo ativa a reação de “luta ou fuga”. Por outro lado, a resposta ao estresse prolongado ou crônico pode levar a comportamentos que afetam a saúde e constituem estratégias de enfrentamento como, por exemplo, hábitos alimentares inadequados, consumo abusivo de álcool, tabagismo e abuso de substâncias nocivas (MCEWEN, 1998; RETHORST et al., 2010).

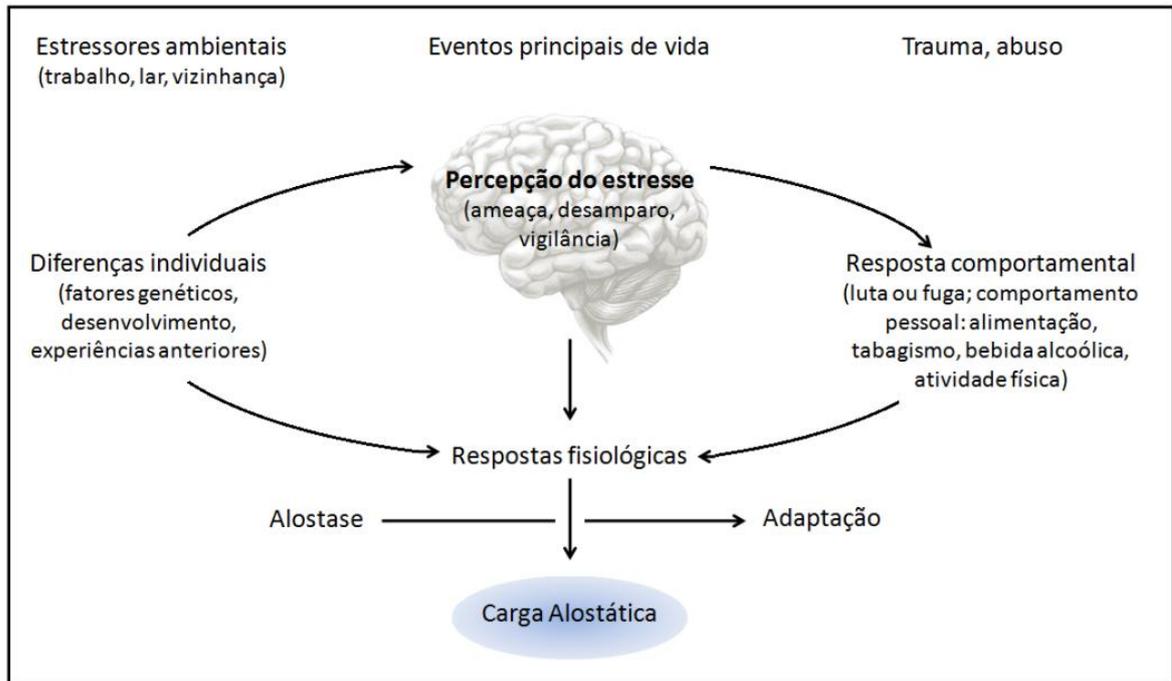


Figura 3 - A resposta ao estresse e o desenvolvimento da carga alostática.

Fonte: Adaptado de McEwen, 1998, p. 172.

Em 1915, o fisiologista Walter B. Cannon, ao descrever as alterações corporais desencadeadas durante a dor, fome, medo e raiva, introduziu o termo “luta ou fuga” para explicar a rápida resposta do organismo frente a um estímulo estressor. Em 1936, Hans Selye definiu o estresse como um estímulo inespecífico que afeta a homeostase e provoca uma resposta ao estresse denominada *Síndrome Geral da Adaptação* (KRIEGER, 2011; SELYE, 1936; SILVERTHORN et al., 2003).

Os principais sistemas fisiológicos envolvidos na resposta ao estresse são o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e o sistema nervoso autônomo simpático (MCEWEN; WINGFIELD, 2003). A Síndrome Geral da Adaptação, resposta ao estresse descrita por Hans Selye, é mediada pelo sistema nervoso autônomo e pelo eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e consiste basicamente na estimulação das glândulas adrenais que liberam elevadas quantidades de glicocorticóides e leva a supressão do sistema imune, dessa forma, a resposta do cortisol é o

melhor indicador de estresse crônico ou repetitivo (SILVERTHORN et al., 2003). Ressalta-se que o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal também atua na resposta ao estresse agudo.

Por meio de mediadores como hormônios e neurotransmissores (que incluem adrenalina, noradrenalina, cortisol) o cérebro envia uma série de comandos para o sistema endócrino, cardiovascular, imune e digestivo a fim de garantir a sobrevivência do indivíduo. Com isso, a resposta de luta ou fuga é ativada levando ao aumento da frequência cardíaca, geração de mais energia, aumento do aporte sanguíneo para os músculos esquelético e cardíaco e para o cérebro, dilatação de pupilas e vias aéreas, maior concentração de glicose no sangue, entre outros. Após a cessação da ameaça, o corpo produz substâncias químicas que promovem o retorno do organismo ao seu estado anterior à resposta ao estresse (Figura 4) (MCEWEN; WINGFIELD, 2003; MCEWEN. et al., 2012; VANITALLIE, 2002).

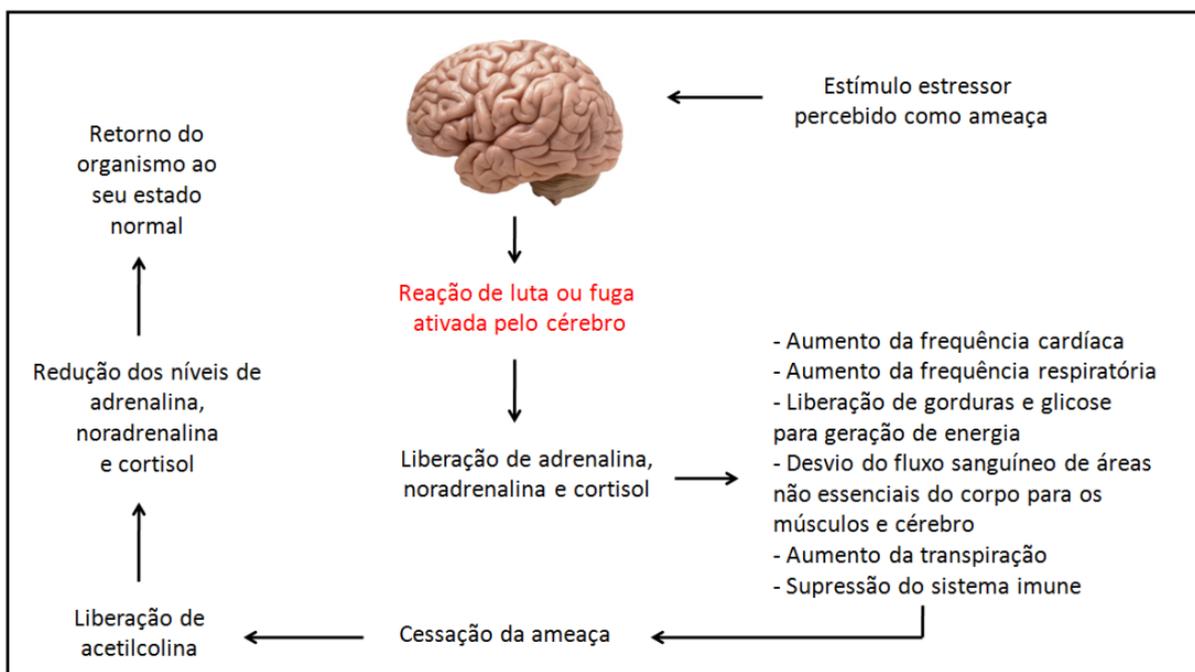


Figura 4 - Resposta básica ao estresse agudo: reação de luta ou fuga.

Fonte: Adaptado de McEwen, 2012.

A resposta ao estresse agudo é um mecanismo adaptativo e protetor do organismo que visa o enfrentamento de desafios e ameaças significativas à sobrevivência. A eficácia dessa resposta é mensurada pela eficiência com que os sistemas fisiológicos são mobilizados para reagir à ameaça, e pela rapidez com que as funções orgânicas retornam aos níveis basais após a cessação da ameaça. Assim, a capacidade de retornar ao estado normal e estável também

constitui parte importante do enfrentamento, adaptação e resiliência (MCEWEN et al., 2012; FRIEDMAN; MCEWEN, 2004).

Em 1936, ao propor a *Síndrome Geral da Adaptação* – um modelo de interação entre os sistemas nervoso, endócrino e imune para resposta ao estresse – Selye reconhece o paradoxo de que os sistemas fisiológicos ativados em resposta ao estresse poderiam não apenas proteger e restaurar a estabilidade do organismo, como também danificá-los (SELYE, 1936). Assim, percebeu-se que sob certas condições os hormônios do estresse poderiam exercer papel protetor tanto quanto de risco para o cérebro e para o organismo de maneira geral.

As alterações fisiológicas ativadas a partir do evento estressor visam atender a uma demanda imediata e, portanto, devem durar um pequeno intervalo de tempo (minutos a horas), suficiente para responder ao estímulo (CARVALHO, 2007). Entretanto, quando esses estímulos se tornam repetitivos e prolongados (dias a semanas) a capacidade do organismo de retornar ao estado basal (alostase) pode ser afetada, e essa resposta adaptativa deixa de ser protetora e passa a exercer um efeito deletério sobre o organismo (GOLDSTEIN; MCEWEN, 2002). A incapacidade de retornar ao estado basal leva ao acúmulo de diversas tentativas de adaptação, gerando uma *carga alostática*, por meio da qual o estresse crônico pode elevar o risco de adoecimento.

2.3 A CARGA ALOSTÁTICA

2.3.1 Aspectos conceituais

É bem estabelecido na literatura que o estresse é um importante fator de risco para diversas doenças agudas e crônicas, entretanto, até o final do século XIX, grande parte dos estudos focavam nos efeitos pontuais do estresse sobre os sistemas fisiológicos, como por exemplo o imunológico e cardiovascular. Dessa forma, os complexos mecanismos pelos quais o estresse leva ao desenvolvimento e à progressão de doenças crônicas permaneciam pouco estudados. Em 1993, os pesquisadores Bruce S. McEwen e Eliot Stellar propuseram um modelo com intuito de investigar um dos possíveis mecanismos pelos quais o estresse leva ao adoecimento – a **carga alostática** (MCEWEN; STELLAR, 1993).

A conceituação da carga alostática fundamenta-se nas consequências que a exposição crônica ao estresse exerce sobre o organismo a longo prazo. McEwen & Stellar (1993, p. 2093) a partir do conceito da alostase definiram a carga alostática como “*o custo para o organismo*

da exposição crônica às respostas neurais ou neuroendócrinas flutuantes ou exacerbadas resultantes de desafios ambientais crônicos ou repetitivos, os quais os indivíduos reagem como sendo particularmente estressantes.”

As repetitivas respostas fisiológicas oscilantes e a elevada atividade de sistemas fisiológicos em decorrência do estresse produzem uma tensão sobre o organismo (alostase repetitiva e superativada). Ademais, as alterações metabólicas e o impacto do desgaste crônico sobre diversos órgãos e tecidos podem predispor o organismo ao adoecimento. Esse estado é denominado carga alostática (MCEWEN; STELLAR, 1993).

A alostase envolve um (curto) período de tempo quando o organismo experimenta elevados níveis de mediadores que servem para promover ajustes necessários à manutenção do equilíbrio interno, como por exemplo, a necessidade de elevação da frequência cardíaca, da pressão arterial, do cortisol ou citocinas pró-inflamatórias a fim de adaptar-se a alguma demanda. Esses processos fisiológicos ocorrem dentro de uma amplitude normal de funcionamento. Entretanto, a alostase pode representar um custo para o organismo quando da exposição crônica ao estresse ou quando os mediadores da resposta ao estresse falham em retornar adequadamente ao estado basal (anterior ao estresse), resultando na carga alostática. Assim, quando os mediadores da alostase são ativados repetidamente ou de maneira prolongada, esse processo pode levar a danos micro tissulares e orgânicos, predispondo o organismo ao adoecimento (GOLDSTEIN; MCEWEN, 2002; MCEWEN, B. et al., 2012; MCEWEN; WINGFIELD, 2010).

A carga alostática representa então a desregulação ou desequilíbrio dos sistemas biológicos regulatórios que atuam na resposta orgânica ao estresse. Segundo McEwen (1998), o surgimento desse desequilíbrio ocorre em função da exposição contínua ou prolongada ao estresse, que levaria ao desgaste e à exaustão dos sistemas adaptativos, ocasionando tanto falha da resposta quanto falha do retorno ao nível basal após a cessação do estresse.

2.3.2 Mecanismos fisiológicos envolvidos na alostase e conformação da carga alostática

De acordo com McEwen e Seeman (1999), é necessário que haja um conhecimento sobre o modo de operação dos sistemas fisiológicos para compreensão da alostase e do processo que leva à conformação da carga alostática. Essa compreensão deve começar a partir dos mediadores que produzem efeitos tissulares e orgânicos específicos pela ação do sistema

nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), principais envolvidos na resposta alostática.

Além da adrenalina e noradrenalina (catecolaminas), muitos outros mediadores estão envolvidos na alostase e juntos estão interligados em uma rede de regulação fisiológica que não é linear, ou seja, os mediadores apresentam propriedades reguladoras recíprocas (mecanismos de *feedback*) sobre outros mediadores (McEwen, 2006). A figura 5 ilustra a rede de relações não lineares entre alguns mediadores envolvidos na alostase. As setas indicam que cada sistema regula o outro de maneira recíproca, criando uma rede de interação não linear com múltiplos caminhos para regulação. Assim, por exemplo, a produção de ocitocina inflamatória é regulada via feedback negativo das citocinas anti-inflamatórias, assim como a via parassimpática e por meio de glicocorticoides, enquanto a atividade simpática aumenta a produção de citocina inflamatória. A atividade simpática, por outro lado, restringe a atividade parassimpática.

O cérebro responde aos eventos estressores lançando mediadores químicos no organismo. Os glicocorticoides produzidos pelo córtex adrenal em resposta à secreção de acetilcolina (ACTH) pela hipófise é um dos principais hormônios envolvidos na resposta ao estresse. As citocinas pró e anti-inflamatórias, produzidas por diversas células do corpo, se regulam mutuamente em mecanismo de *feedback* e são, por sua vez, reguladas pelos glicocorticoides e catecolaminas. As catecolaminas (noradrenalina e adrenalina) estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto os glicocorticoides inibem sua produção (SAPOLSKY; ROMERO; MUNCK, 2000). No entanto, há exceções – efeitos pró-inflamatórios dos glicocorticoides que dependem da dose e do tipo celular ou tecidual. O sistema nervoso parassimpático também desempenha importante papel regulatório nessa rede dinâmica de alostase, uma vez que apresenta atividade oposta ao sistema nervoso simpático, por exemplo, efeitos anti-inflamatórios.

Para exemplificar um dos processos envolvidos na alostase e conformação da carga alostática, podemos considerar a ação das catecolaminas, que aumentam a frequência cardíaca e a pressão arterial como resposta protetora e adaptativa para o organismo frente às demandas externas. Por outro lado, a elevação crônica desses mesmos mediadores pode produzir um desgaste crônico no sistema cardiovascular devido a pressão arterial e frequência cardíaca cronicamente elevadas, condições que favorecem desfechos como a hipertensão arterial e, a longo prazo, o infarto (McEwen, 2006). Dessa forma, a resposta ao estresse pode ter efeitos adaptativos e protetores para o organismo quando a curto prazo (alostase) ou efeitos deletérios quando persistem por um longo prazo (carga alostática).

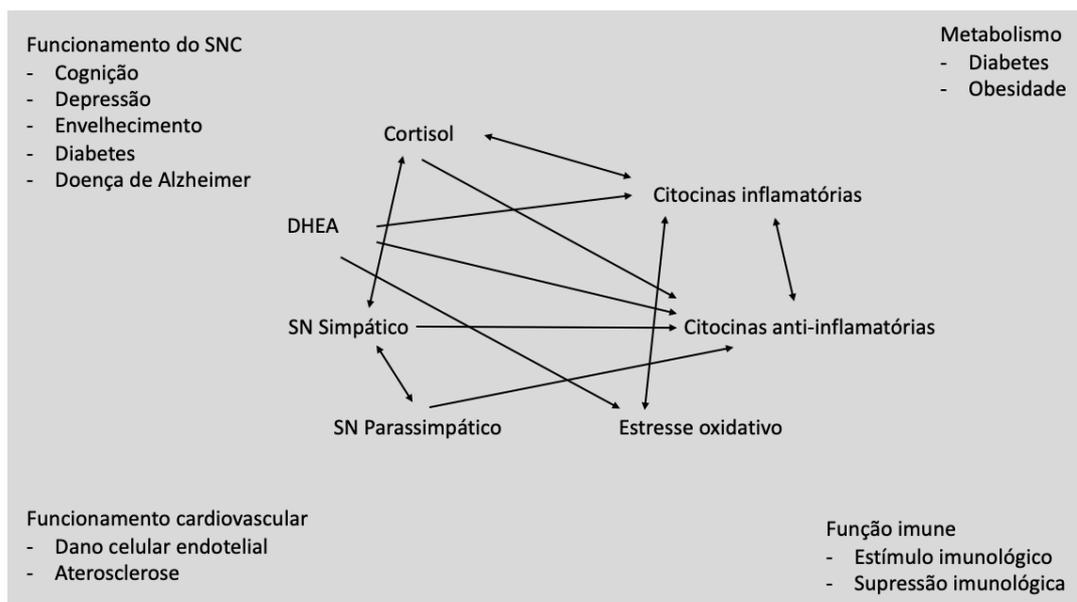


Figura 5 - Rede não linear de mediadores da alostase envolvidos na resposta ao estresse.

Fonte: Adaptado de McEwen, 2006.

Um dos princípios básicos da resposta fisiológica a um desafio externo ou estressor – seja uma situação de perigo, uma infecção, viver em uma vizinhança com elevada vulnerabilidade social, ou falar em público – é que esta é composta por dois estágios: 1) a ativação da resposta alostática que desencadeia uma complexa cascata de eventos adaptativos e, então, 2) desativação dessa resposta quando a ameaça ou estímulo é cessado. Quando há uma falha no retorno ao estado basal mesmo após a cessação do estímulo estressor, ou então quando a exposição ao estressor é prolongada, ocorre um aumento crônico da atividade alostática e uma exposição prolongada aos hormônios do estresse, respectivamente. Se essas situações persistem ao longo do tempo, pode ocorrer um desgaste fisiológico que pode levar à conformação da carga alostática e suas consequências deletérias sobre o organismo, o que favorece o desenvolvimento de doenças crônicas.

Na Figura 6 estão representadas quatro circunstâncias nas quais a atividade alostática se configura em carga alostática. Conforme descrito por McEwen (1998), a figura 6A ilustra a resposta fisiológica normal esperada frente ao estresse ou estímulo estressor. Na presença de um estímulo estressor, uma resposta fisiológica é ativada e se mantém por um determinado intervalo de tempo e após a cessação do estímulo (linha vermelha), os mediadores da resposta começam a retornar ao seu estado basal. A partir daí a conformação da carga alostática assume quatro circunstâncias diferentes. A primeira e mais comum é resultante do estresse frequente, quando ocorrem estímulos repetidos ao longo do tempo, em consequência, a alostase será

repetida e prolongada (Figura 6B). Por exemplo, picos de pressão arterial podem ser um desencadeador do infarto agudo do miocárdio em indivíduos suscetíveis (MULLER; TOFLER; STONE, 1989).

No segundo cenário ocorre uma falha de adaptação ou habituação ao mesmo tipo de estressor ou desafio (Figura 6C). Isso se dá quando há uma sobre exposição aos mediadores do estresse, uma vez que o organismo falha em atenuar ou mesmo eliminar a resposta hormonal ao estresse, mesmo após a cessação do estímulo. Um exemplo é a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a liberação de cortisol como uma reação inicial ao desafio de falar em público. Com o tempo, depois de repetidos discursos em público, a maior parte das pessoas se habitua à atividade de falar em público e a secreção do cortisol não aumenta mais diante de tal situação, pois ocorre uma adaptação a um estímulo já conhecido. Entretanto, cerca de 10% das pessoas ainda percebem o discurso público como algo estressante e sua secreção de cortisol aumenta a cada vez que precisam falar em público (Kirschbaum et al, 1995).

A terceira situação se refere à falha em desativar a resposta hormonal ao estresse mesmo após a cessação do estímulo (Figura 6D). Um exemplo disso seria o fato de que, em algumas pessoas, a pressão arterial apresenta um atraso em retornar aos níveis normais após um evento de estresse agudo (Gerin, 1995). Outro exemplo seria as mulheres com história de depressão que mesmo após a melhora do quadro apresentam diminuição da densidade mineral óssea provavelmente em função da elevação crônica dos níveis séricos da concentração de cortisol (que estão aumentados em quadros de depressão devido à hiperativação crônica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (GOLD; GOODWIN; CHROUSOS, 1988)), que por sua vez inibe a formação óssea (MICHELSON et al., 1996).

Por fim, o quarto tipo mostra a resposta inadequada de alguns sistemas alostáticos que desencadearão o aumento compensatório de outros mecanismos alostáticos, uma vez que, quando um sistema não responde adequadamente um estímulo, outros sistemas com mecanismos compensatórios aumentarão suas atividades (Figura 6E). Por exemplo, se a secreção de cortisol não aumenta em resposta ao estresse, haverá o aumento da secreção de citocinas inflamatórias (que é contra regulada pelo cortisol), levando à maior suscetibilidade a doenças inflamatórias e auto-imunes pelo aumento da resposta inflamatória (MUNCK; GUYRE; HOLBROOK, 1984).

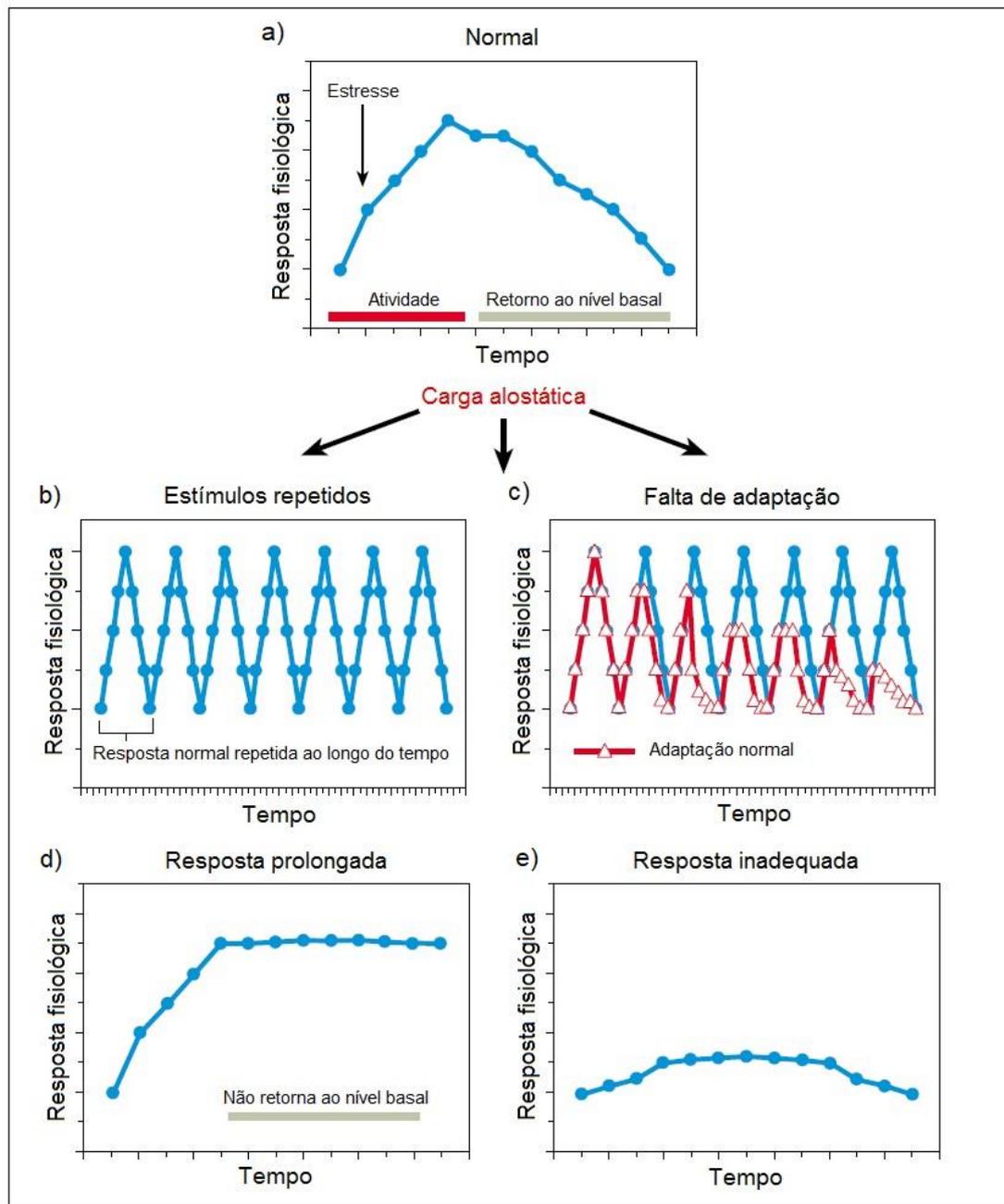


Figura 6 - Circunstâncias nas quais a alostase se configura em carga alostática. Fonte: Adaptado de McEwen, 1998.

2.3.3 A primeira proposta de operacionalização da carga alostática

A primeira experiência de mensuração da carga alostática foi realizada utilizando dados do *MacArthur Successful Aging Study* (SEEMAN et al., 1997). A mensuração desenvolvida nesse estudo tinha o intuito de refletir as informações sobre os níveis de atividade fisiológica

de alguns dos principais sistemas de regulação, como o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e o sistema nervoso simpático, bem como o sistema cardiovascular e os processos metabólicos. Os autores ressaltaram que as medidas disponíveis representavam apenas o aspecto pontual da atividade fisiológica. Em outras palavras, as medidas refletiam o nível de atividade fisiológica elevada ou crônica relacionada com a variação diurna bem como qualquer atividade residual que refletisse o estresse crônico ou a incapacidade de desativação da resposta ao estímulo estressor agudo. Os dados disponíveis sobre a atividade fisiológica não permitiam a avaliação da dinâmica desses sistemas em resposta ao estímulo estressor. Conforme mencionado no tópico anterior, o curso da desregulação através do tempo é bastante difícil dado a interação não linear entre os mediadores que levam a carga alostática e a suscetibilidade às doenças, além da flutuação dos níveis dos mediadores que induzem respostas compensatórias ao longo do tempo.

As medidas disponíveis forneciam informações sobre os seguintes indicadores biológicos (Quadro 2):

Quadro 2 - Biomarcadores da carga alostática: primeira proposta de mensuração. *MacArthur Successful Aging Study*, 1997.

Indicador	Índice avaliado
DHEA-S sérico	Antagonista funcional do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal
Excreção urinária de cortisol noturno	Medida integrada da atividade do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal de 12h
Excreção urinária de adrenalina noturna	Índices integrados da atividade do sistema nervoso simpático de 12h
Excreção urinária de noradrenalina noturna	
Pressão arterial sistólica	Atividade cardiovascular
Pressão arterial diastólica	
Razão cintura quadril	Níveis crônicos de metabolismo e deposição de tecido adiposo, influenciado pela atividade aumentada dos glicocorticóides
HDL sérico	Relacionado ao desenvolvimento de aterosclerose, constitui risco níveis elevados de colesterol total e baixos níveis de HDL
Colesterol total	
Hemoglobina glicosada	Medida integrada do metabolismo da glicose ao longo do tempo

Abreviações: DHEA-S (sulfato de dehidroepiandrosterona); HDL (Lipoproteína de alta densidade).

Nessa primeira operacionalização proposta utilizando dados do estudo *MacArthur*, a medida da carga alostática foi estabelecida a partir soma dos índices de *status* dos 10 indicadores biológicos (mencionados anteriormente) para cada indivíduo do estudo. Para cada

um dos 10 indicadores avaliados, os indivíduos foram classificados dentro de quartis com base na distribuição das medidas biológicas. A carga alostática foi medida somando-se o número de indicadores para os quais os indivíduos apresentavam valores dentro do quartil de risco mais extremo (quartil superior para todos os indicadores, exceto para HDL e DHEA-S, em que o quartil inferior corresponde a risco), sendo atribuídos a este o valor 1, e aqueles abaixo do quartil superior, o valor 0 (SEEMAN TE et al., 1997). Assim, o índice originalmente proposto variava de 0 a 10, sendo que valores elevados indicam uma exposição a níveis mais extremos de atividade dos sistemas, e conseqüentemente representa um risco mais elevado para o desenvolvimento de doenças (SEEMAN et al., 2001). Em outras palavras, a carga alostática elevada indica que o indivíduo provavelmente sofreu maior dano fisiológico em decorrência do estresse e, conseqüentemente, é mais propenso a desenvolver sinais precoces de condições degenerativas crônicas e tem um maior risco de mortalidade precoce (EDES; CREWS, 2017).

Os autores testaram outros critérios para estimar a carga alostática, considerando, por exemplo, apenas os indicadores que caíam acima dos 10% mais elevado (ou mais baixo) da distribuição, critério esse mais rigoroso. Outra alternativa testada foi a estimativa dos escores z para cada um dos indicadores. Para cada alternativa, as análises mostraram essencialmente os mesmos resultados encontrados quando se utilizou o critério baseado nos quartis de risco, entretanto, este último critério mostrou efeitos mais fortes (SEEMAN TE et al., 1997).

Assim, ao comparar os resultados obtidos utilizando diferentes critérios para calcular a carga alostática, os autores concluíram que o risco para o desenvolvimento de doenças associado com a carga alostática vem da apresentação de valores relativamente elevados para os vários biomarcadores de regulação fisiológica e não apenas valores extremos. Ao mesmo tempo, perceberam que apenas calcular a média dos valores dos biomarcadores de diferentes sistemas tende a subestimar o impacto de determinados sistemas que contribuem mais para a maior carga alostática. Assim, McEwen e Seeman (MCEWEN; SEEMAN, 1999) propuseram um algoritmo que dá conta do problema da média por sistemas – se trata da contagem do número de parâmetros biológicos para os quais os indivíduos exibem níveis relativamente elevados, baseado nos quartis de distribuição dos indicadores. Segundo esse método, os parâmetros biológicos seriam igualmente ponderados.

Esse conjunto de 10 parâmetros biológicos não tinha como finalidade estabelecer uma proposta de modelo padrão de mensuração da carga alostática, e sim propor uma mensuração inicial considerando os dados disponíveis no estudo (SEEMAN et al., 2010a).

Estes foram os indicadores inicialmente propostos por McEwen e Seeman (1999), que destacaram a necessidade de expandi-los, especialmente aqueles relacionados ao sistema imune

e neurológico. Atualmente existem vários outros tipos de indicadores (neuroendócrinos, imunes, metabólicos, cardiovasculares, respiratórios e antropométricos) utilizados para mensuração da carga alostática (BECKIE, 2012; JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010; KARLAMANGLA et al., 2002; MAUSS et al., 2015; SEEMAN et al., 2004) e serão detalhados a seguir.

Para Karlamangla et al. (2002), o construto da carga alostática inicialmente operacionalizado por Seeman et al. (1997) foi incompleto e restrito a medidas biológicas disponíveis na ocasião do estudo. Parâmetros inflamatórios e imunes não foram incluídos na primeira mensuração. Além disso, o autor chama a atenção para o fato de as medidas refletirem a atividade fisiológica instantânea dos sistemas, ao passo que a carga alostática foi proposta como uma medida de desregulação fisiológica cumulativa dos diversos sistemas orgânicos, limitação essa também reconhecida pelos autores da primeira proposição de operacionalização.

2.3.4 Sistematização dos biomarcadores na cascata de eventos que leva da alostase para a carga alostática

Uma das limitações da conceituação original da carga alostática e de uma de suas primeiras propostas de operacionalização é que seus componentes não foram organizados e categorizados em relação ao que cada biomarcador representa na cascata de eventos que levam da alostase para a carga alostática. Adicionalmente não houve nenhuma proposta de organização para escolha de medidas originais que pudessem sistematicamente relacionar medidas a desfechos específicos de doenças ou adicionar sistematicamente novas medidas (MCEWEN; SEEMAN, 1999).

A alostase e a carga alostática são conceitos baseados em mecanismos biológicos e, portanto, se fez necessário compreender o que cada medida representa em relação aos eventos que partem da alostase para a carga alostática e, finalmente, à configuração de desfechos crônicos. A qualidade de sua mensuração será tão boa quanto o conhecimento sobre os mecanismos que levam ao adoecimento.

Sob essa perspectiva, McEwen e Seeman (1999) propuseram um modelo de classificação geral de biomarcadores da carga alostática de forma que refletissem as consequências diretas e indiretas da atividade dos mediadores envolvidos na alostase. A mesma se baseava na noção de mediadores primários da alostase levando a efeitos primários oriundos

da sobrecarga de sua atividade, e conseqüentemente a desfechos secundários, dos quais decorrem os desfechos terciários que seriam as doenças crônicas (Figura 7).

Os **mediadores** ou **biomarcadores primários** são mensageiros bioquímicos liberados para realização da alostase. Inicialmente, os autores propuseram quatro principais mediadores: cortisol, adrenalina, noradrenalina e a dehidroepiandrosterona (DHEA). A proposta desses mediadores se deu em função de sua importante atuação nos processos fisiológicos desencadeados pelo estresse, além de sua ampla atuação em todo o organismo. Ainda, quando aferidos corretamente, podem prever vários desfechos secundários e terciários relacionados com a saúde (MCEWEN; SEEMAN, 1999).

O cortisol é um glicocorticoide com efeitos abrangentes em todo o organismo uma vez que apresenta receptores em praticamente todos os órgãos e tecidos do corpo. Está envolvido no metabolismo energético e na regulação do tráfego de células imunes e na produção de citocinas, que facilitam memórias relacionadas ao medo (MCEWEN; SAKAI; SPENCER, 1993; QUIRARTE; ROOZENDAAL; MCGAUGH, 1997). A DHEA é uma antagonista funcional do cortisol e geralmente quando em níveis baixos é considerada deletéria, pois favorece o aumento crônico dos níveis de cortisol (MAY et al., 1990; MORALES et al., 1994; WRIGHT et al., 1992). As principais catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, são lançadas pela medula adrenal e pelo sistema nervoso simpático e produzem efeitos amplos em todo o corpo, da vasoconstrição e aumento da frequência cardíaca até o tráfego de células imunes, bem como do aprimoramento das memórias relacionadas ao medo (CAHILL et al., 1994). Os receptores adrenérgicos estão espalhados por todo o corpo, nos vasos sanguíneos e em órgãos alvo (fígado, pâncreas e o cérebro). Vale lembrar que os efeitos agudos dos mediadores da resposta ao estresse são em geral adaptativos (promovem a alostase), mas a elevação crônica ou desregulação desses mediadores em longo prazo pode causar efeitos deletérios para o organismo, isso é a carga alostática (MCEWEN; SEEMAN, 1999).

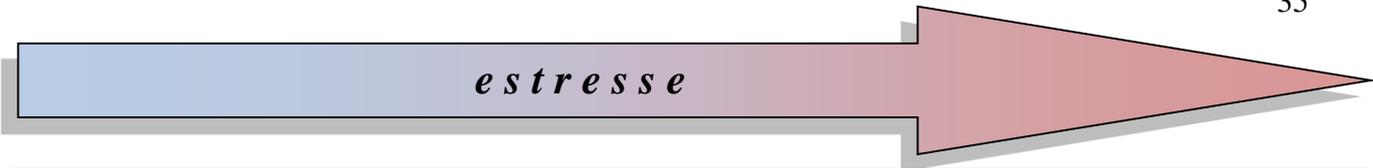
Os **efeitos primários** são comumente não mensurados, devido à complexidade intrínseca de sua mensuração, dado que decorrem de eventos celulares específicos em órgãos e tecidos, como enzimas, receptores, canais de íon ou proteínas estruturais induzidas via mensageiros bioquímicos que por sua vez são regulados pelos mediadores primários da alostase (MCEWEN, B. et al., 2012; MCEWEN; SEEMAN, 1999).

Os **desfechos secundários** resultam de processos integrados que refletem um acúmulo dos efeitos primários (frequentemente um conjunto deles) em órgãos e tecidos específicos. Tipicamente, a mensuração da carga alostática é baseada em parâmetros biológicos e fisiológicos de desfechos secundários e, portanto, aumentam a oportunidade de intervenção

precoce. Os indicadores biológicos de desfechos secundários em decorrência da carga alostática estão relacionados com o metabolismo anormal e o risco de doença cardiovascular e incluem: razão cintura quadril, pressão arterial sistólica e diastólica, lipoproteína de alta densidade (HDL), razão colesterol/HDL, e hemoglobina glicada. Tanto a razão cintura quadril como a hemoglobina glicada refletem os efeitos da elevação contínua da glicose e da resistência à insulina como resultado da elevação dos níveis de cortisol e da atividade do sistema nervoso simpático. A elevação mantida da pressão arterial é uma indicação primária da carga alostática que pode levar ao processo de aterosclerose e à resistência à insulina. Colesterol e HDL são medidas de desequilíbrio metabólico em relação à obesidade e aterosclerose e refletem a atuação dos mesmos mediadores primários assim como de outros hormônios metabólicos (MCEWEN; SEEMAN, 1999).

Os **desfechos terciários** se referem às doenças ou desordens que resultam da carga alostática e que podem ser preditos a partir de desfechos secundários e valores elevados de mediadores primários. Constituem o resultado final na cascata de eventos e possivelmente são os desfechos mais mensuráveis da carga alostática e por isso tem estado no foco das investigações (MAUSS et al., 2015).

Estressores crônicos de vida (problemas financeiros e trabalho estressante, por exemplo) podem afetar as pessoas aumentando o senso de conflito ou sentimento de perda de controle. O resultado da exposição ao estressor crônico pode ser a ansiedade, mudanças de humor e distúrbios relacionados ao sono (efeitos primários). A exposição ao estresse também pode levar a mecanismos de enfrentamento que podem ser positivos ou negativos. Comportamentos relacionados com o padrão alimentar, tabagismo, consumo abusivo de álcool e outras drogas quando somados aos efeitos primários provocam a desregulação das atividades fisiológicas normais e são responsáveis pela carga alostática. Essa resposta desregulada envolve o aumento dos níveis de cortisol, insulina e citocinas pró-inflamatórias, assim como o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial e a redução do tônus parassimpático. Se o estado anormal de desregulação persiste (por meses ou anos), é provável que surjam desfechos em saúde como: hipertensão arterial, doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral, obesidade, diabetes, artrite, depressão, desordens gastrointestinais, dor crônica e fadiga crônica (Figura 7) (MCEWEN, B. et al., 2012).



<i>Funcionamento adequado</i>		<i>Desregulação cumulativa</i>		
Normal	Adaptação ao estresse	Falha na adaptação	Cumulativa	Desregulação
Homeostase	Alostase	Carga Alostática	Sobrecarga Alostática	Desfechos em saúde
	<p><i>Mediadores primários da alostase</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - epinefrina - norepinefrina - cortisol - sulfato de dehidroepiandrosterona 	<p><i>Efeitos primários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ansiedade - distúrbios do sono - mudanças de humor 	<p><i>Efeitos secundários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - aumento da frequência cardíaca - diminuição do tônus parassimpático Aumento crônico dos níveis de: <ul style="list-style-type: none"> - cortisol - insulina - citocinas pró-inflamatórias <p><i>Desfechos secundários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - metabolismo anormal - fatores de risco cardiovascular 	<p><i>Desfechos terciários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - hipertensão arterial - doença cardíaca coronariana - acidente vascular cerebral - obesidade - diabetes - artrite - depressão - câncer - desordens gastrointestinais - dor crônica - fadiga crônica
Equilíbrio interno por meio da constância	<p>Equilíbrio interno por meio da mudança (adaptação)</p> <p>Ajudam a manter a homeostase</p> <p>Efeito protetor</p>	Eventos específicos de sistemas que são regulados como parte da alostase por mediadores primários	<p>Efeitos primários cumulativos em resposta aos mediadores primários levam à desfechos secundários</p> <p>Aumento da carga fisiológica do estresse crônico</p> <p>O efeito dos mediadores primários pode ser potencializado por comportamentos relacionados à saúde, como abuso de álcool, tabagismo, hábitos alimentares e inatividade física</p>	<p>Se os efeitos secundários (carga e sobrecarga alostática) persistem ou se tornam crônicos ocorrerá uma desregulação da resposta ao estresse que acarretará em desfechos em saúde</p> <p>Podem ser preditos por valores extremos de desfechos secundários e mediadores primários</p>

Figura 7 - Cascata de eventos que levam da alostase à carga alostática e à configuração da doença.
 Fonte: Adaptado de Mauss et al. 2015 e de McEwen et al., 2012.

Em resumo, os efeitos primários dos mediadores alostáticos primários quando acumulados favorecem o desenvolvimento de desfechos secundários relacionados com a desregulação sistêmica de biomarcadores metabólicos, inflamatórios e cardiovasculares na tentativa de compensar a desregulação dos hormônios do estresse (JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010). Os desfechos terciários relacionados com a desregulação biológica acumulada a longo prazo surgem por meio de manifestações clínicas de uma série de desfechos de saúde, como doença cardiovascular e mortalidade (MCEWEN; STELLAR, 1993).

Apesar de a inclusão de biomarcadores primários ser considerada fundamental para o estudo da carga alostática, a maioria dos estudos epidemiológicos utilizam medidas biológicas disponíveis em suas bases de dados e frequentemente não inclui medidas neuroendócrinas e imunes devido à sua difícil operacionalização (GALLO; FORTMANN; MATTEI, 2014). Quando nenhum biomarcador primário é incluído na composição da carga alostática, alguns pesquisadores optam por utilizar o termo “risco biológico cumulativo” (*cumulative biological risk*) ao invés de carga alostática (GALLO; FORTMANN; MATTEI, 2014; SLOPEN et al., 2014). Por outro lado, ambos os termos têm sido utilizado de forma intercambiável mesmo quando há inclusão de biomarcadores primários (BARBER et al., 2016; JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010; SEEMAN et al., 2008, 2004).

A mensuração das interações multissistêmicas entre os mediadores primários em conjunto com os biomarcadores subclínicos secundários que representasse os desfechos secundários, poderia favorecer avanços biomédicos uma vez que possibilita a detecção de indivíduos com risco elevado de desfechos terciários (MCEWEN; SEEMAN, 1999).

Dessa forma, o modelo da carga alostática expande a então relação estresse-adocecimento comumente encontrada na literatura por meio da proposta de uma cascata temporal de eventos de desregulação fisiológica multissistêmica que contribui para a trajetória das doenças (JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010).

2.3.5 Desafios metodológicos no estudo da carga alostática: a operacionalização da carga alostática e a variabilidade dos biomarcadores escolhidos

Como mencionado, as controvérsias em torno da operacionalização da carga alostática estão relacionadas à escolha dos biomarcadores que a compõem, como medir, combinar e ponderá-los, e quais técnicas analíticas estatísticas são mais apropriadas. Não há consenso se os biomarcadores deveriam ser representados como variáveis contínuas, padronizadas,

categóricas ou dicotômicas; se os pontos de corte deveriam ser específicos por sexo; se quando baseados na distribuição da amostra deveria apresentar apenas o mais elevado ou ambos os extremos da distribuição, e, ainda, se os critérios clínicos são mais apropriados para classificação dos escores de risco.

Tais dissensões contribuem para a grande heterogeneidade tanto na escolha dos biomarcadores utilizados como na operacionalização da carga alostática e faz com que a interpretação e a comparabilidade entre os estudos seja um dos principais desafios relacionados ao seu estudo. Portanto, ainda hoje permanece sem consenso quais biomarcadores são necessários e suficientes para a sua mensuração e qual a melhor forma de serem analisados (MCEWEN; WINGFIELD, 2010).

Com a ascensão dos estudos publicados sobre a carga alostática é possível observar que, de maneira geral, a ampla variabilidade no conjunto de biomarcadores utilizados para sua mensuração tem sido relacionada com a disponibilidade das medidas biológicas avaliadas nos diversos estudos. Revisões de literatura foram publicadas com intuito de investigar como os estudos têm avaliado a carga alostática e quais são os biomarcadores frequentemente empregados em sua mensuração (BECKIE, 2012; JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010; MAUSS et al., 2015).

Em uma revisão sistemática sobre a mensuração da carga alostática em população de trabalhadores foram analisados 16 artigos segundo critérios de inclusão estabelecidos pelos pesquisadores (MAUSS et al., 2015). Foi observada heterogeneidade substancial no número e tipos de biomarcadores utilizados. Além disso, novos biomarcadores com diversas combinações foram introduzidos. Um total de 39 diferentes biomarcadores foram identificado nos estudos revisados (Quadro 3), sendo que o número de biomarcadores incluídos variou entre 6 e 17 itens. Os mediadores primários não foram regularmente incluídos no cálculo da carga alostática, dado que entre os 16 estudos, seis (38%) não incluíram nenhum mediador primário. A maior parte dos estudos (88%) incluiu 4 medidas de desfecho secundário, sendo a pressão arterial sistólica e diastólica (94%), HDL (88%), e razão cintura quadril (88%) as mais frequentes. Em relação ao cálculo da carga alostática, todos os 16 estudos criaram quartis de risco para distribuição dos componentes e classificaram essa distribuição em algum índice de carga alostática. A maior parte dos autores analisou a carga alostática como variável contínua, embora também tenham sido encontradas abordagens dicotomizadas que categorizaram a distribuição de valores usando quartis, divisão mediana ou valores limítrofes.

Mauss e colaboradores (MAUSS et al., 2015) chamaram a atenção para um aspecto interessante, embora todos os estudos analisados tenham utilizado o quartil mais elevado de

risco para cálculo do índice de carga alostática, encontrou-se ampla gama de limiares para o colesterol sanguíneo e glicemia de jejum. Em vista disso, os autores argumentam sobre a importância de definir uma padronização para os valores de limiares subclínicos dos desfechos secundários considerando a estratificação por sexo e idade, uma vez que esses parâmetros variam de acordo com esse perfil. Dentre os estudos avaliados, apenas dois consideraram a estratificação por sexo e idade (JUSTER et al., 2013; LIPOWICZ; SZKLARSKA; MALINA, 2014).

Nessa revisão sistemática, apenas um estudo longitudinal foi identificado (JOHANSSON; HUANG; LINDFORS, 2007), porém a carga alostática foi determinada em apenas um ponto do tempo, sendo que as associações com os desfechos de saúde foram mensurados transversalmente. Os autores chamam a atenção para a necessidade de se testar, por meio de estudos longitudinais, o valor preditivo da carga alostática em comparação com biomarcadores singulares e outros escores de risco bem estabelecidos.

Quadro 3 - Biomarcadores utilizados no cálculo do Índice de Carga Alostática em população de trabalhadores. (Continua)

Grupo	Tipo	Biomarcador	Descrição
Mediadores Primários	Neuroendócrino	Cortisol (urinário)	Glicocorticóide adrenal e indicador de atividade do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal.
		Cortisol (salivar)	
		DHEA-S (mg/dl)	Hormônio adrenal e antagonista funcional do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal.
		Epinefrina (urinária)	Catecolamina e neurotransmissor cerebral. Indicador da atividade do Sistema Nervoso Simpático.
		Norepinefrina (urinária)	
	Neurofisiológico	Variabilidade da frequência cardíaca (SDNN, desvio-padrão dos intervalos de batimento a batimento) (ms)	Fenômeno fisiológico de variação no intervalo de tempo entre batimentos cardíacos. Mensurado pela variação nos intervalos entre batimentos.
Anti-inflamatório	TNF- α (pg/ml)	Citocina que afeta a inflamação, reparo tissular, defesa imunológica, e metabolismo lipídico. Aumenta na obesidade.	

Quadro 3 - Biomarcadores utilizados no cálculo do Índice de Carga Alostática em população de trabalhadores. (Continua)

Grupo	Tipo	Biomarcador	Descrição
Desfechos Secundários	Metabólico	Insulina ($\mu\text{U/ml}$)	Hormônio pancreático de regulação dos níveis de glicose.
		Glicose (mg/dl)	Glicose sanguínea. Fonte primária de energia.
		Colesterol Total (mg/dl)	Elemento básico dos hormônios esteróides. Indicador formal do risco de aterosclerose.
		HDL (mg/dl)	Forma de colesterol protetor. Transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado. Indicador de risco de aterosclerose.
		LDL (mg/dl)	Forma de colesterol prejudicial. Transporte de colesterol dos tecidos periféricos. Indicador de risco de aterosclerose.
		Triglicerídeo (mg/dl)	Forma de gordura prejudicial para o coração. Importante forma de energia.
		Razão Colesterol Total/HDL	Indicador de risco de aterosclerose.
		HbA1c (%)	Nível médio de glicose nas últimas 12 semanas, indicando o grau de regulação da glicose sanguínea.
		Razão cintura quadril	Indicador de localização da deposição de tecido adiposo baseado na razão entre a circunferência da cintura e do quadril.
		Índice de Massa Corporal (kg/m^2)	Indicador de obesidade baseado no peso e altura.
		Gordura Corporal (%)	Porcentagem de gordura corporal que não é composta por água, músculo, ossos, e órgãos vitais, equivalente a gordura essencial mais a gordura armazenada.
		IGR	Parâmetro diferencial para diagnóstico de hipoglicemia.
		HOMA-IR	Medida de resistência à insulina.
		HOMA- β	Medida de função das células- β pancreáticas.
Adiponectina (ng/ml)	Hormônio sintetizado em células de gordura para regulação da percepção de fome e aumento do efeito da insulina. Diminui com elevada resistência à insulina.		

Quadro 3 - Biomarcadores utilizados no cálculo do Índice de Carga Alostática em população de trabalhadores. (Conclusão)

Grupo	Tipo	Biomarcador	Descrição
Desfechos Secundários	Inflamatório	Proteína C-Reativa (mg/l)	Proteína da fase aguda inflamatória.
		Dímero D (mg/l)	Produto da clivagem de fibrina resultante da ativação da coagulação sanguínea e fibrinólise. Eleva-se com o estresse.
		Taxa de sedimentação de eritrócitos (mm/h)	Taxa na qual ocorre a sedimentação dos eritrócitos no período de uma hora como uma medida não específica de inflamação.
		Fibrinogênio (g/l)	Proteína e fator da coagulação sanguínea; influencia a trombose. Eleva-se com o estresse.
		Interleucina-6 (pg/ml)	Citocina pró-inflamatória e miocina anti-inflamatória que estimula a resposta imune.
		Visfatina (ng/ml)	Adipocina inflamatória.
	Cardiovascular	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Indicador de pressão intravascular ao final da contração ventricular esquerda.
		Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	Indicador de pressão intravascular ao final da dilatação ventricular esquerda.
		Pulso (bpm)	Frequência cardíaca.
	Função Orgânica	Albumina (urinária) (g/l)	Indicador precoce de danos renais subclínicos.
		α -Amilase (U/l)	Enzima sintetizada no pâncreas e glândula salivar para clivagem enzimática da glicose.
		Fosfatase Alcalina (mU/ml)	Enzima presente em todos os tecidos do corpo, particularmente concentrada no fígado, ducto biliar e rins.
		Bilirrubina (mg/dl)	Substância amarelada produzida pelo catabolismo normal da hemoglobina.
		Creatinina (mg/dl)	Produto da degradação da fosfocreatina muscular; filtrada e excretada pelo fígado.
		Taxa de Clearance de Creatinina (ml/min)	Volume de plasma sanguíneo que é depurado de creatinina por unidade de tempo. Medida da função de filtração renal.
		Pico de Fluxo Expiratório (l/min)	Fluxo de ar pulmonar máximo e velocidade expiratória.
		Prolactina (ng/ml)	Hormônio hipofisário estimulador da produção de leite pelas glândulas mamárias. Eleva-se com o estresse e privação do sono.
		Proteína Plasmática Total (g/100ml)	Quantidade total de proteína no plasma sanguíneo, composta por albumina e globulina.

Abreviações: DHEA-S (Sulfato de Dehidroepiandrosterona); TNF- α (Fator de necrose tumoral alfa); HDL (Lipoproteína de Alta Densidade); LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade); HbA1c (Hemoglobina Glicada); IGR (Razão Insulina Glicose); HOMA (Modelo de Avaliação da Homeostase).

Fonte: Adaptado de Mauss et al. (2015, p. 12-13).

Uma revisão de estudos sobre a carga alostática analisou um total de 58 artigos sobre o tema (JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010) publicados entre os anos de 1997 a 2009. Ao combinar a frequência dos biomarcadores utilizados nos 58 estudos analisados foram encontrados 51 biomarcadores diferentes e esta foi a proporção dos seus grupos representados: metabólico 34%, imune 10%, neuroendócrino 25%, cardiovascular 20% e antropométrico 11%. Os grupos foram detalhados de acordo com o tipo e frequência dos biomarcadores analisados (Figura 8). Entre os estudos analisados, os biomarcadores mais frequentemente incluídos segundo grupo foram: pressão arterial sistólica e diastólica (cardiovascular, 53 estudos), razão cintura-quadril e índice de massa corporal (antropométrico, 41 e 24 estudos, respectivamente), HDL e HbA1c (metabólico, 56 e 54 estudos, respectivamente), PCR e IL-6 (imune, 20 e 14 estudos, respectivamente) e cortisol e norepinefrina (neuroendócrino, 38 e 36 estudos, respectivamente).

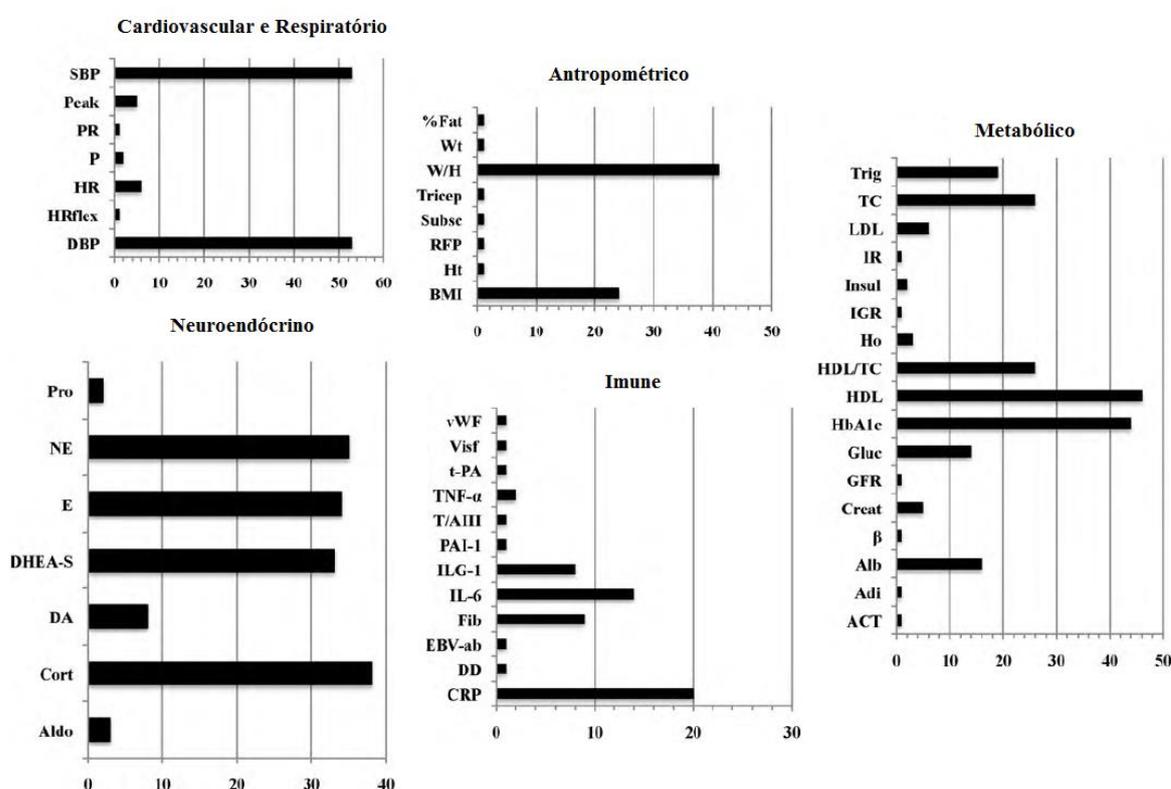


Figura 8 - Frequência dos biomarcadores incluídos nos 58 estudos analisados.

Fonte: Adaptado de Juster et al. 2010.

Outro desafio em relação à operacionalização da carga alostática diz respeito à acurácia dos processos de aferição de seus indicadores biológicos, especialmente os mediadores primários. Um exemplo disso seria a mensuração dos níveis pontuais de cortisol, que pode ser analisada a partir da saliva, plasma e urina, entretanto sua obtenção é complexa. Mesmo que haja um grande esforço para obter medidas confiáveis e válidas, a variabilidade do método de coleta e análise do cortisol pode contribuir para inconsistência dos resultados de alguns estudos (DOWD; SIMANEK; AIELLO, 2009). Em relação aos métodos de mensuração, apesar do critério de estimar o escore da carga alostática com base nos quartis de risco ser o método mais comumente utilizado após sua proposição (SEEMAN et al., 1997), a comparabilidade entre diferentes populações é limitada, uma vez que se baseia na distribuição da amostra e os pontos de corte podem variar de uma população para outra. Entretanto, o mesmo pode ser útil para propósito de pesquisa. Para dar conta do problema da comparabilidade, alguns estudos têm estimado o escore da carga alostática com base em critérios clínicos à priori, utilizando valores de referência clínica como alternativa. Ainda assim, esta abordagem também apresenta limitações, uma vez que nem todos os biomarcadores que compõem a carga alostática apresentam valores clínicos de referência (GALLO; FORTMANN; MATTEI, 2014).

Podemos tomar como exemplo os biomarcadores neuroendócrinos e imunológicos ou inflamatórios, que embora sejam importantes preditores dos processos alostáticos, pouco se sabe sobre seus níveis e processos normais ou patológicos em relação à idade e curso de tempo em comparação com outros biomarcadores (JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010).

Apesar de não apresentarem valores clínicos de referência, há certa concordância entre alguns pesquisadores (GOLDMAN et al., 2006; KARLAMANGLA et al., 2002; SEEMAN et al., 2004) de que a mensuração da carga alostática deve incluir biomarcadores neuroendócrinos e imunológicos em função da importância desses mediadores envolvidos no processo de adaptação ao estresse e de sua interação com os demais biomarcadores no sentido de afetar múltiplos sistemas orgânicos. Além disso, segundo Mauss e colaboradores (MAUSS et al., 2015), um estudo é considerado metodologicamente pobre se não utiliza pelo menos um mediador primário e três desfechos secundários na composição da carga alostática.

Em revisão sistemática, Juster e colaboradores (2010) resumiram os principais métodos de mensuração empregados para cálculo da carga alostática (Quadro 4).

Quadro 4 - Descrição de formulações algorítmicas e técnicas estatísticas existentes para cálculo da carga alostática. (Continua)

Formulação	Descrição
Índice de carga alostática de grupo (baseado na distribuição dos valores dos biomarcadores na amostra)	Medida sumária que representa o número de biomarcadores dentro de um percentil de alto risco (ou seja, percentil superior ou inferior a 25º) baseado na distribuição dos valores dos biomarcadores na amostra. Como cada biomarcador é dicotomizado em 0 ou 1, dependendo dos pontos de corte, cada biomarcador recebe um peso igual no índice. Esta é a formulação baseada em contagem tradicional mais frequentemente usada.
Índice de carga alostática normativo (baseado em valores clínicos de referência para os biomarcadores)	Medida sumária que representa o número de biomarcadores dentro de um percentil de alto risco (ou seja, percentil superior ou inferior a 25º) baseado na distribuição populacional de valores de referência de biomarcadores utilizados na prática clínica. Esta formulação baseada em contagem está pendente de valores de referência estabelecidas para alguns biomarcadores.
Índice de carga alostática z-escore	Medida sumária que representa a soma dos escores z de cada indivíduo obtidos para cada biomarcador com base na distribuição de seus valores na amostra. Esta formulação padronizada permite que o peso de cada biomarcador seja diferente, dependendo do seu desvio da média da amostra.
Diferença de escore de carga alostática	Diferença entre dois pontos no tempo para um único biomarcador ou um de índice de múltiplos biomarcadores. Por exemplo, uma medida de índice de respostas de pró-coagulação usando vários biomarcadores hemostáticos ou duas medidas de cortisol antes e depois da exposição a um estressor agudo.
Escore de carga alostática dinâmica	Análise de medidas repetidas ou alterações de escores entre três ou mais pontos no tempo para biomarcadores simples ou múltiplos. Por exemplo, medidas diurnas de cortisol em diferentes momentos do dia.
Agrupamento nominal da carga alostática	Divisão de participantes em grupos com base em um limite de índice de carga alostática (por exemplo, ≤ 3 ou ≥ 4). O ponto de corte pode ser baseado em estudos anteriores com um número similar de biomarcadores ou arbitrariamente baseado na distribuição da amostra.
<i>Bootstrapping</i>	Técnica de reamostragem usada para fazer inferências sobre os parâmetros da população através da geração de múltiplas computações repetitivas que estimam a forma da distribuição amostral de uma estatística (Mooney e Duval, 1993). A estatística <i>bootstrap</i> obtida pode então ser usada como pesos para biomarcadores de carga alostática e/ou índices em análises subsequentes.
Correlação canônica	Análise correlacional múltipla que mede a associação entre dois conjuntos de variáveis latentes representando um conjunto independente e um conjunto dependente (Thompson, 1984). Ele tem sido usado para determinar as melhores combinações lineares de biomarcadores ponderados da carga alostática na linha de base que estão correlacionados com desfechos terciários, como mortalidade ao longo do acompanhamento.

Quadro 4 - Descrição de formulações algorítmicas e técnicas estatísticas existentes para cálculo da carga alostática. (Conclusão)

Formulação	Descrição
Particionamento recursivo	Técnica de redução multivariada que gera categorias visando precisamente classificar os participantes com base em várias variáveis dependentes dicotômicas (Breiman et al., 1984; Zhang e Singer, 1999). Ele tem sido usado para classificar os participantes em categorias de risco de desfecho, identificando primeiramente os biomarcadores e pontos de corte que melhor se diferenciam entre os participantes. Estes têm sido utilizados para definir as categorias de carga alostática (por exemplo, elevada, intermediária, baixa).
Grade de membros	Técnica de redução multivariada que identifica grupos de combinações heterogêneas e suas faixas de valores que são usadas para estimar se um participante corresponde a uma combinação definida, bem como o grau de participação em uma dessas combinações (Manton et al., 1994). Um conjunto de pesos individualizados é então utilizado para comparar os participantes em relação a certos perfis pré-definidos (por exemplo, combinações neuroendócrina baixa e metabólica alta <i>versus</i> neuroendócrina alta e cardiovascular alta, etc.).
Análise de cluster de médias- <i>k</i>	Técnica de redução multivariada que identifica grupos homogêneos de casos que são classificados em qualquer número específico de clusters (Aldenderfer e Blashfield, 1991). Uma vez classificados usando um algoritmo centróide mais próximo, esses grupos servem como grupos (por exemplo, recuperados, não recuperados e fatigados) que podem ser comparados em termos de níveis de carga alostática.
Regressão de algoritmos simbólica baseada em programação genética	Técnica de regressão e classificação envolvendo uma simulação computacional evolutiva que processa programas construídos a partir de primitivos específicos (operadores lógicos ou aritméticos, tais como, “ +, *, / ”) que são um bom ajuste para um dado conjunto de dados (Koza, 1998; Goertzel et al., 2006). Trata-se de uma abordagem intensiva de computador, usada em última instância para entender a dependência de uma variável em relação a várias outras (por exemplo, biomarcadores de carga alostática e sintomas da síndrome da fadiga crônica).

Fonte: Adaptado de Juster et al. (2010, p. 1).

Diante da ampla variabilidade nos métodos de mensuração bem como dos biomarcadores utilizados, é eminente a necessidade de avanços no estudo da mensuração da carga alostática para que seja possível a recomendação de um conjunto de biomarcadores que deva ser mensurado para otimização de sua medida. Embora ainda não haja nenhuma medida validada para sua mensuração, esforços vêm sendo realizados nesse sentido.

Mauss e colaboradores (MAUSS; JARCZOK; FISCHER, 2015) avaliaram uma abordagem simplificada e sugeriram que um índice resumido da carga alostática deveria ser validado para uso na prática clínica. Inicialmente, eles avaliaram um índice de carga alostática composto por 15 biomarcadores considerando valores clínicos de referência para pontos de corte. Além deste, avaliaram também um índice resumido composto por apenas 5 biomarcadores (pressão arterial diastólica, circunferência da cintura, HbA1c, LDL e variabilidade da frequência cardíaca). Ao testar a associação entre ambos os índices de carga alostática com o estresse no trabalho, avaliado segundo modelo Esforço-Recompensa, os autores encontraram uma associação modestamente mais forte para o índice resumido. Vale ressaltar que a redução das variáveis para criação do índice resumido foi conduzida com base em dois critérios: primeiro, em aspectos teóricos e a critério dos pesquisadores considerando pelo menos um mediador primário e um fator de risco cardiovascular; segundo, com base apenas nas variáveis que foram estatisticamente associadas com o estresse no trabalho, exposição investigada. Apesar dos esforços dos autores no sentido de testar um índice reduzido, se faz necessário estudos mais rigorosos de validação para proposição de algum modelo que possa ser efetivamente utilizado. Embora muitas outras formas de operacionalização da carga alostática venham sendo utilizadas, alguns estudos mostram que a escolha dos indicadores bem como os diferentes métodos de combiná-los apresentam apenas uma modesta influência na melhoria na utilidade preditiva da carga alostática (GRUENEWALD et al., 2006; KARLAMANGLA et al., 2002).

Sob outro ponto de vista, Seplaki e colaboradores (2005), em uma análise comparativa sobre as abordagens de mensuração da desregulação fisiológica, avaliaram diversos métodos de combinação dos biomarcadores e concluíram que as escolhas em relação aos biomarcadores incluídos na medida sumária da carga alostática e a forma como a medida sumária é composta apresentou apenas um pequeno efeito sobre o desempenho preditivo dos modelos avaliados. Ainda, seus resultados sugeriram que as medidas baseadas em contagens que incorporaram o risco dos extremos (baseado na soma do número de biomarcadores que se encontrava tanto na distribuição extrema superior como inferior do escore) tanto quanto as medidas que preservaram as propriedades contínuas da variável biológica consistiram em estratégias que produziram predições mais consistentes de uma grande variedade de desfechos em saúde.

Assim, permanece a discussão sobre a melhor forma de captar as características múltiplas e inter-relacionadas da carga alostática. Está inserida nessa discussão a incerteza sobre o alcance e escopo da mensuração fisiológica que deveria ser incluída, assim como o

método para resumir essa informação a partir de um ou mais índices cumulativos (MCEWEN, B. et al., 2012; SEEMAN et al., 2010a).

2.4 APRESENTAÇÃO DOS MÉTODOS DE ANÁLISE UTILIZADOS

2.4.1 O modelo de variáveis latentes: a análise fatorial confirmatória

Considerando as limitações inerentes ao método de mensuração por meio de escore que utiliza pontos de corte com base tanto na distribuição da amostra como nos valores clínicos de referência, uma alternativa seria o uso de parâmetros biológicos em sua forma contínua de medida, o que lidaria com a impossibilidade de comparação entre diferentes populações e com a falta de valores clínicos de referência para determinadas medidas biológicas. Uma das abordagens estatísticas que permite considerar as medidas biológicas em sua forma contínua e ainda leva em conta o aspecto multissistêmico da carga alostática é a análise de fatores latentes, método usado para avaliar a dimensionalidade de um conjunto de variáveis. Portanto, esta tese pretende contribuir com o estudo da dimensionalidade da carga alostática como conceito latente.

Segundo Hair e colaboradores (HAIR et al., 2009), a operacionalização é a “maneira pela qual um construto pode ser representado”. Em termos de análise de dados, a representação de um construto por um conjunto de variáveis medidas pode ser testado empiricamente por meio da análise fatorial confirmatória, um tipo de análise baseada em modelos de variáveis latentes.

O modelo de variáveis latentes é particularmente útil para avaliação da relação entre um conjunto de variáveis diretamente observadas ou medidas, que juntas compõem uma variável ou fator latente, que nada mais é do que um construto subjacente não observado diretamente. Neste modelo, assume-se que um conjunto de variáveis observadas são manifestas em um fator latente comum e que após controladas por este fator, são condicionalmente independente umas das outras (HAIR et al., 2009).

Existem diferentes tipos de modelos de variáveis latentes e a escolha do modelo que melhor se adequa para investigação da hipótese de estudo depende do tipo de pergunta que se quer responder, bem como da natureza das variáveis observadas e da variável latente (Quadro 5).

Quadro 5 - Tipos de modelos de variáveis latentes de acordo com a natureza das variáveis.

	Variável observada	
Variável latente	Contínua	Categórica
Contínua	Análise fatorial	Teoria de resposta ao item
Categórica	Análise de perfil latente	Análise de classe latente

Considerando o conjunto de medidas biológicas contínuas e a mensuração da carga alostática em sua forma contínua, optou-se pela realização da análise fatorial. A *análise fatorial* é uma técnica estatística multivariada que considera interdependência e é utilizada para avaliar a dimensionalidade de um conjunto de variáveis. Assim, é possível estimar a estrutura das inter-relações entre várias variáveis e definir diferentes conjuntos de variáveis fortemente inter-relacionadas, ou seja, os *fatores*. Os fatores representam a dimensão existente nos dados analisados (SIDDIQUI et al., 2015).

A análise fatorial ainda pode ser classificada em exploratória ou confirmatória. A análise fatorial do tipo *exploratória* (AFE) busca a identificação de uma estrutura fatorial de variáveis, ou seja, quais variáveis medem quais fatores subjacentes, e não apresentam restrições *a priori* em relação as variáveis e ao número de itens em cada fator. Em outras palavras, a AFE é um método indutivo baseado nos dados estatísticos para obtenção de fatores em que os itens são livremente estimados no modelo. É um procedimento exploratório para construção de um modelo e descrição das relações entre as variáveis (BABYAK; GREEN, 2010).

Diferentemente da exploratória, a análise fatorial confirmatória (AFC) é utilizada quando as relações entre o conjunto de variáveis são teoricamente conhecidas. Neste caso, os aspectos do modelo são especificados com base em uma hipótese explícita que reflete um sólido conhecimento *a priori* a respeito das relações entre as variáveis e a latência que expressam conjuntamente. Na AFC o pesquisador impõe restrições ao modelo, ou seja, as variáveis e os fatores e as relações entre eles são estabelecidas ou fixadas. As variáveis são forçadas dentro de um fator específico hipotetizado de tal forma que seja consistente com a teoria *a priori* sobre as medidas (BROWN, 2006).

Dessa forma, a técnica de AFC é um método empregado para análise de uma estrutura dimensional, muito utilizado quando se deseja validar um construto ou conceito teórico. Assim, a AFC permite avaliar a qualidade e a natureza das variáveis sob estudo a partir de uma

perspectiva de mensuração. Uma das principais vantagens de utilização dessa técnica é que a mesma fornece um teste empírico para verificar se a estrutura do modelo hipotetizado *a priori* é consistente com os padrões de correlações obtidos nos dados observados na amostra (BROWN, 2006; HAIR et al., 2009).

Na AFC a estimação dos parâmetros é função da matriz de covariância. Assim, as estimativas focam na covariação entre as variáveis medidas ou na matriz de covariância da amostra observada. Considerando que as estimativas se baseiam em dados de uma amostra da população, portanto, suscetível ao erro de aproximação na população, busca-se avaliar quão bem o modelo hipotetizado, com valores de parâmetros desconhecidos, mas otimamente escolhidos, se ajustaria à matriz de covariância populacional caso seus valores fossem conhecidos. Dessa forma, os índices de qualidade de ajuste fornecem valores estimados de quão bem a matriz de covariância observada (baseada nos dados) se ajusta ao modelo de mensuração estimado ou proposto. Em outras palavras, a avaliação do modelo por meio dos resultados obtidos nos permite comparar o quão bem a teoria se ajusta à realidade representada pelos dados amostrais. Assim, quanto mais próximos forem os valores da matriz de covariância estimada com os da observada, melhor será o ajuste do modelo testado (HAIR et al., 2009).

A seguir serão apresentados alguns parâmetros de avaliação da qualidade de ajuste.

O qui-quadrado (χ^2) é uma das medidas de qualidade do ajuste avaliada. Ele fornece a diferença entre a matriz de covariância observada (S) e a matriz de covariância estimada (Σ_k) e é influenciado proporcionalmente pelo tamanho da amostra:

$$\chi^2 = (N - 1)(S - \Sigma_k)$$

Considerando que o χ^2 avalia a extensão na qual as diferenças entre a matriz de covariância observada e a estimada excedem a chance ao acaso, é esperado que a hipótese nula não seja rejeitada, ou seja, que o seu valor não seja estatisticamente significativo. Entretanto, valores de χ^2 são sensíveis ao tamanho da amostra de modo que mesmo pequenos desvios entre a matriz observada e esperada podem levar a um χ^2 elevado e estatisticamente significativo.

Entre outros índices de qualidade de ajuste, encontram-se os absolutos e os comparativos ou incrementais. Os absolutos estimam diretamente o quão bem o modelo especificado se ajustou aos dados e é avaliado independentemente de outros modelos. Os comparativos indicam o quão bem o modelo especificado se ajusta comparativamente ao modelo de referência, normalmente o modelo nulo ou mais simples.

A raiz do erro quadrático médio de aproximação - ou *root mean square error of approximation*, em inglês - (RMSEA) é um índice absoluto que indica a má qualidade de ajuste, uma vez que se baseia nos resíduos do modelo, assim valores baixos são desejáveis. Valores de RMSEA menores que 0,06 indicam que o modelo se ajustou bem aos dados (HU; BENTLER, 1999). A vantagem do RMSEA é a estimação do intervalo de confiança, cujo limite superior é desejável que seja abaixo de 0,08 com 95% de confiança (BENTLER, 2006).

O *Comparative Fit Index* (CFI) e o *Tucker-Lewis Index* (TLI) são índices de ajuste comparativos comumente utilizados para avaliação de modelos fatoriais confirmatórios e indicam o percentual de ganho no ajuste quando se compara o modelo sendo testado com o modelo nulo. Se a proporção de ganho do CFI e do TLI for superior a 0,95, então o modelo se ajustou bem aos dados (HU; BENTLER, 1999).

Para ser considerado adequado, os escores estimados por um construto devem apresentar evidências de validade e de precisão. Estes aspectos idealmente devem ser testados sempre que um construto for utilizado em diferentes contextos, populações e período de tempo (HAIR et al., 2009). Um importante aspecto a ser avaliado em um modelo de mensuração é a sua validade de construto, ou seja, se realmente mede o que foi proposto a medir. Em outras palavras, se quer verificar se o conjunto de itens medidos refletem o construto latente hipotetizado. A validade de construto pode ser avaliada por meio da validade convergente e da discriminante.

A *validade convergente* diz respeito à convergência dos indicadores ou itens que compõem um mesmo fator, de tal forma que eles compartilhem uma elevada proporção de variância comum. A validade convergente pode ser avaliada por meio das cargas padronizadas (λ_i) dos itens, da variância média extraída e ainda da confiabilidade composta. Assim, é desejável que os itens tenham altas cargas padronizadas no fator ($\lambda_i > 0,70$), entretanto, valores acima de 0,30 podem ser considerados como ponto de corte (BROWN, 2006; KIM; MUELLER, 1978). Para que sejam considerados indicadores aceitáveis, estes devem ser estatisticamente significativos (WANG; WANG, 2012).

A variância média extraída (VME) representa a “proporção média da variância dos itens explicada pela variável latente” (VALENTINI; DAMÁSIO, 2016) e deve apresentar valores de pelo menos $\geq 0,5$, indicando que 50% da variância do fator é explicada pela estrutura fatorial latente e a outra metade pela variância do erro. Assim, uma VME menor que 0,5 indica que a variância explicada pelo erro é maior do que a variância explicada pela estrutura fatorial latente

do construto. A VME é calculada dividindo-se o somatório do quadrado das cargas padronizadas pelo número de itens do construto:

$$VME = \frac{\sum_{i=1}^n \lambda_i^2}{n}$$

A confiabilidade de construto (CC) diz respeito à consistência dos itens que compõem o construto. Os valores da CC variam de 0 a 1, sendo que valores $\geq 0,7$ são recomendáveis. Valores elevados de CC apontam para a consistência interna do construto, ou seja, os itens representam consistentemente o mesmo construto latente sendo medido. A CC pode ser obtida por meio do seguinte cálculo (BROWN, 2006; HAIR et al., 2009):

$$CC = \frac{(\sum_{i=1}^n \lambda_i)^2}{(\sum_{i=1}^n \lambda_i)^2 + \sum_{i=1}^n \varepsilon_i}$$

A *validade discriminante* está presente quando cada fator mede algo diferente dos demais fatores, ou seja, cada fator é único e captura fenômenos próprios que outros não capturam. Assim, os indicadores de fatores distintos não devem estar altamente correlacionados entre si, pois os itens individuais devem representar apenas um construto latente (HAIR et al., 2009). Além disso, correlações entre os fatores não devem ser excessivamente altas ($\Phi > 0,85$) (BROWN, 2006).

Para responder se o modelo de mensuração sendo testado é estatisticamente adequado é necessário avaliar as informações diagnósticas fornecidas na AFC. Essas informações adicionais podem sugerir reespecificações do modelo sendo testado. Quando se realiza qualquer mudança no modelo inicialmente especificado com base em medidas diagnósticas, estamos executando uma reespecificação do modelo. Os critérios adotados para a reespecificação do modelo serão detalhados na metodologia.

2.4.2 Equações de estimativas generalizadas (GEE)

O modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE) considera as relações entre as variáveis do modelo em diferentes pontos no tempo. Devido a existência de observações repetidas em um mesmo indivíduo, ou seja, correlação entre os dados, a dependência entre essas

observações deve ser levada em consideração, visto que um dos principais pressupostos dos modelos lineares generalizados tradicionais é a independência das observações. Nos modelos GEE, entretanto, a correlação entre as medidas é considerada assumindo-se uma estrutura de correlação de trabalho para medidas repetidas da variável dependente Y . Assim, uma estrutura de correlação intra indivíduo é inserida como uma covariável na equação:

$$Y_{it} = \beta_0 + \sum_{j=1}^J \beta_{1j} X_{itj} + B_2 t + \dots + CORR_{it} + \varepsilon_{it}$$

Em que Y_{it} são as observações para o sujeito i no tempo t , β_0 é o intercepto, X_{itj} é a variável independente j para o indivíduo i no tempo t , β_{1j} é o coeficiente da regressão para a variável independente j , J é o número de variáveis independentes, t é o tempo, B_2 é o coeficiente de regressão para tempo, $CORR_{it}$ é a estrutura de correlação de trabalho e ε_{it} é o erro de mensuração para o indivíduo i no tempo t .

Existem diferentes estruturas de correlação de trabalho, como por exemplo a estrutura independente, M-dependente, permutável, autorregressiva e não estruturada. A literatura mostra que o modelo GEE apresenta robustez contra possíveis escolhas erradas da matriz de correlação, ou seja, independente da estrutura de correlação escolhida pelo pesquisador, os resultados da análise longitudinal não serão afetados, conforme estudo de Liang e Zeger (1986). Dessa forma, os intervalos de confiança para as estimativas dos parâmetros (para amostras grandes) será correta mesmo se a estrutura de correlação for equivocadamente especificada.

Devido ao fato do GEE não utilizar um método de máxima verossimilhança, ferramentas para estimar índices de qualidade de ajuste do modelo, como o *deviance*, por exemplo, ainda não encontram-se bem estabelecidas na literatura, especialmente para modelos binomiais, embora haja propostas (DAMIANI, 2012; VENEZUELA, 2003).

Para o modelo GEE binomial, a estrutura de correlação de trabalho comumente adotada é a permutável ou *exchangeable*. Neste tipo de matriz, assume-se que a estrutura de correlação dos elementos na diagonal da matriz (referindo-se às medidas subsequentes) é igual, independentemente do tempo. Ou seja, a correlação entre as observações distintas no mesmo indivíduo é a mesma, independentemente do tempo em que as observações foram medidas (SHEU, 2000). Este tipo de estrutura de correlação é particularmente adequado para quando se tem apenas duas medidas no mesmo indivíduo, que é o caso do presente estudo.

A interpretação dos coeficientes de regressão derivados de uma análise GEE inclui o agrupamento das análises das relações longitudinais e transversais, em outras palavras, combina as relações intra indivíduos e entre indivíduos resultando em um coeficiente de regressão único. O coeficiente β_1 para uma determinada variável preditora se refere a um vetor de variáveis dependentes através do tempo e a um vetor de variáveis independentes ao longo do tempo:

$$\begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ Y_3 \\ Y_4 \\ Y_5 \\ Y_6 \end{bmatrix} = \beta_0 + \beta_1 \begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \\ X_4 \\ X_5 \\ X_6 \end{bmatrix} + \dots$$

Em geral, quando o objetivo de um estudo é analisar a relação entre o desenvolvimento de um desfecho dicotômico e as variáveis predictoras, utiliza-se uma extensão do modelo de regressão logística para análise longitudinal, que pode ser formulada por meio da seguinte equação:

$$\Pr(Y_{it} = 1) = \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \sum_{j=1}^J \beta_{1j} X_{itj} + \beta_2 t + \sum_{k=1}^K \beta_{3k} Z_{ikj} + \sum_{m=1}^M \beta_{4m} G_{im})]}$$

Em que $\Pr(Y_{it} = 1)$ é a probabilidade de que a observação do t_1 ao t_T para o sujeito i é igual a 1, β_0 é o intercepto, X_{itj} é a variável independente j do sujeito i no tempo t , β_{1j} é o coeficiente de regressão da variável independente j , J é o número de variáveis independentes, t é o tempo, β_2 é o coeficiente de regressão do tempo, Z_{ikj} é a covariável tempo-dependente k do sujeito i no tempo t , β_{3k} é o coeficiente de regressão da covariável tempo-dependente k , K é o número de covariáveis tempo-dependente, G_{im} é a covariável tempo-independente m , e M é o número de covariáveis tempo-independentes.

A extensão longitudinal é apresentada por meio do sobescrito t , que indica que o mesmo indivíduo pode ser mensurado repetidamente através do tempo. Como na regressão logística simples, o coeficiente β_1 pode ser transformado em *odds ratio* por meio da exponencial do coeficiente β_1 ($\exp(\beta_1)$). Considerando uma variável preditora contínua, a interpretação dos coeficientes de regressão (*odds ratio*) pode ser feita de duas maneiras (TWISK, 2003):

- 1) Transversal ou entre indivíduos: o sujeito com uma unidade a mais da variável preditora X, comparado com outro sujeito, tem chances n vezes maior de estar no grupo de maior risco da variável desfecho Y.
- 2) Longitudinal ou intra indivíduo: o aumento de uma unidade na variável preditora X no mesmo sujeito ao longo de determinado período de tempo está associado com uma chance n vezes maior de mover para o grupo de risco mais elevado da variável desfecho Y, comparado com uma situação em que nenhuma mudança tenha ocorrido na variável preditora X.

Dessa forma, a magnitude do coeficiente de regressão (*odds ratio*) reflete ambos os tipos de relação, transversal e longitudinal.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a carga alostática na população da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) utilizando diferentes métodos de análise de dados.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a estrutura dimensional da carga alostática na população da linha de base do ELSA-Brasil utilizando o modelo de variáveis latentes.
2. Avaliar o efeito causal da carga alostática sobre a autoavaliação do estado de saúde, bem como a contribuição relativa de cada subgrupo de variáveis biológicas avaliadas (neurofisiológico, antropométrico, lipídico, glicêmico, cardiovascular e inflamatório) e de seus respectivos biomarcadores para a predição da autoavaliação de saúde na população do ELSA-Brasil.

Os objetivos desta tese foram desenvolvidos em duas partes:

- **Parte I:** avaliação da estrutura dimensional da carga alostática com base na dimensionalidade proposta pela literatura e considerando os itens (medidas biológicas) disponíveis na base de dados da linha de base do ELSA-Brasil.
- **Parte II:** análise da carga alostática, seus subgrupos biológicos e respectivos biomarcadores como preditores da autoavaliação de saúde na população do ELSA-Brasil em um período mediano de aproximadamente 4 anos.

As seções referentes aos métodos, resultados e discussão serão apresentadas separadamente, de acordo com as partes desta tese.

4 ASPECTOS ÉTICOS

Esta tese se insere no contexto do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) que foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP, n. 13065) e também pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) dos seis centros de pesquisa do estudo. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Além disso, o presente estudo está em conformidade com a Resolução 196/96 das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde que por sua vez se baseia na Declaração de Helsinque.

O projeto de pesquisa sobre o qual se baseia esta tese foi submetido à apreciação do CEP da Escola Nacional de Saúde Pública que aprovou sua realização no dia 16/11/2016 sob o parecer de número 1.821.200.

5.1 MÉTODOS

5.1.1 A população do estudo

A população do primeiro estudo foi composta por participantes da linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010), perfazendo um total de 15.105 servidores públicos com idade entre 35 e 74 anos, de ambos os sexos, provenientes de cinco universidades federais e um instituto de pesquisa localizados em São Paulo (USP), Rio de Janeiro (Fiocruz), Rio Grande do Sul (UFRGS), Minas Gerais (UFMG), Espírito Santo (UFES) e Bahia (UFBA).

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, ELSA-Brasil, tem como objetivos centrais investigar o desenvolvimento e a progressão de doenças crônicas clínicas e subclínicas, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes mellitus e seus fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados (AQUINO et al., 2012).

No período de agosto de 2008 a dezembro de 2010 foram recrutados 16.435 homens e mulheres, o que correspondeu a 109,6% da meta inicial de recrutamento (15.000 participantes) (Figura 10). Os participantes inicialmente recrutados foram convidados a realizar a Fase 1 do estudo, ocorrendo apenas 3,7% de perdas (n=614). Assim, 15.821 participantes realizaram a Fase 1 (pré-arrolamento), quando foram coletados dados de identificação e confirmado o interesse em participar do estudo, procedeu-se com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e com a realização da primeira parte da entrevista. A partir daí, os critérios de elegibilidade no estudo foram confirmados. Ao prosseguir para Fase 2 houve 4,5% de perdas (n=716), logo, 15.105 participantes realizaram a Fase 2 do estudo e integraram a linha de base do ELSA-Brasil, correspondendo a 100,7% da meta inicialmente prevista. Nessa fase de arrolamento prosseguiu-se com a segunda parte da entrevista e com a realização de exames e outras aferições em cada Centro de Investigação (AQUINO et al., 2013).

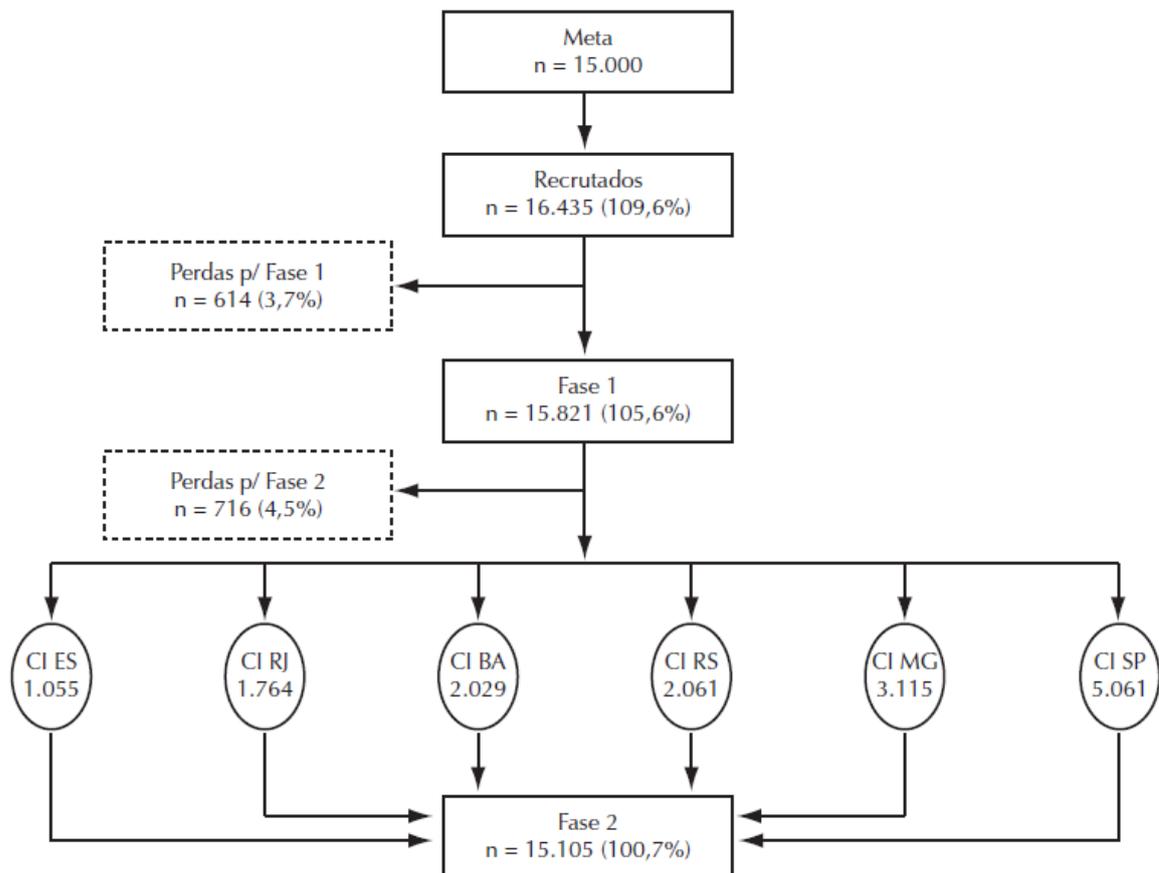


Figura 9 - Processo de recrutamento e constituição da coorte. ELSA-Brasil, 2008-2010. Abreviações: CI (Centro de Investigação); ES (Espírito Santo); RJ (Rio de Janeiro); BA (Bahia); RS (Rio Grande do Sul); MG (Minas Gerais); SP (São Paulo).
Fonte: Aquino et al. (2013, p. 15).

5.1.2 Operacionalização da carga alostática

Para mensuração da carga alostática foram utilizadas 19 medidas biológicas de 15.105 participantes da linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010) e que são indicadores da atividade fisiológica de diferentes sistemas biológicos. Não houve nenhum participante com dados faltantes para todas as medidas biológicas (o padrão de dados faltantes dos dados pode ser visto no APÊNDICE A), portanto, todos os 15.105 participantes foram incluídos na análise e aqueles que apresentavam dado faltante para alguma medida biológica, essa foi imputada implicitamente pelo método robusto de estimação utilizado nas análises, que será detalhado mais adiante. Foram incluídos quatro biomarcadores classificados como mediadores primários neurofisiológicos, relacionados com a atividade do sistema nervoso parassimpático. Os demais

biomarcadores estão relacionados com desfechos secundários e foram classificados como antropométricos, lipídicos, glicêmicos, cardiovasculares e inflamatórios. O quadro 6 mostra a composição dos grupos segundo classificação das medidas biológicas analisadas.

Quadro 6 - Biomarcadores da carga alostática disponíveis na linha de base do ELSA-Brasil, 2008-2010.

Tipo	Classificação	Indicador
Mediador primário	Neurofisiológico	RMSSD - Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre RR
		RRDV - Desvio padrão de RR (ms)
		HFHRV – Elevada frequência da variabilidade da frequência cardíaca (n.u.)
		LFHRV – Baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca (n.u.)
Desfecho secundário	Antropométrico	Razão Cintura Quadril
		Circunferência da Cintura (cm)
		Índice de Massa Corporal (kg/m ²)
	Lipídico	Colesterol Total (mg/dl)
		HDL (Lipoproteína De Alta Densidade) (mg/dl)
		LDL (Lipoproteína De Baixa Densidade) (mg/dl)
		Triglicerídeos (mg/dl)
	Glicêmico	Glicemia de Jejum (mg/dl)
		HbA1c (Hemoglobina Glicada) (%)
		Insulina (mcUI/mL)
	Cardiovascular	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)
		Pressão Arterial Diastólica (mmHg)
		Frequência cardíaca média (bpm)
	Inflamatório	Proteína C-Reativa (mg/dl)
		Leucócitos (u/L)

A seleção das medidas biológicas para composição da carga alostática foi realizada com base em ampla revisão de literatura (BECKIE, 2012; JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010; MAUSS et al., 2015; MAUSS; JARCZOK; FISCHER, 2015) e, posteriormente, por meio da disponibilidade das medidas coletadas na linha de base do ELSA-Brasil. O critério para alocação das variáveis biológicas nos seus respectivos grupos também foi realizado com base

em revisão de literatura, considerando os agrupamentos realizados por vários estudos epidemiológicos prévios.

Para coleta de dados das medidas biológicas, realizada entre 2008 e 2010, os participantes compareceram aos respectivos Centros de Investigação (CI) e realizaram uma série de exames e aferições, bem como responderam aos questionários do estudo (CHOR et al., 2013). Cada participante permanecia em média 5 a 6 horas nos CI's e seguiam um fluxograma pré-definido para cada etapa da coleta de dados (BENSENOR et al., 2013). Os procedimentos de aferição das medidas biológicas utilizadas estão detalhados no artigo de Mill e colaboradores (MILL et al., 2013).

A seguir serão brevemente descritos os procedimentos de coleta de dados e aferição das medidas biológicas utilizadas, bem como uma breve explicação para inclusão dessas medidas na composição da carga alostática, conforme grupo representado.

Neurofisiológico

Tendo em vista o conjunto de medidas biológicas coletadas na linha de base do ELSA-Brasil, a única variável disponível que refletia a atividade primária da alostase era a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (MAUSS et al., 2015; WILEY et al., 2016). A VFC é uma medida que reflete diretamente a atividade do tônus vagal e do balanceamento do sistema nervoso autônomo, que por sua vez desempenha um papel inibitório na regulação dos sistemas alostáticos (THAYER; STERNBERG, 2006). A diminuição da atividade vagal e conseqüentemente da VFC está associada com um pior prognóstico em relação às doenças cardiovasculares, além disso, parece estar associada com o aumento dos níveis de glicose de jejum e da hemoglobina glicada, dos níveis de cortisol noturno e da produção de citocinas pró inflamatórias (LIAO et al., 1995; SAJADIEH et al., 2004; THAYER et al., 2006; THAYER; LANE, 2007).

A VFC foi determinada seguindo um protocolo de 10 minutos contínuos de gravação do eletrocardiograma (ECG) com os participantes em posição supina em uma sala silenciosa e com temperatura controlada (20-24°C) (MILL et al., 2013). Para as análises foram consideradas quatro medidas derivadas da análise temporal e espectral (frequência) da variabilidade dos intervalos RR, operacionalizadas da seguinte forma: em relação ao domínio do tempo foram analisadas a 1) raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre RR (RMSSD), e o 2) desvio padrão de RR (RRDV); para o domínio da frequência foram analisadas a 3) baixa frequência da VFC e a 4) alta frequência da VFC (DANTAS et al., 2015, 2018).

Antropométrico

Entre as medidas antropométricas utilizadas como desfechos secundários, estão a razão cintura-quadril, a circunferência da cintura e o índice de massa corporal (IMC), coletadas seguindo técnicas e instrumentos padronizados (LOHMANN; ROCHE; MARTORELL, 1988; SCHMIDT et al., 2013). Tais medidas refletem os níveis de distribuição ou percentual de adiposidade corporal. Ressalta-se que o IMC representa um proxy do percentual relativo de gordura corporal, uma vez que não faz distinção do tipo de massa corporal (magra ou gorda). A exposição crônica ao estresse leva a uma disfunção do tecido adiposo (hipertrofia e hiperplasia de adipócitos) por meio da hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do aumento da secreção de cortisol, favorecendo dessa maneira o desenvolvimento da obesidade (STEFANAKI et al., 2018).

Lipídico

Para o perfil lipídico foram analisados os níveis de colesterol total, HDL (lipoproteína de alta densidade), LDL (lipoproteína de baixa densidade) e triglicerídeos (mg/dl), obtidas por meio da coleta de sangue em jejum. Tais medidas são indicadores de risco aterosclerótico, importante fator de risco para doença cardiovascular (DA SILVA et al., 2018). Além disso, a concentração de lipídios circulantes parece aumentar na presença de estresse crônico (FOSTER, 2017; STONEY et al., 1999; TSANG et al., 2014).

Glicêmico

O perfil glicêmico foi avaliado por meio das medidas de glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e insulina. Ao nível celular, sabe-se que a secreção aumentada de glicocorticoides em resposta ao estresse influencia diretamente o metabolismo da glicose, estimulando a gliconeogênese a fim de prover aporte energético para organismo (MATHEWS; LIEBENBERG, 2012). Além disso, estudos mostram que a elevação da atividade do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e a secreção aumentada de cortisol têm sido associadas com anormalidades endócrinas, como a intolerância à glicose, resistência à insulina e risco aumentado para diabetes tipo 2 (NOWOTNY et al., 2010; ROSMOND, 2003; SIDDIQUI et al., 2015).

Cardiovascular

As medidas da pressão arterial sistólica e diastólica e a frequência cardíaca constituem indicadores cardiovasculares avaliados. Foram obtidas três medidas da pressão arterial com

intervalos de 1 minuto entre cada aferição. A média das duas últimas aferições foi considerada como a pressão arterial casual e utilizada neste estudo (MILL et al., 2013). A frequência cardíaca foi mensurada em batimentos por minuto em três momentos. No nível fisiológico, a resposta ao estresse agudo promove a mobilização do sistema cardiovascular via ativação do sistema nervoso simpático que resulta no aumento da pressão arterial. Além disso, o estresse é amplamente conhecido como importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, dentre as quais a hipertensão arterial pode configurar tanto fator de risco como desfecho em si.

Inflamatório

Os biomarcadores inflamatórios avaliados foram a proteína C-reativa (PCR) e os leucócitos. Sabe-se que a PCR é uma marcadora do processo inflamatório e preditora de doenças cardiovasculares e também desempenha um papel na fisiologia do estresse agudo. Além disso, elevados níveis de PCR têm sido encontrados em indivíduos que apresentam estresse crônico (SHIVPURI et al., 2012). Apesar de apresentar uma baixa sensibilidade na identificação de doenças crônicas não infecciosas, valor elevado da contagem de leucócitos tem se mostrado preditor de morbidade cardiovascular e mortalidade geral e também tem sido associado com a hipertensão, hipertrigliceridemia, obesidade, baixos níveis de HDL, elevada resistência à insulina e elevada concentração de insulina plasmática. Ainda, sabe-se que o elevado número de leucócitos pode refletir um processo clínico ou subclínico de atividade inflamatória existente.

5.1.3 Análise de dados

5.1.3.1 Preparação das variáveis

Inicialmente, as variáveis foram analisadas cuidadosamente quanto às medidas de tendência central (média, mediana, desvio-padrão, variância e valores mínimos e máximos). Também foram analisadas quanto à distribuição normal por meio da inspeção visual de gráficos de dispersão, quantil-quantil (*qqplots*) e boxplots (APÊNDICE B). Foram avaliados ainda aspectos como *curtose* (achatamento em relação à curva de distribuição normal), *assimetria* (grau de afastamento em relação à curva de distribuição normal) e *outliers* (valores atípicos). A estratégia adotada para lidar com a distribuição assimétrica das variáveis foi a exclusão de

outliers, e caso a assimetria ainda persistisse, transformação logarítmica foi também aplicada a fim de suavizar a distribuição assimétrica.

Em relação à exclusão dos *outliers*, foi adotado o critério estatístico que se baseou na decisão de excluir todos os valores superiores, e quando cabível também inferiores, a 3 desvios-padrão do valor médio (MILLER, 1991). Vale ressaltar que foi excluído apenas o valor considerado *outlier*, e não toda a informação do participante que apresentasse *outliers*. Assim, o valor excluído se tornava automaticamente um dado faltante (NA), que mais tarde foi imputado pelo estimador robusto adotado nas análises, discutido mais adiante. Entretanto, é válido salientar que considerando que tanto a média quanto o desvio-padrão são baseados em uma distribuição normal e que são sensíveis a valores atípicos, o uso de tais estimativas parecia ser fundamentalmente problemático, apesar de amplamente utilizado como critério para lidar com valores extremos. Assim, foi testada a exclusão de *outliers* com base em uma alternativa mais robusta de medida de dispersão – o desvio absoluto em torno da mediana. A mediana é uma medida de tendência central que não sofre influência de *outliers*, por isso o uso do desvio absoluto mediano tem sido recomendado para lidar com a detecção de *outliers* (LEYS et al., 2013). Foram comparadas as análises realizadas utilizando as variáveis originais e as truncadas (com *outliers* excluídos).

Considerando que as variáveis contínuas observadas apresentavam escalas de mensuração muito distintas (por exemplo, a pressão arterial foi mensurada em milímetros de mercúrio, enquanto a glicemia de jejum em miligramas por decilitro, já os leucócitos em unidades por litro) foi necessário prover uma nova escala de mensuração para todas as variáveis por meio da aplicação de constantes, de tal forma que a ampla variância ficasse contida dentro de um intervalo recomendado de 1 a 10 (“Mplus Discussion >> Large variances”, [s.d.]). Para acomodar as variâncias dentro desse espectro, cada variável foi avaliada individualmente e então aplicado multiplicação ou divisão por determinada constante.

5.1.3.2 Procedimentos de análise fatorial

Foi realizada análise fatorial confirmatória a fim de avaliar a estrutura fatorial da carga alostática na população da linha de base do ELSA-Brasil. A figura 10 mostra o diagrama do modelo de mensuração testado na análise de dados em que os seis grupos biológicos que compõem a carga alostática expressam a latência de um conjunto de dezenove medidas

biológicas observadas (modelo de primeira ordem) e os respectivos grupos expressam uma latência comum de ordem superior denominada carga alostática (modelo de segunda ordem).

Convencionalmente, os fatores ou variáveis latentes são representadas por um círculo, já as variáveis diretamente medidas ou observadas são representadas por quadrados. As setas unidirecionais indicam a direção do efeito de uma variável sobre a outra. O modelo postula que um construto de ordem superior é expresso por seis fatores biológicos subjacentes que determinam as estimativas dos parâmetros ou as cargas fatoriais das medidas biológicas sendo avaliadas, bem como os erros associados a essas medidas. Acredita-se que os seis fatores estejam correlacionados, pois teoricamente apresentam um construto denominado carga alostática. Assim, o modelo reflete a hipótese de que mudanças nas variáveis latentes resultam em mudanças nas variáveis diretamente mensuradas.

O primeiro passo para avaliação da estrutura dimensional da carga alostática foi testar o modelo de primeira ordem, ou seja, aquele em que os seis fatores latentes estão correlacionados entre si. Uma vez que o modelo de primeira ordem apresentasse convergência e correlação fatorial suficientemente forte para expressar a latência de um fator comum, o modelo de segunda ordem seria então testado.

Os modelos foram estimados utilizando-se dois bancos de dados a fim de comparar as estimativas das variáveis originais (banco “AllostLoadC”) com aquelas que foram truncadas (banco “AllostLoadT”) a fim de lidar com o problema da não normalidade da distribuição dos dados (APÊNDICE C).



Figura 10 - Modelo de segunda ordem para mensuração da carga alostática.

calost: carga alostática; *snp*: sistema nervoso parassimpático; *antrop*: antropométrico; *lipid*: lipídico; *glicem*: glicêmico; *cardio*: cardiovascular; *inflam*: inflamatório; *cArmsd*: variabilidade da frequência cardíaca (RMSSD); *cArrdv*: variabilidade da frequência cardíaca (RRDV); *cAhfhrv*: alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca; *cAlfhrv*: baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca; *cAimc1*: índice de massa corporal; *cArcq*: razão cintura-quadril; *cAcint*: circunferência da cintura; *cAcol*: colesterol total; *cAhd1*: HDL; *cAld1*: LDL; *cAtrig*: triglicérido; *cAglie*: glicemia de jejum; *cAHbA1c*: HbA1c; *cAinsul*: insulina; *cApsis*: pressão arterial sistólica; *cApdia*: pressão arterial diastólica; *cAfcM*: frequência cardíaca média; *cApcr*: proteína C-reativa; *cAleuco*: leucócitos.

Para realização da AFC, foi adotado o estimador de máxima verossimilhança MLR (*Maximum Likelihood Robust*) por se tratar de um método de estimação de parâmetros que é robusto para dados contínuos não normais. Apesar da não normalidade multivariada, as estimativas dos parâmetros tendem a não serem enviesadas, porém os erros-padrões podem ser enviesados e a estatística qui-quadrado tende ao erro do tipo I (rejeição da hipótese nula quando a mesma é verdadeira). Assim, o estimador MLR corrige os erros-padrões e a estatística qui-quadrado quando os dados não são normalmente distribuídos (BROWN, 2006, p. 65). Ainda, o estimador MLR utiliza o *Full Information Maximum Likelihood* (FIML) para lidar com dados faltantes, ou seja, realiza a imputação dos dados faltantes com base na informação dos dados presentes. O FIML é considerado um método mais eficiente e menos enviesado do que abordagens tradicionais de imputação, como por exemplo, aquelas com base nas médias (LITTLE; RUBIN, 2002). Nenhum participante foi excluído das análises visto que todos eles apresentavam dados de pelo menos uma das medidas biológicas avaliadas.

A reespecificação do modelo inicialmente testado (composto por seis fatores e 19 itens) foi realizada com base em uma abordagem empírica de tentativa e erro (HAIR et al., 2009) utilizando índices de diagnóstico do modelo, análise das cargas padronizadas, das correlações fatoriais, bem como investigando-se as mensagens de alerta sobre problemas de especificação do modelo. Todas as etapas de reespecificação consideraram os aspectos teóricos subjacentes à carga alostática. Dessa forma, itens com cargas fatoriais padronizadas acima de 1,0 ou abaixo de 0,30 foram excluídos do modelo. Fatores com correlação superior a 0,85 foram agrupados em um único fator. Índices de Modificação do modelo foram analisados para sugerir possíveis reespecificações.

A reespecificação dos modelos foi realizada com base nas seguintes avaliações diagnósticas (HAIR et al., 2009):

1. Índices de ajuste absolutos e comparativos ($RMSEA \leq 0,06$, CFI e $TLI \geq 0,95$).
2. *Cargas fatoriais padronizadas* de pelo menos 0,30 e estatisticamente significativas (BROWN, 2006; KIM; MUELLER, 1978). Cargas baixas sugerem que o item é candidato para ser eliminado do modelo (HAIR et al., 2009). Cargas padronizadas acima de 1,0 ou abaixo de -1,0 estão fora do intervalo possível e indicam um problema com os dados. Quando isso ocorre é comum que o problema esteja relacionado à identificação do modelo ou aos dados (indicadores altamente correlacionados ou violação dos pressupostos estatísticos do modelo).

3. A *variância residual* se refere à proporção da variância do item que não é explicada pelo modelo latente, mas pelo erro. Assim, quanto menor a variância residual, melhor o item explica a latência do modelo. É obtido pelo seguinte cálculo:

$$\varepsilon_i = 1 - \lambda^2$$

4. A *comunalidade*, avaliada pelo R^2 , diz respeito a proporção da variância do item que é explicada pelo modelo latente. Em outras palavras, é a quantidade total de variância que uma variável compartilha com todas as outras variáveis incluídas no modelo latente. Deve-se avaliar se cada item individualmente apresenta níveis aceitáveis de explicação. Por exemplo, pode-se estabelecer, a critério do pesquisador, que todos os itens com R^2 menor que 0,5 não apresentaria explicação suficiente para permanecer no modelo. O R^2 é igual ao quadrado da carga padronizada (λ^2).
5. *Índices de Modificação (IM)* do modelo que calculam as relações possíveis que não foram livremente estimadas no modelo. Indicam o quanto o valor do χ^2 do modelo geral seria reduzido caso aquele parâmetro fosse livremente estimado. Um IM acima de 4 sugere que modelo poderia ser melhorado significativamente pela liberação do parâmetro correspondente. Entretanto é recomendado que modificações sejam realizadas no modelo com base na teoria subjacente ao construto e não apenas orientadas pelos IM. Assim, recomenda-se que outras estratégias diagnósticas sejam adicionalmente consultadas, como a análise dos resíduos, por exemplo, para então tomar uma decisão adequada e teoricamente justificável.

Uma vez que o modelo tenha sido corretamente especificado, a qualidade de ajuste dos modelos foi avaliada por meio de índices de ajuste absoluto (RMSEA < 0,06) e comparativos (CFI > 0,95 e TLI > 0,90), previamente descritos. Apenas para o modelo final estimado foram obtidas medidas de validade fatorial convergente (variância média extraída e a confiabilidade composta). A validade fatorial discriminante foi avaliada com base na correlação fatorial.

As análises descritivas e a preparação das variáveis para análise fatorial foram realizadas utilizando o programa R versão 3.3.1 no ambiente RStudio versão 1.0.136. Procedeu-se com a análise fatorial confirmatória no programa Mplus versão 7.

6.1 RESULTADOS

De um total de 15.105 participantes 54,4% são mulheres com idade média de 52,1 anos. A maior parte da população é branca (51,6%) e se concentra na faixa-etária de 45 a 54 anos (39,3%). Em relação ao nível educacional, 52,6% apresenta nível superior ou pós-graduação. Em relação aos quartis de renda, 27,6% da população concentra-se no primeiro quartil, com renda familiar per capita de até R\$ 726,00. A maior parte é ativa funcionalmente (80,1%) e casada (66,1%) (Tabela 1).

A análise da distribuição das medidas biológicas (APÊNDICE A) mostrou que a exclusão dos *outliers* pareceu resolver o problema da assimetria para quase a totalidade das variáveis, exceto para a variável triglicérido, que além de truncada também recebeu transformação logarítmica para suavização da assimetria. Nenhum tratamento para assimetria foi necessário para as variáveis baixa e alta variabilidade da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica e a frequência cardíaca média, já que as mesmas apresentaram distribuição aproximadamente normal. As medidas de tendência central das variáveis biológicas antes e após a exclusão dos *outliers* está detalhada na Tabela 2. Apesar da média e do desvio-padrão serem medidas sensíveis a valores atípicos, a exclusão dos outliers utilizando o critério do desvio padrão em torno da média foi uma estratégia mais conservadora em relação ao critério do desvio absoluto em torno da mediana, razão pelo qual optou-se pela primeira.

Para acomodar as variâncias dentro do espectro de 1 a 10, foram aplicadas constantes que variaram de 2 a 50 a depender do espectro da variância e foi realizada tanto para as variáveis originais, ou seja, sem sofrer nenhum tipo de truncamento (Tabela 3), como para as variáveis truncadas (Tabela 4), ou seja, sem *outliers*. As Tabelas 3 e 4 mostram os valores das variâncias para cada variável antes e após a aplicação das constantes.

Tabela 1 - Características da população da linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil (n= 15.105).

Características	Valor absoluto	Valor relativo (%)
<i>Sexo</i>		
Masculino	6887	45,6
Feminino	8218	54,4
<i>Idade (média ± dp)</i>	52,1 ± 9,1	
<i>Faixa-etária</i>		
34 a 44 anos	3340	22,1
45 a 54 anos	5939	39,3
55 a 64 anos	4234	28,0
65 a 75 anos	1592	10,5
<i>Raça/Cor</i>		
Branco	7791	51,6
Pretos	2397	15,9
Pardos	4202	27,8
Amarelos	374	2,5
Indígenas	157	1,0
<i>Nível educacional</i>		
Fundamental	1922	12,7
Médio	5233	34,6
Superior	7950	52,6
<i>Renda per capita</i>		
1º quartil (27,6 – 726,0)	4154	27,6
2º quartil (726,1 – 1348,5)	3405	22,6
3º quartil (1348,6 – 2282,1)	3856	25,6
4º quartil (2282,2 – 7884,5)	3620	24,1
<i>Situação funcional</i>		
Ativo	12096	80,1
Aposentado	3009	19,9
<i>Situação conjugal</i>		
Casado	9984	66,1
Divorciado	2451	16,2
Solteiro	1545	10,2
Viúvo	629	4,2
Outros	495	3,3

Tabela 2 – Distribuição dos parâmetros da carga alostática. Variáveis originais^a e sem outliers^b. Linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil (n=15.105). (Continua)

Variável	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	NA	+3dp	-3dp	n outliers	NA total
<i>Parâmetros neurofisiológicos</i>										
Variabilidade da frequência cardíaca (RMSSD) ^a	28,92	25,3	16,88	0,0	1844,3	974	79,56 (219)	-21,72 (0)	219	1193
Variabilidade da frequência cardíaca (RMSSD) ^b	27,80	24,98	-	0,00	79,54	-	-	-	-	-
Variabilidade da frequência cardíaca (RRDV) ^a	40,81	37,78	17,01	0,0	160,40	974	91,84 (150)	-10,22 (0)	150	1124
Variabilidade da frequência cardíaca (RRDV) ^b	40,13	37,58	-	0,00	91,82	-	-	-	-	-
Baixa frequência da VFC ^a	48,13	47,90	20,43	0,00	97,09	974	109,42 (0)	-13,16 (0)	0	974
Baixa frequência da VFC ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alta frequência da VFC ^a	45,47	45,06	19,23	0,00	97,84	974	103,16 (0)	-12,22 (0)	0	974
Alta frequência da VFC ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Parâmetros antropométricos</i>										
Índice de massa corporal ^a	27,02	26,39	4,74	14,43	58,29	6	41,24 (155)	12,8 (0)	155	161
Índice de massa corporal ^b	26,84	26,32	4,40	14,43	41,23	-	-	-	-	-
Razão cintura quadril ^a	0,89	0,89	0,09	0,40	1,27	8	1,17 (12)	0,63 (12)	24	32
Razão cintura quadril ^b	0,89	0,89	0,09	0,64	1,16	-	-	-	-	-
Circunferência da cintura ^a	91,21	90,42	12,76	56,4	200,0	3	129,49 (72)	52,93 (0)	72	75
Circunferência da cintura ^b	90,99	90,40	12,36	56,40	129,40	-	-	-	-	-
<i>Parâmetros lipídicos</i>										
Colesterol total ^a	214,7	212,0	42,66	80,0	800,0	5	342,68 (104)	86,72 (2)	106	111
Colesterol total ^b	213,5	211,0	39,61	90,0	342,0	-	-	-	-	-
Triglicerídeos ^a	139,2	115,0	106,61	26,0	3.317,0	9	459,03 (185)	-180,63 (0)	185	194
Triglicerídeos ^b	131,8	114,0	70,32	26,0	459,0	-	-	-	-	-
HDL ^a	56,7	54,0	14,47	18,0	162,0	7	100,41 (160)	12,99	160	167
HDL ^b	56,11	54,00	13,46	18,0	100,00	-	-	-	-	-

Tabela 2 – Distribuição dos parâmetros da carga alostática. Variáveis originais^a e sem outliers^b. Linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil (n=15.105). (Conclusão)

Variável	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	NA	+3dp	-3dp	n outliers	NA total
<i>Parâmetros lipídicos</i>										
LDL ^a	131,0	129,0	35,12	32,0	515,0	9	236,36 (88)	25,64 (0)	88	97
LDL ^b	130,2	128,0	33,36	32,0	236,0	-	-	-	-	-
<i>Parâmetros glicêmicos</i>										
Glicemia de jejum ^a	106,8	100,3	29,43	49,76	477,0	7	150* (685)	70*(10)	695	702
Glicemia de jejum ^b	103,0	100,3	15,14	49,76	193,5	-	-	-	-	-
Insulina ^a	12,13	9,95	9,74	1,21	220,2	14	41,35 (133)	-17,09 (0)	133	147
Insulina ^b	11,55	9,95	6,42	1,22	41,26	-	-	-	-	-
Hemoglobina glicada ^a	5,47	5,3	0,98	1,2	15,0	20	8,41 (331)	2,53 (3)	334	354
Hemoglobina glicada ^b	5,37	5,3	0,69	2,6	8,40	-	-	-	-	-
<i>Parâmetros cardiovasculares</i>										
Pressão arterial sistólica ^a	121,3	119	17,33	66,5	231,0	0	173,29 (158)	69,31 (1)	159	159
Pressão arterial sistólica ^b	120,6	119	15,99	72,0	173,0	-	-	-	-	-
Pressão arterial diastólica ^a	76,25	75,50	10,76	37,50	158,0	0	108,53 (89)	43,97 (3)	92	92
Pressão arterial diastólica ^b	76,02	75,50	10,33	44,50	108,50	-	-	-	-	-
Frequência cardíaca média ^a	70,15	69,50	10,34	35,0	130,0	345	106,91 (83)	39,13 (4)	87	432
Frequência cardíaca média ^b	69,95	69,50	9,97	40,0	101,0	-	-	-	-	-
<i>Parâmetros inflamatórios</i>										
Leucócitos ^a	6,40	6,2	1,8	1,06	46,0	53	11,806 (151)	1,006 (0)	151	204
Leucócitos ^b	6,33	6,18	1,62	1,06	11,80	-	-	-	-	-
Proteína C-Reativa ^a	2,85	1,46	4,53	0,09	114,0	117	16,44 (244)	-10,73 (0)	244	361
Proteína C-Reativa ^b	2,45	1,43	2,65	0,09	16,40	-	-	-	-	-

NA: *not applicable*. Valores faltantes.

dp: desvio-padrão

Tabela 3 - Aplicação de constantes nas variáveis *originais* de tal maneira que a amplitude das variâncias ficasse contida entre 1 e 10. Banco “AllostLoadC”.

Medida biológica	Variável original	Variância	Constante aplicada	Variável com constante aplicada	Variância
VFC (RMSSD)	Armssd	284,91	/10	cArmssd	2,85
VFC (RRDV)	Arrdv	289,25	/10	cArrdv	2,89
Alta frequência da VFC	Ahfhrv	369,63	/10	cAhfhrv	3,7
Baixa frequência da VFC	Alfhrv	417,3	/10	cAlfhrv	4,17
Índice de Massa Corporal	Aimc1	22,47	/2	cAimc1	5,62
Razão cintura-quadril	Arcq	0,01	*20	cArcq	3,08
Circunferência da cintura	Acint	162,76	/5	cAcint	6,51
Colesterol total	Acol	1820,02	/20	cAcol	4,55
HDL	Ahdl	212,32	/10	cAhdl	2,12
LDL	Aldl	1233,48	/20	cAldl	3,08
Triglicerídeo	Atrig	11366,25	/50	cAtrig	4,55
Glicemia de jejum	Aglic	866,04	/15	cAglic	3,85
HbA1c	AHbA1c	0,97	*2	cAHbA1c	3,87
Insulina	Ainsul	94,82	/5	cAinsul	3,79
Pressão sistólica	Apsis	300,3	/10	cApsis	3
Pressão diastólica	Apdia	115,78	/5	cApdia	4,63
Frequência cardíaca média	Afcm	106,91	/5	cAfcm	4,28
Leucócitos	Aleuco	3,23	/1	cAleuco	3,23
Proteína C-Reativa	Apcr	20,54	/2	cApcr	5,14

Tabela 4 - Aplicação de constantes nas variáveis *truncadas* de tal maneira que a amplitude das variâncias ficasse contida entre 1 e 10. Banco “AllostLoadT”. (Continua)

Medida biológica	Variável truncada	Variância	Constante aplicada	Variável com constante aplicada	Variância
VFC (RMSSD)	tArmssd	202,34	/10	eArmssd	2,02
VFC (RRDV)	tArrdv	246,3	/10	eArrdv	2,46
Alta frequência da VFC	tAhfhrv	369,63	/10	eAhfhrv	3,70
Baixa frequência da VFC	tAlfhrv	417,3	/10	eAlfhrv	4,17
Índice de Massa Corporal	tAimc1	19,37	/2	eAimc1	4,84
Razão cintura-quadril	tArcq	0,01	*20	eArcq	3,00
Circunferência da cintura	tAcint	52,81	/5	eAcint	6,11
Colesterol total	tAcol	1571,23	/20	eAcol	3,93
HDL	tAhdl	181,27	/10	eAhdl	1,81
LDL	tAldl	1113,2	/20	eAldl	2,78

Tabela 4 - Aplicação de constantes nas variáveis *truncadas* de tal maneira que a amplitude das variâncias ficasse comportada entre 1 e 10. Banco “AllostLoadT”. (Conclusão)

Medida biológica	Variável truncada	Variância	Constante aplicada	Variável com constante aplicada	Variância
Triglicerídeo	tAtrig	4945,39	/40	eAtrig	3,09
Glicemia de jejum	tAglic	229,32	/10	eAglic	2,29
HbA1c	tAHbA1c	0,47	*3	eAHbA1c	4,27
Insulina	tAinsul	41,26	/3	eAinsul	4,58
Pressão sistólica	tApsis	300,3	/10	eApsis	3,00
Pressão diastólica	tApdia	115,78	/5	eApdia	4,63
Frequência cardíaca média	tAfcem	106,91	/5	eAfcem	4,28
Leucócitos	tAleuco	2,63	*1	eAleuco	2,63
Proteína C-Reativa	tApcr	7,01	*1	eApcr	7,01

Apesar das variáveis truncadas apresentarem distribuição mais próxima da normal, de maneira geral, as análises com estas variáveis apresentaram mais problemas (frequentes mensagens de alerta no output) em relação às análises com as variáveis originais, indicando que o modelo especificado apresentava problemas. Além disso, mesmo após reespecificações dos modelos estimados, considerando as mensagens de alerta, os índices de qualidade de ajuste do modelo com as variáveis truncadas não chegaram a patamares satisfatórios. Por outro lado, as análises realizadas com as variáveis originais já após a primeira reespecificação passaram a convergir sem as mensagens de alerta indicativas de problema de especificação, mas apresentaram itens com cargas padronizadas acima de 1 e também cargas abaixo de 0,3. O output das análises comparando ambos os bancos utilizados podem ser vistos no Apêndice B. A descrição das análises a seguir se refere àquelas realizadas com as variáveis originais, que de maneira geral se ajustou melhor aos dados.

Baseado na adequação dos índices de ajustes do modelo e na inspeção das cargas fatoriais padronizadas de acordo com os critérios de exclusão estabelecidos, procedeu-se com o processo de reespecificação dos modelos (Figuras 11 e 12). Foram excluídos aos pares aqueles itens com carga superior a 1 e inferior a 0,30 para então serem testados novos modelos. A sequência principal mostra a quantidade de fatores e itens em cada modelo testado e as caixas laterais mostram os itens que foram excluídos do modelo (Figura 11).

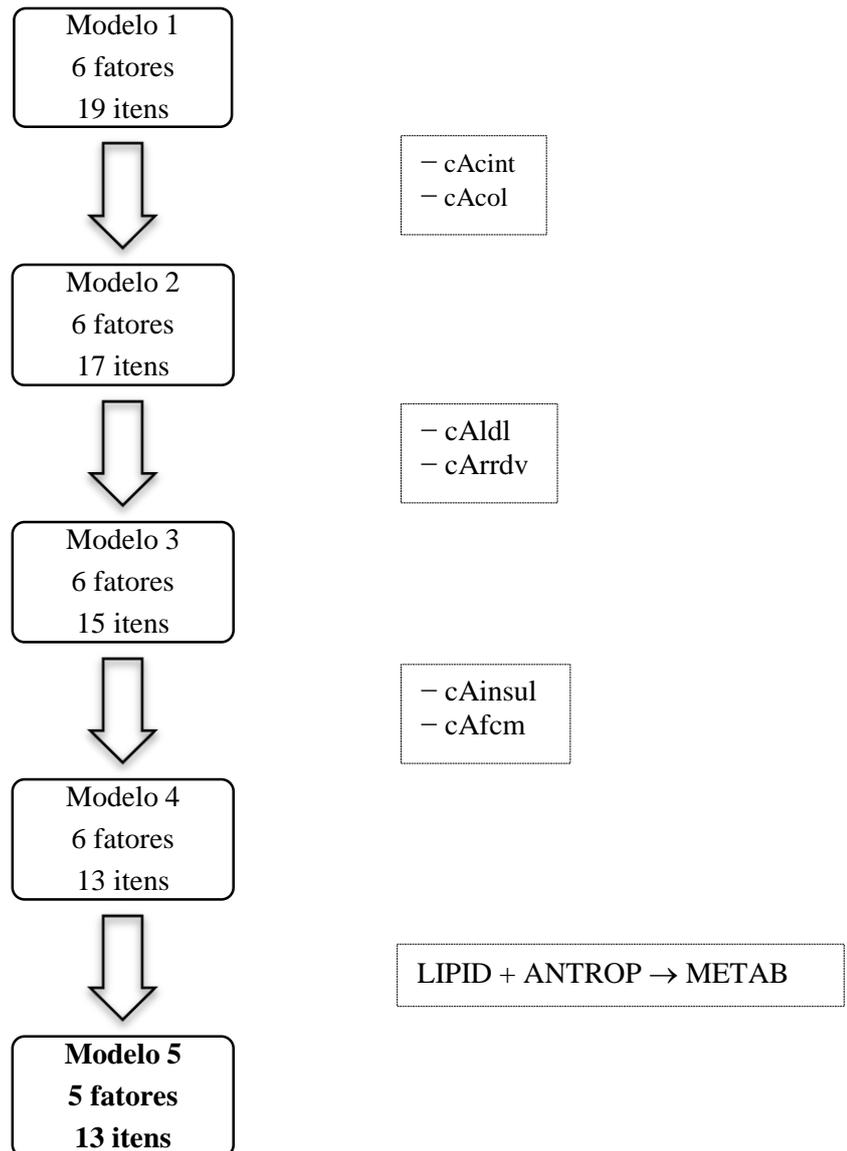


Figura 11 - Fluxograma do processo de reespecificação do modelo de mensuração da carga alostática de acordo com itens excluídos (linha de base, 2008-2010; n=15.105).

LIPID: lipídico; ANTROP: antropométrico; METAB: metabólico; cAcint: circunferência da cintura; cAcol: colesterol total; cAldl: LDL; cArrdv: variabilidade da frequência cardíaca (RRDV); cAinsul: insulina; cAfcem: frequência cardíaca média.

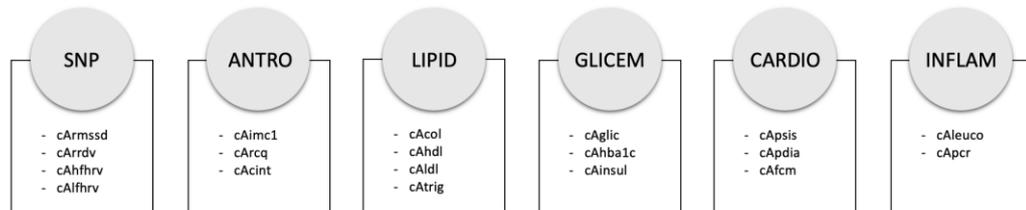
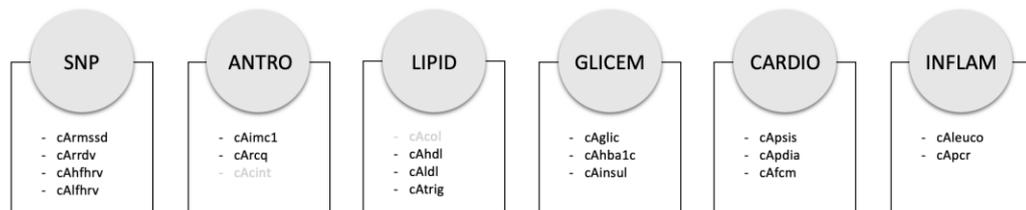
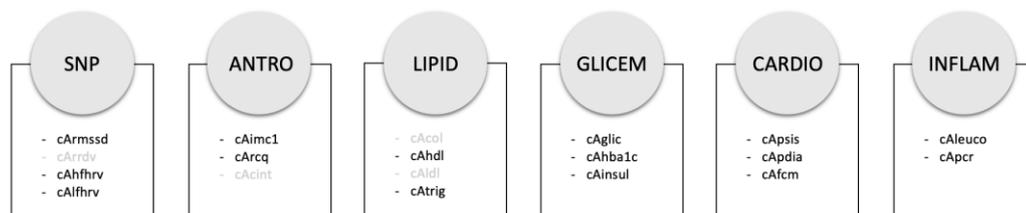
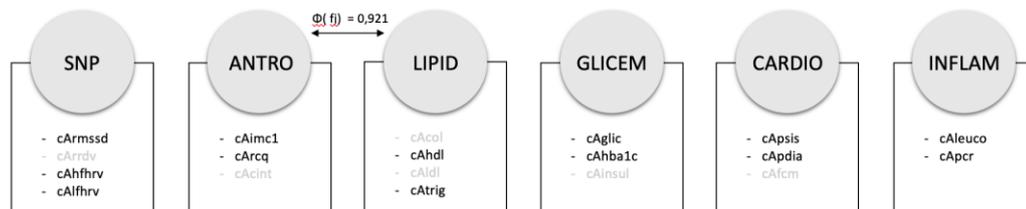
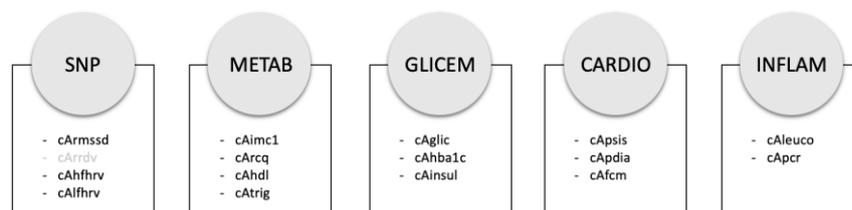
Modelo 1 – 6 fatores, 19 itens**Modelo 2 – 6 fatores, 17 itens****Modelo 3 – 6 fatores, 15 itens****Modelo 4 – 6 fatores, 13 itens****Modelo 5 – 5 fatores, 13 itens**

Figura 12 - Modelos reespecificados, segundo fatores e respectivos itens (linha de base, 2008-2010; n=15.105).

SNP: sistema nervoso parassimpático; ANTROP: antropométrico; LIPID: lipídico; GLICEM: glicêmico; CARDIO: cardiovascular; INFLAM: inflamatório; METAB: metabólico; cArmssd: variabilidade da frequência cardíaca (RMSSD); cArrdv: variabilidade da frequência cardíaca (RRDV); cAhfhrv: alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca; cAlfhrv: baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca; cAimc1: índice de massa corporal; cArcq: razão cintura-quadril; cAcint: circunferência da cintura; cAcol: colesterol total; cAhdl: HDL; cAldl: LDL; cAtrig: triglicerídeo; cAglic: glicemia de jejum; cAHbA1c: HbA1c; cAinsul: insulina;

cApsis: pressão arterial sistólica; cApdia: pressão arterial diastólica; cAfcem: frequência cardíaca média; cAper: proteína C-reativa; cAleuco: leucócitos.

Foram especificados cinco diferentes modelos latentes de primeira ordem. A Tabela 5 mostra as cargas padronizadas, a variância residual e os índices de qualidade de ajuste de cada um dos modelos. Todas as cargas padronizadas foram estatisticamente significativas. Considerando o agrupamento dos itens baseado na defesa teórica das dimensões/grupos biológicos testamos, por meio de AFC, o primeiro modelo de primeira ordem hipotetizado (Modelo 1) com seis fatores referentes a seis grupos biológicos componentes da carga alostática e dezenove itens, representando os biomarcadores de seus respectivos grupos biológicos, conforme detalhado na Figura 12. Diversos itens apresentaram cargas fatoriais baixas e acima de 1,0, bem como variância residual elevadas. Dentre esses, optou-se por excluir primeiramente os itens “cAcol” e “cAcint” (circunferência da cintura e colesterol, respectivamente) por terem apresentado problemas associados a especificação desses parâmetros (ver Apêndice B). Após reespecificação do Modelo 1, as cargas padronizadas dos itens do Modelo 2 apresentaram novas configurações quanto a sua magnitude, especialmente nos fatores “antropométrico” e “lipídico”, mas ainda apresentaram itens com cargas baixas. Foram excluídos os dois itens com cargas mais baixas: a variabilidade da frequência cardíaca (RRDV) (cArrdv, $\lambda_{i2} = 0,051$) e o LDL (cAldl, $\lambda_{i2} = -0,047$) e reespecificado um terceiro modelo. Após a exclusão daqueles dois itens, é possível observar que a magnitude das cargas praticamente não sofreu alterações e apenas dois itens ainda apresentavam cargas fatoriais padronizadas abaixo de 0,30: insulina (cAinsul, $\lambda_{i2} = 0,217$) e frequência cardíaca média (cAfcem, $\lambda_{i2} = 0,195$). Dessa forma, reespecificou-se o quarto modelo excluindo-se esses dois itens, que passou a apresentar itens com cargas acima de 0,3 além de índices de qualidade de ajuste satisfatórios pela primeira vez. Entretanto, os fatores “lipídico” e “antropométrico” apresentaram elevada correlação entre eles ($\Phi = -0,858$) indicando uma possível violação da validade fatorial discriminante. Diante disso, reespecificou-se o Modelo 5 agrupando esses dois fatores em apenas um, denominado “metabólico” (Figura 13). Dessa forma, chegou-se a um modelo final com 5 fatores e 13 itens (RMSEA=0,056; CFI=0,926; TLI=0,895).

Tabela 5 - Cargas padronizadas e variância residual dos itens e índices de qualidade de ajuste segundo modelo testado (linha de base, 2008-2010; n=15.105).

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4		Modelo 5		R^2
	λ_{i1}	ε_{i1}	λ_{i2}	ε_{i2}	λ_{i3}	ε_{i3}	λ_{i4}	ε_{i4}	λ_{i5}	ε_{i5}	
VFC (RMSSD)	0,327	0,893	0,325	0,894	0,327	0,893	0,326	0,894	0,325	0,894	0,106
VFC (RRDV)	0,049 ^a	0,998	0,051 ^a	0,997	—	—	—	—	—	—	—
VFC (HF)	0,979	0,042	0,985	0,030	0,977	0,045	0,979	0,041	0,982	0,036	0,964
VFC (LF)	-0,928	0,140	-0,922	0,150	-0,929	0,137	-0,927	0,140	-0,925	0,144	0,856
IMC	0,739	0,453	0,535	0,714	0,535	0,714	0,512	0,738	0,516	0,734	0,266
Razão cintura- quadril	0,669	0,553	0,800	0,360	0,801	0,358	0,836	0,301	0,825	0,319	0,681
Circunferência da cintura	1,169 ^b	-0,366	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Colesterol	3,016 ^b	-8,097	—	—	—	—	—	—	—	—	—
HDL	0,119 ^a	0,986	0,531	0,718	0,540	0,708	0,548	0,700	-0,471	0,778	0,222
LDL	0,280 ^a	0,922	-0,047 ^a	0,998	—	—	—	—	—	—	—
Triglicerídeos	0,139 ^a	0,981	-0,476	0,774	-0,475	0,775	-0,469	0,780	0,426	0,819	0,181
Glicemia de jejum	0,909	0,174	0,925	0,143	0,925	0,144	0,978	0,044	0,976	0,048	0,952
HbA1c	0,809	0,345	0,793	0,371	0,793	0,371	0,753	0,433	0,754	0,431	0,569
Insulina	0,209 ^a	0,956	0,217 ^a	0,953	0,217 ^a	0,953	—	—	—	—	—
Pressão arterial sistólica	0,572	0,673	0,825	0,320	0,826	0,317	0,928	0,139	0,911	0,169	0,831
Pressão arterial diastólica	1,393 ^a	-0,941	0,966	0,068	0,964	0,071	0,858	0,263	0,874	0,237	0,763
Frequência cardíaca média	0,178 ^a	0,968	0,195 ^a	0,962	0,193 ^a	0,963	—	—	—	—	—
Leucócitos	0,454	0,794	0,544	0,704	0,544	0,704	0,566	0,679	0,549	0,698	0,302
PCR	0,518	0,731	0,432	0,814	0,431	0,814	0,415	0,828	0,428	0,817	0,183
<i>RMSEA</i>	0,104		0,107		0,077		0,057		0,056		
<i>CFI</i>	0,426		0,645		0,826		0,931		0,926		
<i>TLI</i>	0,284		0,536		0,756		0,893		0,895		

RMSEA: root mean square error of approximation; CFI: comparative fit index; TLI: Tucker-Lewis index. λ_i : carga fatorial padronizada; ε_i : variância explicada pelo erro; R^2 : variância explicada pelo modelo fatorial.

^a $\lambda_i < 0,3$

^b $\lambda_i > 1,0$

Legenda de cores dos fatores:

 SNP (Sistema Nervoso Parassimpático)
 ANTROP (Antropométrico)
 LIPID (Lipídico)
 — GLICEM (Glicêmico)

 CARDIO (Cardiovascular)
 INFLAM (Inflamatório)
 METAB (Metabólico)
 — Item excluído

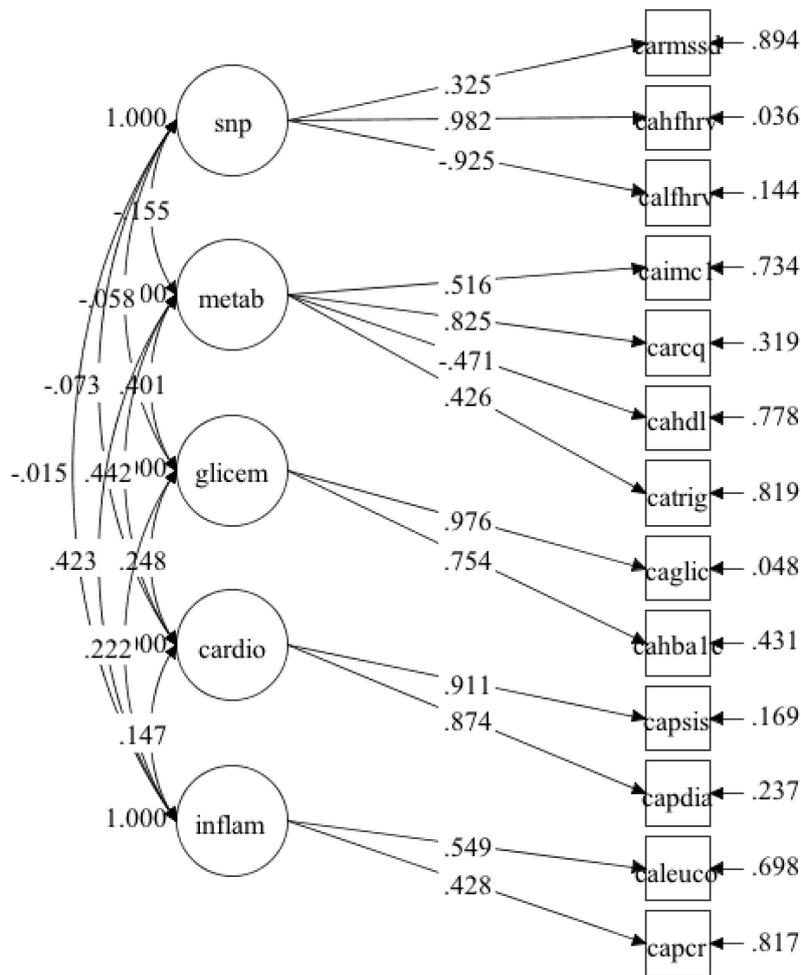


Figura 13 - Modelo de mensuração multifatorial da carga alostática (linha de base, 2008-2010; n=15.105).

snp: sistema nervoso parassimpático; metab: metabólico; glicem: glicêmico; cardio: cardiovascular; inflam: inflamatório; cArmssd: variabilidade da frequência cardíaca (RMSSD); cAhfhrv: alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca; cAlfhrv: baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca; cAimc1: índice de massa corporal; cArcq: razão cintura-quadril; cAhd1: HDL; cAtrig: triglicérido; cAglie: glicemia de jejum; cAHbA1c: HbA1c; cApsis: pressão arterial sistólica; cApdia: pressão arterial diastólica; cApr: proteína C-reativa; cAleuco: leucócitos.

Além disso, as correlações fatoriais do modelo final apontam para uma correlação muito fraca entre o fator “SNP” (representando o sistema nervoso parassimpático) e todos os demais fatores latentes, além de uma correlação fraca entre os fatores “CARDIO”, “GLICEM” e “INFLAM” (representando os fatores cardiovascular, glicêmico e inflamatório, respectivamente) e uma correlação moderada entre o fator “METAB” (metabólico) e os demais fatores, exceto o “SNP” (Tabela 6).

Em relação à validade fatorial convergente do modelo final, apenas três dos cinco fatores (SNP, GLICEM e CARDIO) apresentaram variância média extraída superior a 0,5 ($\rho_{vme} = 0,64$; 0,76; 0,80; respectivamente), indicando que para esses fatores, a maior parte da proporção da

variância dos itens foi explicado pela estrutura latente. Por outro lado, ao examinar a confiabilidade de cada construto, nota-se que apenas os construtos GLICEM e CARDIO apresentaram consistência interna satisfatória ($\rho_{cc} > 0,7$), ou seja, foram compostos por itens que representaram consistentemente os construtos sendo mensurados (Tabela 6). É importante ressaltar o fato de que ambos os construtos apresentam apenas dois itens cada, o que limita o uso dessas dimensões como fatores latentes.

Por fim, de maneira geral, a baixa correlação fatorial entre os cinco fatores do modelo 5 (Tabela 6) impossibilitou a convergência do modelo de primeira ordem para expressão da latência de um modelo de ordem superior, em que os cinco fatores convergiriam para um fator único denominado carga alostática, conforme inicialmente hipotetizado neste estudo (Figura 10). Dessa forma, o modelo de correlação entre os cinco fatores não convergiu para uma latência de ordem superior hipotetizado como carga alostática.

Tabela 6 - Correlação fatorial do modelo 5, confiabilidade de construto e variância média extraída (linha de base, 2008-2010; n=15.105).

	SNP	METAB	GLICEM	CARDIO	INFLAM
SNP	1,000				
METAB	-0,155	1,000			
GLICEM	-0,058	0,401	1,000		
CARDIO	-0,073	0,442	0,248	1,000	
INFLAM	-0,015	0,423	0,222	0,147	1,000
ρ_{vme}	0,64	0,34	0,76	0,80	0,24
ρ_{cc}	0,12	0,39	0,86	0,89	0,39

ρ_{cc} : confiabilidade de construto; ρ_{vme} : variância média extraída

7.1 DISCUSSÃO

Uma série de procedimentos de avaliação da estrutura dimensional da carga alostática por meio da AFC mostrou que não houve adequação do modelo estrutural inicialmente proposto. Após diversas etapas de reespecificação dos modelos latentes, chegou-se a um modelo final de primeira ordem composto por cinco dimensões correlacionadas entre si e que expressavam a latência de 13 itens (Figura 13). Nosso modelo de segunda ordem falhou em convergir, provavelmente devido à baixa correlação entre os fatores e ao fato de que nem todos os fatores apresentaram uma proporção de variância explicada pela estrutura latente satisfatória, além de fatores com itens que não representaram consistentemente os construtos mensurados.

Apesar de o modelo final ter apresentado índices de qualidade de ajuste satisfatórios, é necessário destacar alguns aspectos relacionados à fragilidade do modelo. Primeiramente, destaca-se a o pequeno número de itens no modelo final que expressaram a latência da carga alostática. Três dos cinco fatores latentes foram expressos apenas por dois itens cada, o que é considerado inadequado pela literatura, que recomenda no mínimo três itens para expressão da latência de um construto. Dessa forma, um fator composto por apenas dois itens não expressa um mapeamento adequado do conteúdo latente (PETT; LACKEY; SULLIVAN, 2003; VELICER; FAVA, 1998), algo que limita o uso dessas dimensões como fatores latentes.

Da mesma forma, apesar de todos os itens apresentarem cargas padronizadas estatisticamente significativas, alguns itens apresentaram carga fatorial baixa e elevada variância residual, ou seja, a maior parte da variância de alguns itens foi explicado mais pelo erro do que pela estrutura latente. Portanto, alguns itens escolhidos para expressar a latência dos fatores SNP (cArmssd), METAB (cAimc1, cAhd1, cAtrig) e INFLAM (cAleuco e cApcr) possivelmente não contribuem para mensurar bem os respectivos construtos latentes, pois apresentaram variância residual maior que 0,5, ou seja, mais da metade da variância do item não é explicado pelo construto latente.

Um construto latente pobre ou com baixo valor preditivo pode ser resultado da seleção de biomarcadores que não são relevantes para mensuração do processo de desregulação fisiológica, ou então da falha em incluir medidas que de fato são relevantes nesse processo. A inclusão de medidas não relevantes poderia aumentar o erro de mensuração da medida sumária da carga alostática. A exclusão de medidas relevantes, por outro lado, poderia enfraquecer o poder preditivo da medida sumária. Deve-se levar em consideração, entretanto, que frequentemente a seleção dos biomarcadores que compõem a medida sumária da carga alostática é pragmaticamente baseada pela disponibilidade das variáveis biológicas nos

diferentes estudos que a utilizam (GALLO; FORTMANN; MATTEI, 2014; NOREEN GOLDMAN, 2007; READ; GRUNDY, 2012). Não obstante, é necessário ser capaz de julgar se as medidas sendo pragmaticamente consideradas na estimativa da carga alostática, são de fato relevantes para expressar o processo de desregulação fisiológica.

Diante disso, nos deparamos com um aspecto fundamental relacionado com o desafio da operacionalização – para recomendar quais biomarcadores devem ser considerados para mensuração ótima da carga alostática, é necessário compreender mais profundamente os processos biológicos que sustentam os seus aspectos teóricos, assim como métodos estatísticos que mais adequadamente capturem essa compressão. Dessa maneira, a compressão do que é e o que mede carga alostática:

- Perpassa pela compreensão profunda dos processos biológicos e fisiológicos envolvidos na resposta a demandas externas e que promovem a desregulação fisiológica a nível orgânico e que está diretamente envolvido na conformação de desfechos em saúde, como os cardiovasculares, metabólicos e inflamatórios.
- Demanda conhecimento de métodos mais sofisticados de mensuração (como medidas biológicas de estresse reativo e funcional) e dados provenientes de estudos longitudinais e experimentais.

Nem todos os pesquisadores estão convencidos de que as medidas biológicas adicionam maior compreensão a respeito dos mecanismos de risco e de resiliência, e se elas medem de fato, como hipotetizado, os mediadores do impacto psicossocial na saúde. Mesmo entre os pesquisadores sociais e comportamentais que empregam biomarcadores em suas pesquisas há uma consciência a respeito das lacunas existentes no modelo teórico da carga alostática e quanto à necessidade de refinamento das metodologias e estratégias analíticas utilizadas. Enquanto o modelo de carga alostática enfatiza as vias biológicas pelas quais os fatores psicossociais têm seus efeitos sobre os desfechos de saúde, é importante lembrar que o modelo biopsicossocial integrativo apresenta diversas e complexas vias causais bidirecionais hipotéticas. O progresso real na fisiologia integrativa requer o desenvolvimento de novas técnicas analíticas que permitam a exploração desses múltiplos elos causais, bem como avanços na medição no nível do ambiente físico, do contexto social, do sujeito psicológico e dos marcadores e mecanismos biológicos subjacentes à saúde e doença (NIELSEN; SEEMAN; HAHN, 2007).

Outra implicação em relação aos resultados obtidos se refere à possível escolha inapropriada do modelo de variáveis latentes para operacionalização da carga alostática. Esta provável inadequação está intrinsecamente atrelada às bases do modelo teórico conceitual da

carga alostática, que por sua vez vai de encontro a um dos principais pressupostos teóricos para aplicação do modelo de variáveis latentes.

É sabido que os mediadores envolvidos na alostase estão interligados em uma rede de regulação fisiológica que não é linear, ou seja, os mediadores apresentam propriedades reguladoras recíprocas (mecanismos de *feedback*) sobre outros mediadores. Assim, essa não linearidade significa que quando os níveis de um ou outro mediador aumenta ou diminui, mecanismos compensatórios são ativados em outros mediadores que depende do curso do tempo e do nível de mudança de cada um dos mediadores envolvidos na alostase. Esse aspecto não está de acordo com o pressuposto de independência condicional ao traço latente segundo o qual todas as variáveis são independentes dentro de cada fator latente (UEBERSAX, 1999). Isso é improvável que aconteça com os indicadores que compõem a carga alostática, pois estão relacionados dinamicamente em uma rede complexa de inter-relações. Por exemplo, o IMC, comumente usado como um indicador do sistema metabólico, parece exercer um efeito nos níveis de outros indicadores do sistema metabólico, bem como nos níveis de outros indicadores representados em outros sistemas da carga alostática, como por exemplo, a pressão arterial e inflamação (CROOK; BOOTH, 2017; MILLARD et al., 2015).

Outros fatores também podem estar relacionados com a inadequação do modelo de variáveis latentes testado. Primeiramente, as variáveis latentes foram compostas por biomarcadores, de maneira geral, muitos distintos. Outro aspecto se refere a uma possível variabilidade intrínseca ao momento em que os biomarcadores são coletados, já que alguns deles sofrem influência do ciclo circadiano. Além disso, os biomarcadores medidos podem ainda refletir diferentes períodos de tempo, por exemplo, os níveis de HbA1c reflete os últimos três meses de sua produção, enquanto a pressão arterial é mensurada pontualmente. Por último, o modelo ainda conta com variância relacionada à idade.

A comparação dos resultados do presente estudo com os de estudos internacionais é bastante limitada, primeiramente no que se refere aos itens e as dimensões avaliadas, visto que não há nenhum modelo validado de mensuração da carga alostática. Em segundo lugar, devido à escassez de estudos que avaliassem os aspectos estruturais da carga alostática utilizando o modelo de variáveis latentes. Apenas quatro estudos foram identificados na literatura internacional (BOOTH; STARR; DEARY, 2013; MCCAFFERY et al., 2012; SEEMAN et al., 2010b; WILEY et al., 2016), mas nenhum deles apresentou dados quanto aos aspectos de validade estrutural, antes restringiram-se à apresentação dos índices de qualidade de ajuste dos modelos e das cargas fatoriais e intervalos de confiança das mesmas.

Seeman e colaboradores (2010b) foram os primeiros pesquisadores a testarem um modelo de segunda ordem em que seis subfatores biológicos latentes estavam subjacentes a um fator de ordem superior, a carga alostática. Os autores compararam o ajuste do modelo de segunda ordem com o ajuste de outros dois modelos: um de seis fatores correlacionados (semelhante ao modelo de primeira ordem estado nesta tese) e outro unidimensional. Os índices de ajuste utilizados para seleção do modelo mais adequado foram o teste qui-quadrado (χ^2), o CFI e RMSEA. Além disso, avaliou-se se a invariância fatorial do modelo entre quatro grupos de diferentes sexos e etnicidade. Os autores concluíram que o modelo que mais se adequou aos dados foi o modelo de segunda ordem (χ^2 : (113) = 459,08; CFI = 0,91; RMSEA = 0,06), que capturou 84% da variância das associações entre os subfatores e apresentou pequena variância entre os diferentes grupos de sexo e etnicidade. Segundo eles, seus resultados sugerem que há de fato uma variância comum compartilhada entre os fatores biológicos avaliados e que seus modelos capturaram uma comunalidade intra e inter sistema intrínseca sobre como os sistemas regulatórios operam. Os autores ressaltaram a necessidade de replicação e extensão de suas análises.

Embora o estudo de Seeman e colaboradores tenha representado um primeiro passo no estudo da mensuração da carga alostática em relação ao seu modelo estrutural, o objetivo do estudo não foi validar um modelo de mensuração, mas comparar o ajuste dos modelos hipotetizados para auxiliar na compreensão das associações entre os diferentes sistemas regulatórios. Ainda assim, seu estudo forneceu um suporte inicial para o estudo da carga alostática como construto latente, a partir dos quais novos modelos foram testados.

Em 2012, McCaffery e colaboradores publicaram um estudo (MCCAFFERY et al., 2012) que investigou a estrutura fatorial subjacente aos componentes da carga alostática. Para tanto, eles queriam testar se 1) Existia um fator único subjacente à variação nos sistemas fisiológicos relacionados com a carga alostática; 2) Os parâmetros da carga alostática continuavam a convergir para um fator comum quando um segundo fator denominado “síndrome metabólica” fosse também adicionado ao modelo, considerando que nos modelos testados o modelo da síndrome metabólica estava aninhado ao da carga alostática.

Para testar a hipótese 1, os autores ajustaram um modelo fatorial de segunda ordem em que seis subfatores expressavam a latência de um fator de ordem superior denominado carga alostática. É interessante ressaltar que cada um dos seis subfatores (inflamatório, pressão arterial, resistência à insulina, peso, lipídios e tônus vagal) foram compostos por dois itens apenas (PCR e IL-6, pressão arterial sistólica e diastólica, insulina e glicose, IMC e circunferência da cintura, HDL e triglicérides, RMSSD e HRHRV; respectivamente), que de

maneira geral carregaram fortemente em seus respectivos fatores, exceto pelos itens glicose e interleucina 6. Além disso, os subfatores foram fortemente associados com o fator de segunda ordem, exceto pelo fator tônus vagal, que foi moderadamente associado. Segundo os autores, este modelo apresentou um bom ajuste levando em conta os índices avaliados (CFI = 0,97; RMSEA = 0,06; $\chi^2 = 145,05$, df = 42, n=645, $p < 0,001$).

Em relação a hipótese 2, os autores estimaram um modelo com dois fatores de ordem superior, a carga alostática e a síndrome metabólica. Este também apresentou índices de ajuste satisfatórios (CFI = 0,97; RMSEA = 0,06; $\chi^2 = 125,05$, df = 38, n=645, $p < 0,001$), fornecendo evidências para dois fatores distintos representando a carga alostática e a síndrome metabólica. Como os modelos testados eram aninhados, foi possível comparar o teste χ^2 de ambos para avaliar qual dos dois apresentava um melhor ajuste aos dados. Esta comparação mostrou que o modelo com dois fatores de segunda ordem foi significativamente mais consistente com os dados observados do que o modelo com apenas um fator de segunda ordem ($\Delta\chi^2 = 20,05$, $p < 0,001$), fornecendo evidências para a existência do fator carga alostática independente do fator síndrome metabólica, mas também levantando a possibilidade da existência de um outro construto subjacente à carga alostática.

Da mesma forma que no estudo de McCaffery e colaboradores, no presente estudo três dos cinco fatores foram compostos por dois itens cada (Fator glicêmico: glicemia e HbA1c; Fator cardiovascular: pressão arterial sistólica e diastólica; Fator inflamatório: leucócitos e PCR). Ainda, o fator relacionado com a atividade do tônus vagal e parassimpática apresentou correlação muito fraca com os demais fatores, assim como no estudo de McCaffery em que este também apresentou correlação mais fraca com o fator de ordem superior, a carga alostática. Diferentemente do modelo testado por eles, nosso modelo de primeira ordem não convergiu para um modelo de ordem superior, indicando que o modelo inicialmente hipotetizado não se adequou a estrutura dos dados da população investigada.

Booth e colaboradores (BOOTH; STARR; DEARY, 2013) publicaram em 2013 um estudo em que replicaram parcialmente (pois não apresentavam o mesmo conjunto de biomarcadores) o modelo de segunda ordem apresentado por Seeman e colaboradores (SEEMAN et al., 2010b) utilizando dados de uma coorte escocesa de idosos. Eles testaram um modelo de segunda ordem, por meio de AFC, em que três fatores de primeira ordem (infamação, metabolismo e pressão arterial) expressavam a latência do fator de segunda ordem, a carga alostática. A amostra foi dividida em “medicados” (n=470) e “não medicados” (n=256) a fim de testar a estabilidade do modelo entre diferentes grupos. O modelo de segunda ordem testado na amostra não medicada mostrou índices de ajuste satisfatórios (CFI = 0,95; RMSEA = 0,047;

$\chi^2 = 48,72$; $df = 31$, $p < 0,05$), entretanto, a estimativa do modelo de segunda ordem falhou (não convergiu) na amostra medicada devido à variância residual negativa para o fator metabolismo. Para este grupo, as correlações fatoriais entre os três fatores analisados apresentaram menor magnitude em relação às daquelas do grupo não medicado. Assim, os autores concluíram que a replicação parcial do modelo de Seeman e colaboradores foi bem-sucedida apenas no grupo não medicado, mas não no medicado, em que diversas idiossincrasias nas estimativas dos parâmetros foram encontradas.

Segundo Brown (BROWN, 2006, p. 288), na análise fatorial de segunda ordem, o foco está nas inter correlações entre os fatores de primeira ordem. Essencialmente, essas correlações representam a matriz de entrada para a análise fatorial de segunda ordem. A AFC de segunda ordem testa um modelo baseado na teoria para os padrões de relacionamentos entre os fatores de primeira ordem. Essas especificações afirmam que fatores de ordem superior têm efeitos diretos sobre fatores de ordem inferior; esses efeitos diretos (e as correlações entre fatores de ordem superior) são responsáveis pela covariância dos fatores de ordem inferior.

Assim como no grupo de medicamentos do estudo de Booth e colaboradores (BOOTH; STARR; DEARY, 2013), o modelo de segunda ordem falhou em convergir no presente estudo, devido à baixa correlação fatorial encontrada entre o fator SNS e os demais fatores analisados, bem como entre os fatores GLICEM, CARDIO e INFLAM. Os construtos testados, representando diferentes grupos biológicos, não compartilharam de covariação suficiente entre eles para expressar a latência de uma dimensão superior mais ampla. Os dados observados não apontaram para um fator de ordem superior que fosse responsável pela covariância entre os fatores de primeira ordem avaliados.

Em 2016, utilizando dados do estudo *Midlife* nos Estados Unidos, Wiley e colaboradores (WILEY et al., 2016) compararam o ajuste relativo de dois modelos fatoriais alternativos de carga alostática e seus sistemas fisiológicos, e também testaram a invariância entre sexo e idade. No primeiro modelo testado, os 23 biomarcadores carregariam em seus respectivos sistemas fisiológicos, e os sete sistemas (sistema nervoso simpático, sistema nervoso parassimpático, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, inflamação, cardiovascular, glicose e lipídios) carregariam em um fator de ordem superior, a carga alostática. Este modelo testava se as relações entre os biomarcadores eram explicadas por cada sistema fisiológico, e se a relação entre os sistemas fisiológicos era explicada por um fator unidimensional de segunda ordem (carga alostática). No segundo modelo, os 23 biomarcadores carregariam em seus respectivos sistemas fisiológicos e os sete sistemas fisiológicos poderiam covariar livremente entre si. Por outro lado, cada um dos biomarcadores carregariam também em um fator

unidimensional, a carga alostática. Este modelo bi-fatorial testa simultaneamente dois processos: primeiro, se existe um fator comum subjacente aos biomarcadores individuais; segundo, se também existem efeitos específicos dos sistemas fisiológicos que são únicos aos subfatores.

Apesar do modelo bi-fatorial ter apresentado índices de qualidade de ajuste (CFI = 0,967; RMSEA = 0,043; $\chi^2 = 623,6$; df = 189, $p < 0,001$) melhores do que o modelo de segunda ordem e ter apresentado invariância entre diferentes grupos de idade e sexo, em geral, as cargas fatoriais dos itens no fator carga alostática foram muito baixas e algumas não significativas (DHEA-S = -0,06; LDL = 0,01). Por outro lado, as cargas fatoriais nos sistemas fisiológicos foram um pouco mais fortes, mas algumas também não significativas no sistema inflamatório (Seletina = -0,01; sICAM-1 = 0,09). Os sete fatores representando os sistemas fisiológicos apresentaram baixíssima correlação fatorial entre si, com as correlações mais fortes sendo entre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e o sistema nervoso simpático ($r = 0,34$) e o cardiovascular ($r = 0,23$).

Apesar de vários itens terem apresentado cargas fatoriais muito baixas e algumas não significativas, estes foram ainda assim mantidos no modelo bifatorial, que surpreendentemente convergiu e apresentou índices de qualidade de ajuste satisfatórios. Ao contrário de Wiley e colaboradores, optamos por excluir aqueles itens com carga fatorial padronizada menor que 0,3 e com largas variâncias residuais, pois estes não contribuem para mensurar bem o construto latente, e apesar do nosso modelo ter apresentado índices de ajuste satisfatórios, o mesmo não convergiu para um modelo de ordem superior, possivelmente por razões discutidas anteriormente.

Ao longo do processo de avaliação da estrutura dimensional da carga alostática, foi possível constatar que o processo de elaboração e desenvolvimento de um construto depende substancialmente de dados de alta qualidade alinhados ao conhecimento teórico profundo do construto sendo investigado. Algumas variáveis latentes podem ser inicialmente hipotetizadas, mas não significa que estejam bem definidas e mesmo quando um modelo testado é considerado plausível, não significa necessariamente que ele seja o único correto. Assim, a pesquisa teórica e empírica do construto tem objetivo de aperfeiçoar sua conceitualização e prover definições mais precisas acerca do fenômeno hipotetizado.

Ao longo de aproximadamente 20 anos desde que a primeira proposta de operacionalização da carga alostática foi publicada, a literatura tem se tornado cada vez mais heterogênea em relação à composição de seus indicadores e a forma como é calculada. É evidente que mais pesquisas são necessárias para alcançar um consenso sobre qual seria um

conjunto ótimo de medidas da carga alostática e quais os sistemas fisiológicos específicos para então desenvolver e validar um conjunto de biomarcadores para cada sistema orgânico e para a carga alostática em geral. Este é um trabalho desafiador dado a grande diversidade de amostras e populações estudadas. Entretanto, o desenvolvimento de um método de operacionalização padrão e válido é fundamental para minimamente garantir que os resultados dos estudos sejam considerados válidos e reproduzíveis.

O presente estudo apresenta algumas importantes vantagens. A abordagem de análise adotada permitiu o uso das variáveis em sua forma contínua para mensuração dos parâmetros, algo que evita o embasamento em pontos de corte com base em distribuições específicas de determinada amostra ou ainda em valores clínicos de referência, dado que não há valores de referência bem definidos ou validados para alguns dos biomarcadores utilizados. Além disso, essa forma de análise permite que a magnitude das estimativas seja determinada empiricamente na análise e não se limita ao pressuposto de que todas os biomarcadores contribuem com pesos iguais nas estimativas. Ainda, a AFC permite testar se o modelo estrutural hipotetizado é consistente com os padrões de associação observado nos dados populacionais. Por fim, e mais importante, os resultados do presente estudo trazem contribuições para o estudo da operacionalização da carga alostática enquanto variável latente.

Em relação as limitações desse estudo, destaca-se a disponibilidade de poucos biomarcadores que pudessem representar mais amplamente os sistemas orgânicos que refletem a carga alostática, em especial os mediadores primários da alostase, muitos dos quais não estavam disponíveis no banco de dados, como por exemplo o cortisol e as catecolaminas.

Por fim, outro importante aspecto a ser discutido diz respeito à clareza das relações entre os indicadores e o construto subjacente. O ponto central seria a distinção entre a natureza dos indicadores – se são *causa* ou *efeito* do conceito mensurado (BOLLEN; BAULDRY, 2011; BOLLEN; LENNOX, 1991). É mais comum que se pense em indicadores de efeito (ou *indicadores reflexivos*), ou seja, o construto subjacente ou variável latente é o que determina ou afeta as medidas dos indicadores. Por exemplo, espera-se que a mudança no nível de ansiedade de um indivíduo reflita em mudanças nos indicadores válidos de ansiedade, e não o contrário. Por outro lado, os indicadores também podem ser a causa da variável latente (*indicadores formativos*), muito embora, mais comumente, os pesquisadores implicitamente assumam indicadores reflexivos (exemplos gráficos de modelos de mensuração composto por indicadores de efeito e de causa podem ser vistos no ANEXO A). Por exemplo, não é incomum que raça seja usada como indicador reflexivo da variável latente “exposição à discriminação”, entretanto, dificilmente espera-se que uma mudança na exposição à discriminação leve uma mudança na

raça; pelo contrário, a raça é um indicador que causa a exposição à discriminação (BOLLEN, 1984).

Outro exemplo comum em que indicadores de efeito são assumidos quando na verdade indicadores de causa seriam uma assunção mais correta é o caso da variável latente status socioeconômico (SES). Segundo Hauser (HAUSER, 1972) indicadores de SES como escolaridade, renda e ocupação são na verdade causas da mudança do SES e não o contrário.

Nos modelos de fatores latentes, por definição, os biomarcadores foram considerados indicadores reflexivos, isso é, eram determinados por uma variável latente de causa comum, a carga alostática. Entretanto, considerando que alguns dos pressupostos basais para emprego do modelo de variáveis latentes foram violados, este não pareceu ser adequado para explicar essas relações. É preciso ter clareza sobre a natureza das relações conceito-indicador que expliquem o fenômeno estudado de forma apropriada. Seriam os biomarcadores determinados por mudanças na latente carga alostática ou seria a carga alostática determinada pela mudança nos biomarcadores? É muito provável que se o nível de qualquer um de seus biomarcadores aumentar, a carga alostática também sofra um pequeno aumento. Por outro lado, se a carga alostática de um indivíduo aumentar, esse aumento não necessariamente seria acompanhado por um aumento em todos os seus biomarcadores.

Se esta hipótese for verdadeira, pode ser mais adequado considerar as medidas biológicas como indicadores formativos, isso é, como variáveis que definem o construto. Segundo Crook e Booth (CROOK; BOOTH, 2017), essa linha de raciocínio sobre como as medidas biológicas estão relacionadas com a carga alostática de modo formativo é consistente com o método de operacionalização do escore somativo. É igualmente consistente com a teoria da carga alostática, de que quanto mais severa, mais difundida a desregulação fisiológica estará relacionada com elevados escores de carga alostática.

Diante de todas as limitações apresentadas, a utilização do modelo de mensuração da carga alostática obtida e avaliada por este estudo se mostra não recomendável. Uma possível alternativa ao modelo de fatores latentes, seria o método amplamente utilizado para mensurar a carga alostática, o da medida sumária dos escores de risco dos biomarcadores.

PARTE II

Carga alostática como preditora da autoavaliação de saúde na população do ELSA-Brasil

5.2 MÉTODOS

5.2.1 A população do estudo

A população do segundo estudo foi composta pelos participantes que realizaram tanto as entrevistas e exames da linha de base (2008-2010) quanto da segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil. Participaram da linha de base 15.105 servidores públicos e da segunda onda, 14.014, representando uma proporção de adesão ao estudo de 93%. Foram selecionados para compor a população do presente estudo todos os participantes que haviam respondido à pergunta referente ao desfecho investigado, a autoavaliação em saúde, em ambas as ondas do estudo, totalizando 13.992 indivíduos.

5.2.2 Variável de exposição: Carga alostática

Para mensuração da carga alostática no estudo 2 foram utilizadas medidas biológicas coletadas na linha de base do estudo, sendo composta por 17 biomarcadores representando seis grupos de biomarcadores:

1. Neurofisiológico: a variabilidade da frequência cardíaca foi avaliada em relação a raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR (RMSSD) e ao desvio padrão dos intervalos RR (SDRR). Vale ressaltar que as medidas da elevada e baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca (HFHRV e LFHRV, respectivamente) não foram incluídas na medida do escore neurofisiológico porque não foi encontrada na literatura nenhum estudo que utilizasse essas medidas no escore da carga alostática, mas apenas um estudo incluiu essas medidas ao avaliar a estrutura fatorial da carga alostática (SEEMAN et al., 2010c), motivo pela qual elas foram incluídas apenas na análise da estrutural dimensional.
2. Antropométrico: razão cintura quadril, circunferência da cintura, e índice de massa corporal.
3. Lipídico: colesterol total, HDL (High Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein) e triglicerídeos.
4. Glicêmico: glicemia de jejum, HbA1c e insulina.

5. Cardiovascular: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca média.
6. Inflamatório: proteína C-reativa e leucócitos.

No estudo 2 a carga alostática foi estimada utilizando o método amplamente empregado da medida global dos escores de risco para cada medida biológica utilizada (SEEMAN TE et al., 1997). Os pontos de corte para determinação dos escores de risco foram baseados na distribuição quartílica dos biomarcadores ao invés dos valores clínicos de referência, dado que a carga alostática sustenta-se na noção de desvio da homeostase e no processo de desregulação subclínica, assim, pontos de corte clínicos não seriam apropriados.

Diante disso, cada biomarcador foi avaliado quanto à sua distribuição em quartis (divisão do conjunto de dados em 4 partes iguais, com cada parte representando $\frac{1}{4}$ da distribuição). Os valores do quartil superior (25% dos valores mais elevados da amostra ou acima do 75º percentil) foram definidos como risco. Assim, aos participantes que apresentavam os valores das medidas biológicas dentro do quartil superior foram atribuídos o escore “1” (exceto pela variabilidade da frequência cardíaca e HDL, sendo para esses o quartil inferior definido como risco), ao passo que os participantes que apresentaram valores abaixo do quartil superior receberam o escore “0”. Cada biomarcador foi dicotomizado em alto (escore 1) e baixo (escore 0) risco, de acordo com os valores estratificados por sexo, conforme recomendado na literatura (DONLEY; CREWS, 2015; JUSTER; LUPIEN, 2012; YANG; KOZLOSKI, 2011). A carga alostática foi então calculada somando os 17 escores dicotômicos obtidos para cada um dos biomarcadores, resultando numa pontuação que poderia variar de 0 a 17, sendo zero para o participante que não apresentou valor elevado para nenhuma das medidas biológicas e 17 para aquele que apresentou valor elevado para todas as medidas biológicas. A partir dos tercis do escore total, a carga alostática foi dividida em três grupos: baixa (0 a 2), intermediária (3 a 4) e alta (5 a 17), este último considerado grupo de risco.

Para análise dos seis grupos de biomarcadores foram calculados sub-escores para cada grupo somando-se os escores das medidas biológicas dicotomizadas. Considerando o número distinto de biomarcadores em cada grupo e com objetivo de comparar a magnitude das associações, os sub-escores foram categorizados da seguinte forma:

- Baixo (0), intermediário (1) e alto (2 a 4): quando os grupos apresentavam mais do que dois biomarcadores. Foram categorizados dessa forma os biomarcadores antropométricos, lipídicos, glicêmicos e cardiovasculares.

- Baixo (0), e alto (1 a 2): quando os grupos apresentavam até dois biomarcadores. Foram categorizados dessa forma os grupos de biomarcadores neurofisiológicos e inflamatórios.

Foi adotada uma abordagem conservadora atribuindo-se o escore 0 para os participantes com dado faltante em relação às medidas biológicas. Nenhum indivíduo foi excluído da análise, pois nenhum apresentou dado faltante para todas as medidas biológicas avaliadas. O padrão de dados faltantes das medidas biológicas pode ser visto no Apêndice B.

Por fim, cada biomarcador dicotomizado foi avaliado individualmente quanto à sua associação com a autoavaliação de saúde.

5.2.3 Variável de desfecho: Autoavaliação de saúde (AAS)

A autoavaliação de saúde foi mensurada na linha de base (2008-2010) e na segunda onda (2010-2014) do estudo por meio da seguinte pergunta: “De um modo geral, em comparação a pessoas da sua idade, como o(a) senhor(a) considera o seu estado de saúde?”, e apresentava cinco opções de resposta em escala likert: 1) muito bom, 2) bom, 3) regular, 4) ruim, e 5) muito ruim. Para fins de análise, as respostas da autoavaliação de saúde foram agrupadas em duas categorias: “boa” (muito bom e bom) e “ruim” (regular, ruim e muito ruim).

5.2.4 Covariáveis

Foram incluídos confundidores clássicos na associação entre a carga alostática e a AAS (Figura 14). Entre as socioeconômicas foram incluídas a *idade* (contínua); *nível educacional* (ensino fundamental, médio, superior em diante) e *tercis de renda per capita* (1º tercil menor que R\$968,17; 2º tercil entre R\$968,18 e R\$1.971,12 e 3º tercil acima de R\$1.971,12); em relação as variáveis de comportamentos relacionados com a saúde foram incluídas o *consumo excessivo de álcool* (sim/não), *tabagismo* (nunca fumou, ex-fumante e fumante) e *atividade física em tempo de lazer* (não pratica, pratica menos que 150 minutos por semana e pratica mais que 150 minutos por semana). Foram consideradas como covariando no tempo entre ondas as covariáveis idade, consumo excessivo de álcool (homens que consumiam mais que 210 gramas de álcool por semana e mulheres que consumiam mais que 140 gramas de álcool por semana) e prática de atividade física no lazer por se entender que possíveis mudanças no status dessas

variáveis poderiam impactar a AAS ao longo do tempo. A variável *sexo* (masculino e feminino) serviu como variável de estratificação para criação da carga alostática e, portanto, não foi utilizada como variável de ajuste nas análises, uma vez que a AAS não foi significativamente diferente entre os sexos ($p=0,663$).

Após incluir os confundidores potenciais da relação entre a carga alostática e a AAS no gráfico acíclico direcionado (DAG - *Directed Acyclic Graph*), o algoritmo gerado pelo diagrama causal sugeriu apenas um conjunto mínimo de variáveis que foi ajustado nas análises, a saber: idade, escolaridade, renda, tabagismo, consumo excessivo de álcool e atividade física. A variável *raça/cor* (preta, parda, branca, amarela e indígena) não fez parte do conjunto mínimo suficiente de variáveis a serem ajustadas no modelo causal e, portanto, foi considerada apenas na análise descritiva. As variáveis *u1* e *u2* não foram mensuradas, mas representam um mecanismo desconhecido pelo qual a renda e a escolaridade influenciam a carga alostática.

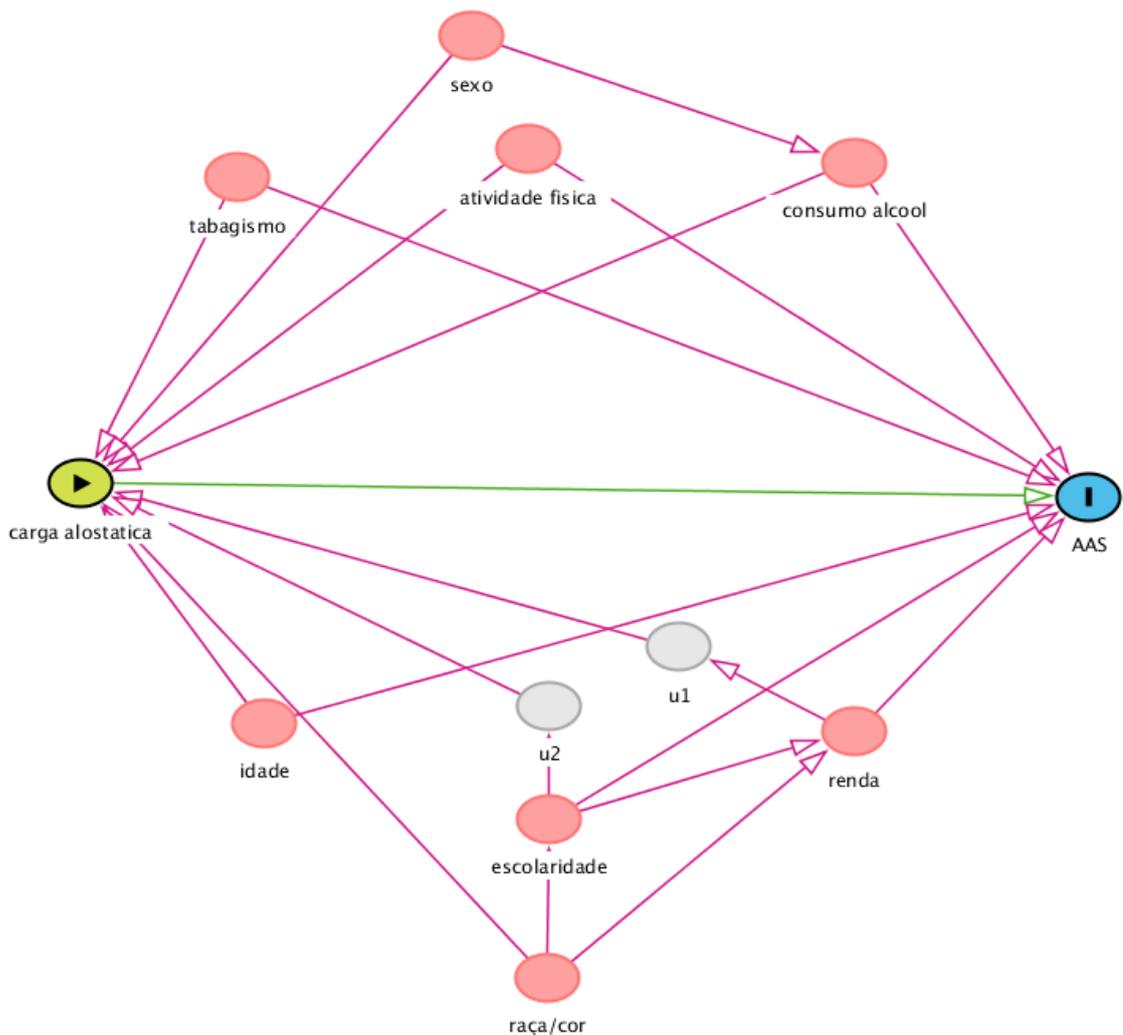


Figura 14 - Diagrama causal da relação entre a carga alostática e a autoavaliação de saúde.

5.2.5 Análise de dados

Foi realizada análise descritiva das características da população do estudo de acordo com o *status* de autoavaliação de saúde (boa e ruim) na linha de base. Teste qui-quadrado e teste t de *Student* foram estimados para verificar a significância estatística das diferenças encontradas entre os grupos.

Foram estimadas regressões múltiplas utilizando equações de estimativas generalizadas binomiais para estimar as razões de chance (OR) e os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) com objetivo de testar as associações entre a carga alostática, grupos biológicos e biomarcadores com a autoavaliação de saúde em um período mediano de 4 anos. Os grupos de baixo risco foram adotados como categoria de referência para comparar a magnitude da associação em relação aos grupos de risco intermediário e alto (para carga alostática, grupos biológicos e biomarcadores).

Tendo em vista a inclusão das variáveis confundidoras no modelo de regressão por meio do critério teórico (Figura 11) e não por meio da seleção estatística, o conjunto completo de confundidores foi ajustado nas análises, independentemente da significância estatística apresentada.

A estrutura de correlação de trabalho adotada nas análises foi a permutável (*exchangeable*), conforme indicado para família binomial adotada nas análises, considerando a natureza do desfecho (TWISK, 2003).

O tempo mediano entre ondas foi calculado subtraindo-se a data final de acompanhamento (data que o participante fez a segunda onda do estudo) pela data do ingresso do participante no estudo, quando foi realizada a primeira coleta de dados e obtenção das medidas biológicas.

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa R versão 3.3.1 no ambiente RStudio versão 1.0.136. Para estimação das equações de estimativas generalizadas foi utilizada a função “*gee()*” dos pacotes *gee* e *geepack*.

6.2 RESULTADOS

A maior parte da população apresentou uma boa AAS (80,9%) e a mesma não diferiu significativamente entre os sexos ($p=0,647$). Comparados com os participantes que apresentaram uma AAS boa na linha de base, os que apresentaram uma AAS ruim eram em média mais velhos (53,5 anos), mais propensos a se auto referirem pretos (22,4%) e pardos (33,8%), terem um nível educacional mais baixo (fundamental: 24,5% e médio: 42,1%), pertencerem a um tercil de renda inferior (51,8%), serem fumantes (14,5%) e ex-fumantes (33,4%) e não praticarem atividade física no lazer (55%), os níveis de consumo excessivo de álcool foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela 7).

Aqueles que apresentaram uma AAS ruim também foram os que apresentarem maior proporção de escore de risco alto para todos os grupos de biomarcadores (neurofisiológico, antropométrico, lipídico, glicêmico, cardiovascular e inflamatório) quando comparados os que apresentaram uma AAS boa. Quanto aos biomarcadores analisados individualmente, os que apresentaram uma AAS ruim apresentaram risco mais elevado para todos os dezessete biomarcadores avaliados em comparação com aqueles que tiveram uma boa AAS. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa para os grupos que autoavaliaram a saúde como boa ou ruim em relação aos biomarcadores colesterol ($p=0,11$) e LDL ($p=0,71$). O escore médio da carga alostática foi significativamente maior para os participantes que apresentaram uma AAS ruim ($\bar{x} = 5,63$) em relação aqueles que apresentaram uma boa AAS ($\bar{x} = 3,92$). Quando avaliada em tercils, a proporção de carga alostática alta foi maior entre os que apresentaram uma AAS ruim (% baixa, média e alta: 20,0; 20,9; 59,1; respectivamente) do que entre os que apresentaram uma boa AAS (% baixa, média e alta: 37,8; 25,3; 36,9; respectivamente) (Tabela 7).

Tabela 7 - Características da população do ELSA-Brasil de acordo com a autoavaliação de saúde (AAS) na linha de base (2008-2010) (n=13.992). (Continua)

Características	AAS linha de base		p-valor
	Boa n=11,318 (80,9%)	Ruim n=2,674 (19,1%)	
<i>Sexo</i>			0,647
Masculino	5.143 (45,4)	1.202 (45,0)	
Feminino	6.175 (54,6)	1.472 (55,0)	
<i>Idade</i>	51,46 (9,0)	53,47 (8,8)	< 0,001

Tabela 7 - Características da população do ELSA-Brasil de acordo com a autoavaliação de saúde (AAS) na linha de base (2008-2010) (n=13.992). (Continua)

Características	AAS linha de base		p-valor
	Boa n=11,318 (80,9%)	Ruim n=2,674 (19,1%)	
<i>Raça/Cor</i>			< 0,001
Branco	6.202 (55,4)	1.044 (39,5)	
Pretos	1.625 (14,5)	592 (22,4)	
Pardos	2.982 (26,6)	893 (33,8)	
Amarelos	282 (2,5)	69 (2,6)	
Indígenas	100 (0,9)	44 (1,7)	
<i>Nível educacional</i>			< 0,001
Fundamental	1.007 (8,9)	656 (24,5)	
Médio	3.720 (32,9)	1.126 (42,1)	
Superior	6.591 (58,2)	892 (33,4)	
<i>Tercis de renda</i>			< 0,001
1º tercil (< R\$968,17)	3.741 (33,2)	1.379 (51,8)	
2º tercil (R\$968,18– 1.971,12)	3.242 (28,7)	680 (25,6)	
3º tercil (≥ R\$1.971,13)	4.296 (38,1)	601 (22,6)	
<i>Consumo excessivo de álcool</i>			0,92
Baixo	10.477 (92,6)	2.473 (92,7)	
Alto	833 (7,4)	195 (7,3)	
<i>Tabagismo</i>			< 0,001
Nunca fumou	6.660 (58,8)	1.391 (52,0)	
Ex-fumante	3.282 (29,0)	894 (33,4)	
Fumante	1.376 (12,2)	388 (14,5)	
<i>Atividade física</i>			< 0,001
>150min	4.263 (38,3)	649 (24,5)	
<150min	2.447 (22,0)	541 (20,4)	
Não faz	4.421 (39,7)	1.456 (55,0)	
<i>VFC (RMSSD)</i>			< 0,001
Baixo	8.072 (76)	1.757 (70,7)	
Alto	2.549 (24)	728 (29,3)	
<i>VFC (RRDV)</i>			< 0,001
Baixo	8.140 (76,6)	1.689 (68)	
Alto	2.481 (23,4)	796 (32)	
<i>Índice de massa corporal</i>			< 0,001
Baixo	8.837 (78,1)	1.652 (61,8)	
Alto	2.476 (21,9)	1.021 (38,2)	
Baixo	8.891 (78,6)	1.598 (59,8)	

Tabela 7 - Características da população do ELSA-Brasil de acordo com a autoavaliação de saúde (AAS) na linha de base (2008-2010) (n=13.992). (Continua)

Características	AAS linha de base		p-valor
	Boa n=11,318 (80,9%)	Ruim n=2,674 (19,1%)	
<i>Razão cintura-quadril</i>			< 0,001
Baixo	8.891 (78,6)	1.598 (59,8)	
Alto	2.423 (21,4)	1.074 (40,2)	
<i>Circunferência da cintura</i>			< 0,001
Baixo	8.840 (78,1)	1.633 (61,1)	
Alto	2.478 (21,9)	1.040 (38,9)	
<i>Colesterol</i>			0,11
Baixo	8.497 (75,1)	1.967 (73,6)	
Alto	2.818 (24,9)	706 (26,4)	
<i>Triglicerídeo</i>			< 0,001
Baixo	8.626 (76,2)	1.819 (68,1)	
Alto	2.687 (23,8)	852 (31,9)	
<i>HDL</i>			< 0,001
Baixo	8.579 (75,8)	1.825 (68,3)	
Alto	2.735 (24,2)	847 (31,7)	
<i>LDL</i>			0,71
Baixo	8.454 (74,7)	1.987 (74,4)	
Alto	2.858 (25,3)	685 (25,6)	
<i>Glicemia de jejum</i>			< 0,001
Baixo	8.820 (78)	1.660 (62,1)	
Alto	2.494 (22)	1.012 (37,9)	
<i>HbA1c</i>			< 0,001
Baixo	8.760 (77,5)	1.681 (63)	
Alto	2.545 (22,5)	988 (37)	
<i>Insulina</i>			< 0,001
Baixo	8.738 (77,3)	1.729 (64,7)	
Alto	2.571 (22,7)	942 (35,3)	
<i>Pressão arterial sistólica</i>			< 0,001
Baixo	8.752 (77,3)	1.726 (64,5)	
Alto	2.566 (22,7)	948 (35,5)	
<i>Pressão arterial diastólica</i>			< 0,001
Baixo	8.567 (75,7)	1.755 (65,6)	
Alto	2.751 (24,3)	919 (34,4)	
<i>Frequência cardíaca média</i>			< 0,001
Baixo	8.313 (75,3)	1.833 (70)	
Alto	2.734 (24,7)	784 (30)	

Tabela 7 - Características da população do ELSA-Brasil de acordo com a autoavaliação de saúde (AAS) na linha de base (2008-2010) (n=13.992). (Conclusão)

Características	AAS linha de base		p-valor
	Boa n=11,318 (80,9%)	Ruim n=2,674 (19,1%)	
<i>Proteína C-reativa</i>			< 0,001
Baixo	8.680 (77,2)	1.730 (65,3)	
Alto	2.561 (22,8)	919 (34,7)	
<i>Leucócitos</i>			< 0,001
Baixo	8.584 (76,1)	1.865 (69,9)	
Alto	2.692 (23,9)	802 (30,1)	
<i>Neurofisiológico</i>			< 0,001
Baixo (0)	8.029 (70,9)	1.713 (64,1)	
Alto (1, 2)	3.289 (29,1)	961 (35,9)	
<i>Antropométrico</i>			< 0,001
Baixo (0)	7.446 (65,8)	1.180 (44,1)	
Médio (1)	1.510 (13,3)	454 (17)	
Alto (2, 3)	2.362 (20,9)	1.040 (38,9)	
<i>Lipídico</i>			< 0,001
Baixo (0)	5.013 (44,3)	959 (35,9)	
Médio (1)	2.738 (24,2)	715 (26,7)	
Alto (2, 4)	3.567 (31,5)	1.000 (37,4)	
<i>Glicêmico</i>			< 0,001
Baixo (0)	6.148 (54,3)	978 (36,6)	
Médio (1)	3.213 (28,4)	759 (28,4)	
Alto (2, 3)	1.957 (17,3)	937 (35)	
<i>Cardiovascular</i>			< 0,001
Baixo (0)	6.114 (54)	1.109 (41,5)	
Médio (1)	2.922 (25,8)	721 (27)	
Alto (2, 3)	2.282 (20,2)	844 (31,6)	
<i>Inflamatório</i>			< 0,001
Baixo (0)	7.085 (62,6)	1.343 (50,2)	
Alto (1, 2)	4.233 (37,4)	1.331 (49,8)	
<i>Carga alostática</i>			< 0,001
Baixa (0-2)	4.279 (37,8)	534 (20,0)	
Média (3-4)	2.861 (25,3)	559 (20,9)	
Alta (5-17)	4.178 (36,9)	1581 (59,1)	
<i>Carga alostática</i>			< 0,001
Média (dp)	3,92 (2,9)	5,63 (3,3)	
Alto (2, 3)	2.362 (20,9)	1.040 (38,9)	

A maior parte dos participantes apresentou estabilidade na AAS ($n = 8.648$, 61,8%) entre a linha de base a segunda onda do estudo (diagonal principal da tabela), 15,6% ($n = 2.181$) reportou um declínio ou piora na AAS (caselas acima da diagonal principal) enquanto que 22,6% ($n = 3.163$) reportou uma melhora na AAS (Tabela 8). Analisando o declínio e melhora da AAS, é possível observar que a maioria dos casos envolveu a mudança de apenas um nível da AAS, como por exemplo, um declínio de bom para regular ou um aumento de bom para muito bom. Assim, entre aqueles que apresentaram um declínio da AAS, 94,6% declinaram de apenas um nível, enquanto que entre aqueles que melhoraram a AAS, 92% melhoraram para um apenas nível superior.

A proporção de indivíduos que melhorou a AAS foi significativamente maior do que a proporção de indivíduos que apresentou uma AAS pior entre os períodos analisados ($p < 0,001$).

Para todos os biomarcadores, houve diferença de médias entre os sexos estatisticamente significativa, com exceção ao IMC e LDL (Tabela 9). Os homens apresentaram quartis de risco com valores mais elevados em relação às mulheres para os seguintes biomarcadores: variabilidade da frequência cardíaca (RRDV), razão cintura-quadril, circunferência da cintura, triglicérido, glicemia de jejum, insulina, pressão arterial sistólica e diastólica e leucócitos. As mulheres apresentaram quartil de risco com valores mais elevados para os seguintes biomarcadores: variabilidade da frequência cardíaca (RMSSD), IMC, colesterol, HDL, frequência cardíaca e PCR. Assim, para maior parte dos biomarcadores, os homens apresentaram um perfil de risco superior ao das mulheres.

Tabela 8 - Autoavaliação de saúde (AAS) na linha de base (2008-2010) e na segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil (n=13.992).

AAS na linha de base	AAS na segunda onda					Total
	Muito bom	Bom	Regular	Ruim	Muito ruim	
Muito bom	2.613 (65,2)	1.301 (32,5)	79 (2,0)	5 (0,1)	8 (0,2)	4.006 (28,6)
Bom	1.574 (21,5)	5.041 (68,9)	674 (9,2)	14 (0,2)	9 (0,1)	7.312 (52,3)
Regular	138 (5,7)	1237 (51,1)	960 (39,7)	83 (3,4)	2 (0,1)	2.420 (17,3)
Ruim	10 (4,9)	67 (33,0)	90 (44,3)	30 (14,8)	6 (3,0)	203 (1,5)
Muito ruim	10 (19,6)	10 (19,6)	17 (33,3)	10 (19,6)	4 (7,8)	51 (0,4)
Total	4.345 (31,1)	7.656 (54,7)	1.820 (13,0)	142 (1,0)	29 (0,2)	13.992 (100)

Tabela 9 – Distribuição dos biomarcadores da carga alostática e quartis de risco segundo sexo. Linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010, n=13.992). (Continua)

Biomarcadores	Homens (n=6.345)			Mulheres (n=7.647)			p-valor
	Mediana (IQR)	Quartil de risco	% dentro do quartil de risco	Mediana (IQR)	Quartil de risco	% dentro do quartil de risco	
<i>Neurofisiológicos</i>							
VFC (RMSSD)* (ms)	24,8 (17–35,7)	≤ 17	25	25,9 (18–36,4)	≤ 18	25	0,003
VFC (RRDV)* (ms)	40 (30–52,5)	≤ 30	25	36,5 (28,1–47,6)	≤ 28,1	25	<0,001
<i>Antropométricos</i>							
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,5 (24,1–29,3)	≥ 29,3	25	26,2 (23,4–29,9)	≥ 29,9	25	0,224
Razão cintura-quadril	0,9 (0,9–1)	≥ 0,99	25	0,8 (0,8–0,9)	≥ 0,89	25	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	94,5 (87,4–102,2)	≥ 102,2	25,2	86,2 (78,7–95)	≥ 95	25,1	<0,001
<i>Lipídicos</i>							
Colesterol (mg/dL)	209 (184–238)	≥ 238	25,3	213 (188–241)	≥ 241	25,1	<0,001

Tabela 9 – Distribuição dos biomarcadores da carga alostática e quartis de risco segundo sexo. Linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010, n=13.992). (Conclusão)

Biomarcadores	Homens (n=6.345)			Mulheres (n=7.647)			p-valor
	Mediana (IQR)	Quartil de risco	% dentro do quartil de risco	Mediana (IQR)	Quartil de risco	% dentro do quartil de risco	
Triglicerídeo (mg/dL)	132 (93–192)	≥ 192	25,3	103 (75–143)	≥ 143	25,3	<0,001
HDL* (mg/ dL)	49 (43–57)	≤ 43	24,6	60 (51–70)	≤ 51	26,5	<0,001
LDL* (mg/ dL)	129 (108–152)	≥ 152	25,2	128 (107–152)	≥ 152	25,5	0,669
<i>Glicêmicos</i>							
Glicemia de jejum (mg/ dL)	103,2 (96,3–111,2)	≥ 111,2	25,4	97,3 (92,3–104,9)	≥ 104,9	24,8	<0,001
HbA1c (%)	5,3 (4,9–5,8)	≥ 5,8	25,5	5,3 (4,9–5,8)	≥ 5,8	25,1	<0,001
Insulina (mcUI/mL)	10,3 (6,9–15,6)	≥ 15,6	24,9	9,6 (6,6–14)	≥ 14	25,3	<0,001
<i>Cardiovasculares</i>							
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123 (114–134)	≥ 134	25,1	114,5 (105,2–126,5)	≥ 126,5	25,1	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78 (71–85)	≥ 85	26,1	73 (66,5–80)	≥ 80	26,4	<0,001
Frequência cardíaca média (bpm)	68,5 (61,5–75,5)	≥ 75,5	26,1	70,5 (64,5–77)	≥ 77	25,5	<0,001
<i>Inflamatórios</i>							
Proteína C-reativa (mg/L)	1,3 (0,7–2,7)	≥ 2,7	25,1	1,6 (0,8–3,8)	≥ 3,8	25	<0,001
Leucócitos (u/L)	6,2 (5,3–7,4)	≥ 7,4	25,1	6,1 (5,1–7,3)	≥ 7,3	25	<0,001

IQR : Intervalo inter-quartilico (*interquartile range*).

Os indivíduos com carga alostática média ($\leq 3 \text{ CAL} \leq 4$) e alta ($\leq 5 \text{ CAL} \leq 17$) apresentaram 1,57 (IC95% = 1,40–1,76) e 2,99 a chance (IC95% = 2,72–3,28) de apresentar uma autoavaliação de saúde pior ao longo de 4 anos comparados com os indivíduos que apresentavam carga alostática baixa ($\text{CAL} \leq 2$) na linha de base. Essa associação continuou significativa independentemente do nível educacional, renda per capita e tabagismo na linha de base, e mudança de idade, consumo excessivo de álcool e prática de atividade física em quatro anos [OR = 1,40 (1,25–1,57) e OR = 2,41 (2,18–2,66), respectivamente] (Tabela 10).

Ressalta-se que o ajuste pelos confundidores foi realizado com base no modelo causal representado no DAG (Figura 11) e não pelo critério da seleção com base em testes estatísticos, dessa forma, todas as covariáveis permaneceram ajustadas nos modelos subsequentes, independentemente de serem ou não estatisticamente significativas (CORTES; FAERSTEIN; STRUCHINER, 2016).

Foi avaliada a predição dos seis sub-escores da carga alostática, representando cada grupo biológico, para a pior AAS em 4 anos (Tabela 11). Os resultados mostraram que a chance de apresentar uma AAS ruim ao longo de 4 anos foi significativamente maior para todos os grupos biológicos com escores médio e elevado em comparação com os de baixo escore. A magnitude dessas associações foi mais fraca para os grupos biológicos com escore médio em relação aqueles com escore alto.

É interessante observar que, na análise bruta, a carga alostática média e alta foram preditores mais fortes para a pior AAS em relação aos escores médio e alto dos seis grupos biológicos analisados individualmente. Entretanto, na análise ajustada, o escore antropométrico alto se mostrou um preditor tão forte para a AAS ruim quanto o escore alto da carga alostática [OR = 2,43 (2,23–2,66)]. Da mesma forma, o escore glicêmico alto apresentou uma magnitude de associação próxima àquela encontrada para o escore alto da carga alostática [OR = 2,35 (2,13–2,59)].

Por fim, foram analisadas as contribuições individuais relativas de cada um dos 17 biomarcadores componentes da carga alostática para a chance de apresentar uma pior AAS em 4 anos na população ELSA-Brasil (Tabela 12). Todas as medidas biológicas consideradas individualmente foram preditores significativos para AAS ruim em 4 anos, exceto o colesterol ($p=0,403$) e o LDL ($p=0,620$) e independentemente dos confundidores analisados. Entretanto, é possível observar que nenhum biomarcador isoladamente foi preditor tão forte da pior AAS quanto o escore alto da carga alostática. A magnitude das associações em relação ao escore médio da carga alostática, verifica-se que todos os biomarcadores antropométricos e glicêmicos

analisados, assim como a pressão arterial sistólica e diastólica e a proteína C-reativa foram preditores mais fortes para pior AAS.

Quando se compara a magnitude das associações dos biomarcadores individuais em relação aos grupos biológicos, observa-se que os escores altos dos grupos antropométrico, glicêmico e cardiovascular foram preditores mais fortes para AAS ruim do que qualquer um de seus biomarcadores individualmente. Por outro lado, referente aos demais grupos biológicos nota-se que alguns de seus biomarcadores foram individualmente preditores mais fortes do que o escore do grupo. Nesse sentido, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC - RRDV) foi mais fortemente associado com a AAS ruim [OR = 1,34 (1,23–1,47)] do que o grupo neurofisiológico, a qual pertence [OR = 1,21 (1,12–1,32)]. Similarmente, a proteína C-reativa por si só, foi um preditor mais forte da AAS ruim [OR = 1,55 (1,42–1,68)] do que o grupo inflamatório constituído [OR = 1,43 (1,32–1,55)]. Em relação ao grupo lipídico, verificou-se que o escore alto deste foi um preditor tão forte [OR = 1,37 (1,25–1,50)] quanto o seu biomarcador triglicérido analisado individualmente [OR = 1,37 (1,25–1,49)] (Tabelas 11 e 12).

Tabela 10 - Equação de estimativa generalizada binomial para análise da carga alostática como preditora da AAS em 4 anos. Linha de base (2008-2010) e segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil (n=13.992).

Variável	Categoria de referência	Nível	Modelo bruto		Modelo ajustado	
			OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%)	p-valor
<i>Carga alostática</i>	Baixa (CAL ≤ 2)	Média (≤ 3 CAL ≤ 4)	1,57 (1,40-1,76)	< 0,001	1,40 (1,25-1,57)	< 0,001
		Alta (≤ 5 CAL ≤ 17)	2,99 (2,72-3,28)	< 0,001	2,41 (2,18-2,66)	< 0,001
<i>Idade*</i>					1,01 (1,00-1,01)	0,004
<i>Nível educacional</i>	Superior	Médio			1,55 (1,40-1,71)	< 0,001
		Fundamental			2,81 (2,46-3,19)	< 0,001
<i>Renda per capita</i>	3° tercil (≥ R\$1.971,13)	2° tercil (R\$968,18– 1.971,12)			1,05 (0,94-1,17)	0,392
		1° tercil (< R\$968,17)			1,29 (1,15-1,45)	< 0,001
<i>Tabagismo</i>	Nunca fumou	Ex-fumante			1,06 (0,98-1,16)	0,158
		Fumante			1,02 (0,90-1,14)	0,795
<i>Consumo excessivo de álcool*</i>	Não	Sim			0,91 (0,81-1,04)	0,164
<i>Atividade Física*</i>	>150min	<150min			1,36 (1,24-1,50)	< 0,001
		Não faz			1,69 (1,56-1,83)	< 0,001

* Variáveis tempo-dependentes.

Tabela 11 - Equação de estimativa generalizada binomial para análise dos grupos biológicos como preditores da AAS em 4 anos. Linha de base (2008-2010) e segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil (n=13.992).

Variável	Categoria de referência	Nível	Modelo bruto		Modelo ajustado*	
			OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%)	p-valor
<i>Carga alostática</i>	Baixa (CAL ≤ 2)	Média (≤ 3 CAL ≤ 4)	1,57 (1,40-1,76)	< 0,001	1,40 (1,25-1,57)	< 0,001
		Alta (≤ 5 CAL ≤ 17)	2,99 (2,72-3,28)	< 0,001	2,41 (2,18-2,66)	< 0,001
Neurofisiológico	Baixo (0)	Alto (≥ 1)	1,32 (1,22-1,43)	< 0,001	1,21 (1,12-1,32)	< 0,001
Antropométrico	Baixo (0)	Médio (1)	1,91 (1,72-2,13)	< 0,001	1,63 (1,46-1,82)	< 0,001
		Alto (≥ 2)	2,77 (2,55-3,01)		2,43 (2,23-2,66)	
Lipídico	Baixo (0)	Médio (1)	1,36 (1,24-1,50)	< 0,001	1,32 (1,20-1,45)	< 0,001
		Alto (≥ 2)	1,36 (1,36-1,62)		1,37 (1,25-1,50)	
Glicêmico	Baixo (0)	Médio (1)	1,41 (1,29-1,55)	< 0,001	1,30 (1,18-1,42)	< 0,001
		Alto (≥ 2)	2,89 (2,64-3,16)		2,35 (2,13-2,59)	
Cardiovascular	Baixo (0)	Médio (1)	1,35 (1,23-1,48)	< 0,001	1,21 (1,10-1,33)	< 0,001
		Alto (≥ 2)	2,04 (1,86-2,23)		1,66 (1,51-1,82)	
Inflamatório	Baixo (0)	Alto (≥ 1)	1,58 (1,47-1,70)	< 0,001	1,43 (1,32-1,55)	< 0,001

*Ajustado por idade^a, escolaridade, renda per capita, tabagismo, consumo excessivo de álcool^a e atividade física^a.

^a Variáveis tempo-dependentes.

Tabela 12 - Equação de estimativa generalizada binomial para análise dos biomarcadores como preditores da AAS em 4 anos. Linha de base (2008-2010) e segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil (n=13.992). (Continua)

Variável	Categoria de referência	Nível	Modelo bruto		Modelo ajustado	
			OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%)	p-valor
<i>Carga alostática</i>	Baixa (CAL ≤ 2)	Média (≤ 3 CAL ≤ 4)	1,57 (1,40-1,76)	< 0,001	1,40 (1,25-1,57)	< 0,001
		Alta (≤ 5 CAL ≤ 17)	2,99 (2,72-3,28)	< 0,001	2,41 (2,18-2,66)	< 0,001
<i>Neurofisiológico</i>						
VFC (RMSSD)	Baixo (0)	Alto (1)	1,29 (1,18-1,41)	< 0,001	1,22 (1,12-1,34)	< 0,001
VFC (RRDV)	Baixo (0)	Alto (1)	1,50 (1,38-1,63)	< 0,001	1,34 (1,23-1,47)	< 0,001
<i>Antropométrico</i>						
Índice de massa corporal	Baixo (0)	Alto (1)	2,19 (2,02-2,37)	< 0,001	1,98 (1,82-2,15)	< 0,001
Razão cintura-quadril	Baixo (0)	Alto (1)	2,38 (2,20-2,57)	< 0,001	2,06 (1,89-2,24)	< 0,001
Circunferência da cintura	Baixo (0)	Alto (1)	2,29 (2,12-2,48)	< 0,001	2,11 (1,95-2,30)	< 0,001
<i>Lipídico</i>						
Colesterol	Baixo (0)	Alto (1)	1,09 (1,00-1,19)	0,043	1,04 (0,95-1,13)	0,403
Triglicerídeo	Baixo (0)	Alto (1)	1,50 (1,38-1,63)	< 0,001	1,37 (1,25-1,49)	< 0,001
HDL	Baixo (0)	Alto (1)	1,45 (1,34-1,57)	< 0,001	1,35 (1,24-1,47)	< 0,001
LDL	Baixo (0)	Alto (1)	1,02 (0,94-1,11)	0,647	0,98 (0,90-1,07)	0,620
<i>Glicêmico</i>						
Glicemia de jejum	Baixo (0)	Alto (1)	2,11 (1,95-2,28)	< 0,001	1,79 (1,64-1,95)	< 0,001
HbA1c	Baixo (0)	Alto (1)	1,98 (1,83-2,14)	< 0,001	1,67 (1,54-1,81)	< 0,001
Insulina	Baixo (0)	Alto (1)	1,80 (1,66-1,95)	< 0,001	1,68 (1,54-1,82)	< 0,001
<i>Cardiovascular</i>						
Pressão arterial sistólica	Baixo (0)	Alto (1)	1,86 (1,72-2,02)	< 0,001	1,49 (1,36-1,62)	< 0,001
Pressão arterial diastólica	Baixo (0)	Alto (1)	1,65 (1,52-1,79)	< 0,001	1,44 (1,33-1,57)	< 0,001
Frequência cardíaca média	Baixo (0)	Alto (1)	1,26 (1,16-1,37)	< 0,001	1,23 (1,13-1,34)	< 0,001

Tabela 12 - Equação de estimativa generalizada binomial para análise dos biomarcadores como preditores da AAS em 4 anos. Linha de base (2008-2010) e segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil (n=13.992). (Conclusão)

Variável	Categoria de referência	Nível	Modelo bruto		Modelo ajustado	
			OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%)	p-valor
<i>Inflamatório</i>						
Proteína C-reativa	Baixo (0)	Alto (1)	1,75 (1,61-1,90)	< 0,001	1,55 (1,42-1,68)	< 0,001
Leucócitos	Baixo (0)	Alto (1)	1,30 (1,20-1,41)	< 0,001	1,24 (1,13-1,35)	< 0,001

*Ajustado por idade^a, escolaridade, renda per capita, tabagismo, consumo excessivo de álcool^a e atividade física^a.

^a Variáveis tempo-dependentes.

7.2 DISCUSSÃO

Na população do ELSA-Brasil, a carga alostática elevada na linha de base foi um preditor significativo da pior autoavaliação do estado de saúde ao longo de 4 anos. Quando avaliados de maneira independente, todos os grupos biológicos foram preditores significativos da pior AAS, mas apenas os grupos antropométrico e glicêmico foram preditores tão fortes quanto a medida global da carga alostática. Quanto à contribuição individual dos biomarcadores para predição da AAS ao longo de 4 anos, os resultados mostraram que nenhum biomarcador foi preditor tão forte para esta associação quanto medida global da carga alostática. Entretanto, ao compara-los com seus respectivos grupos biológicos, observou-se que alguns biomarcadores (variabilidade da frequência cardíaca RRDV e proteína C-reativa) foram preditores mais fortes da pior AAS do que seus grupos biológicos, e outros, preditores tão fortes quanto seu grupo biológico (variabilidade da frequência cardíaca RMSSD e triglicérido).

Na parte II desta tese, a carga alostática foi mensurada por um conjunto diferente de medidas daquele inicialmente hipotetizado, uma vez que os resultados da parte I não indicaram um construto consistentemente válido que pudesse ser utilizado em análises posteriores. Dessa forma, optou-se por analisar o conjunto de medidas biológicas preditores da carga alostática com base na disponibilidade das mesmas na base de dados do ELSA e de acordo com o que vem sendo comumente empregado na literatura científica no estudo da carga alostática, o método da medida global dos escores de risco para cada medida biológica utilizada.

Em relação a distribuição dos biomarcadores da carga alostática, observou-se que de maneira geral, os homens apresentaram limiares maiores para classificação de risco para maioria dos biomarcadores analisados. Essa diferença de quartis de risco entre sexos era esperada, e por isso a literatura recomenda que os biomarcadores sejam estratificados por sexo (DONLEY; CREWS, 2015; JUSTER; LUPIEN, 2012; YANG; KOZLOSKI, 2011).

Observou-se que houve uma mudança na AAS entre os dois momentos avaliados (na linha de base e na segunda onda do estudo) e que houve uma diferença significativa na direção dessa mudança. De maneira geral, a maior parte da população manteve uma AAS boa e a proporção de melhora da AAS foi maior do que a de piora. Além disso, foi possível notar em todas as idades uma melhora, em média, da AAS relatada entre ondas. Neste estudo, não houve diferença significativa na AAS entre homens e mulheres.

Alguns estudos que avaliaram a AAS longitudinalmente, também encontraram uma melhora da ASS em populações de adultos afro-americanos (WOLINSKY et al., 2008) e

naqueles com bem-estar psicológico persistentemente elevado ao longo do tempo (RYFF; RADLER; FRIEDMAN, 2015).

Em consonância com nossos resultados, que apontaram para uma proporção maior de melhora da AAS do que de piora ao longo de 4 anos, um estudo de painel com dados suecos do *The Stockholm Public Health Survey* analisou 3 diferentes *surveys* (2002, 2006 e 2010) conduzidos com indivíduos de 65 a 85 anos e observou que houve tanto uma estabilidade quanto melhora da AAS ao longo dos 8 anos avaliados. Os pesquisadores ainda investigaram se havia diferença entre sexo e faixa-etária no que se refere à melhora da AAS, especialmente para verificar se os entre grupos mais jovens havia uma proporção maior de melhora na AAS do que os grupos mais idosos. Eles concluíram que em geral, as melhorias não foram vistas apenas nos grupos etários mais jovens; pelo contrário, diferia por dimensão de saúde avaliada e faixa etária. Além disso, indivíduos mais velhos se consideravam mais saudáveis e avaliavam a própria saúde como boa ou excelente (MODIG et al., 2016).

Essa melhora da AAS ao longo do tempo observada em alguns estudos pode ter algumas possíveis explicações. Alguns pesquisadores afirmam que a saúde de populações mais idosas tem melhorado nas últimas décadas, assim como a mortalidade, desabilidades e perdas de funcionalidades têm declinado ao longo dos anos (CRIMMINS, 2004; MODIG et al., 2016; PARKER; THORSLUND, 2007). Segundo Crimmins (2004), devido às diferenças entre as definições de saúde utilizadas, do período de tempo analisado e da população investigada, os resultados das tendências analisadas são frequentemente confusos. Entretanto, tais tendências têm se tornado cada vez mais claras dado que muitos estudos têm mostrado que a maioria das dimensões de saúde analisadas tem melhorado (CRIMMINS, 2004).

Por outro lado, a prevalência de doenças crônicas vem aumentando nas populações mais idosas conforme aumenta a sobrevivência desses com a doença crônica e, muitas vezes, a redução na incidência não leva em conta o efeito da expectativa de vida prolongada. Ainda, mesmo reportando problemas de saúde persistentes, esses parecem não serem limitantes (CRIMMINS, 2004; MODIG et al., 2016). Essa divergência entre a melhora da AAS e a persistência de problemas de saúde sugere que o impacto das doenças crônicas sobre a AAS pode ter diminuído ao longo do tempo devido tanto à melhora dos prognósticos dessas doenças, fruto dos avanços dos tratamentos, quanto ao aperfeiçoamento dos dispositivos de assistência em saúde (GALENKAMP et al., 2013; MODIG et al., 2016).

Um estudo conduzido em população sueca de 30 a 60 anos ($n = 25.695$) observou a mudança da AAS entre dois pontos no tempo num intervalo de 10 anos. Os resultados mostram que a maior parte dos participantes apresentaram estabilidade na AAS (70%), e que mais da

metade dos que apresentaram AAS regular ou ruim na linha de base, relataram melhor AAS na segunda onda (11% melhoraram a AAS), por outro lado, 19% pioraram a AAS. Nesse estudo foi conduzida uma intervenção com a população por meio de aconselhamento individual e motivacional com base nos resultados dos exames clínicos realizados em relação aos fatores de risco e mudanças de estilo de vida. Dessa forma, os pesquisadores concluíram que a melhora da AAS entre aqueles que tinham uma AAS ruim e regular na linha de base deve-se ao sucesso da intervenção com a população sob risco na linha de base (BLOMSTEDT; EMMELIN; WEINEHALL, 2011). No caso do estudo ELSA-Brasil, suspeita-se que a maior proporção de melhora da AAS entre ondas possivelmente está relacionada com a mudança de hábitos e comportamentos relacionados à saúde em função da conscientização ocorrida em relação ao estado de saúde a partir dos exames e aferições realizadas na linha de base, possivelmente promovendo um efeito similar a uma de uma intervenção.

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, corrobora-se a evidência de que o processo de desregulação fisiológica captado pelo escore da carga alostática na linha de base do ELSA-Brasil foi um preditor consistente da pior autoavaliação de saúde 4 anos mais tarde. Essa associação se manteve significativa independentemente do nível educacional, renda per capita, tabagismo, idade e mudança do consumo de álcool e prática de atividade física entre os períodos avaliados.

Os resultados do nosso estudo são similares aos de Solís e colaboradores (SOLÍS et al., 2016) que concluíram que escores elevados da carga alostática mensurada aos 44 anos de idade foram associados com a pior saúde subjetiva (mensurada por três diferentes medidas de saúde subjetiva) aos 50 anos de idade em uma coorte prospectiva britânica. As associações foram independentes de confundidores socioeconômicos precoces (*early life*), do início da vida adulta (aos 23 anos de idade), da vida adulta (aos 33 anos) e confundidores referentes aos comportamentos relacionados com a saúde (aos 33 anos).

Por outro lado, um estudo conduzido com dados longitudinais de uma coorte inglesa de idosos (ondas 2 e 4, anos de 2004 e 2008, respectivamente) testou a associação entre a carga alostática como exposição e a autoavaliação de saúde como desfecho e vice-versa (READ; GRUNDY, 2012). Os resultados mostraram que a melhor AAS na onda 2 foi preditor da carga alostática mais baixa na onda 4. Além disso, a carga alostática mais baixa na onda 2 foi um preditor mais fraco para a melhor AAS na onda 4. Com esses resultados, os pesquisadores sugerem que a AAS pode ser um indicador de saúde ainda mais precoce do que a carga alostática e que esses resultados são consistentes com estudos prévios que mostraram que a

AAS é um preditor de desfechos em saúde, muito embora a sua utilidade enquanto indicador precoce de processos de desregulação fisiológica deva ser melhor investigado.

No nosso estudo, por entender que a carga alostática reflete um processo de desregulação fisiológica frequentemente caracterizada por medidas biológicas subclínicas e que antecedem desfechos de saúde, a mesma foi analisada como exposição. Assim, pressupôs-se a carga alostática como medida objetiva de saúde avaliada por meio de indicadores biológicos que refletem possíveis processos de desregulação fisiológica em desenvolvimento e que captam o estado de saúde biológica do indivíduo no momento em que foram coletadas. Por outro lado, a autoavaliação de saúde, uma medida subjetiva do estado de saúde, diz respeito ao estado de saúde na percepção do próprio indivíduo e que por natureza reflete o estado subjetivo de saúde atual em seus diversos aspectos, físico, mental, espiritual, psicossocial e pode não captar processos de desregulação fisiológica subjacentes ainda em desenvolvimento.

A medida dos biomarcadores pode captar indícios de um estado subclínico que antecede o possível desenvolvimento de algumas doenças. Assim, por meio do exame dos biomarcadores seria possível prever se o indivíduo está sob risco para o desenvolvimento de uma condição clínica antes mesmo dele se tornar consciente do seu estado de saúde latente. Geralmente, os desfechos em saúde são precedidos da desregulação ou funcionamento anormal dos sistemas biológicos, e, portanto, é esperado que o indivíduo experimente um declínio em seu estado de saúde. Similarmente, um indivíduo também pode apresentar alguma desregulação biológica, mas ser completamente indiferente a esta em termos de como ele percebe seu estado de saúde. Isso ocorre porque é comum que se considere saudável até que os sintomas comecem a causar alguma dor ou desconforto, logo, interferindo nas atividades diárias dos indivíduos (BROWN; TURNER; MOORE, 2016).

Em relação à contribuição relativa dos grupos biológicos e biomarcadores para predição da AAS, os resultados do presente estudo sugerem que a medida global da carga alostática, composta por todos os biomarcadores, foi, em geral, um preditor mais forte para a pior AAS quando comparada com os grupos biológicos e os seus respectivos biomarcadores analisados individualmente, embora todos os grupos biológicos avaliados e seus respectivos biomarcadores individuais, exceto colesterol e LDL, tenham sido significativamente associados com a AAS em 4 anos. Verificou-se, entretanto, que o grupo antropométrico e glicêmico foram preditores tão fortes da pior AAS em 4 anos quanto a medida global da carga alostática. Isso sugere que na população do ELSA-Brasil, a magnitude da carga alostática como preditor da autoavaliação de saúde pode estar mais associada com a importância relativa dos grupos antropométrico e glicêmico do que os demais grupos biológicos avaliados.

A maior contribuição relativa do grupo antropométrico para a AAS é esperada devido ao importante papel que este desempenha nos processos subjacentes da carga alostática. Sabe-se que a exposição crônica ao estresse leva a uma disfunção do tecido adiposo por meio da hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, favorecendo o desenvolvimento da obesidade (RODRIGUEZ et al., 2015; STEFANAKI et al., 2018). A hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, principal sistema envolvido na resposta ao estresse, além de afetar o tecido adiposo também está envolvida na mudança dos comportamentos relacionados à alimentação. Quando estressores crônicos percebidos ou reais estão presentes, o controle alimentar é perdido devido à recompensa hedônica de comer como uma contra adaptação à disforia do estresse (MARKS, 2016; ULRICH-LAI et al., 2015).

Cullinan e Gillespie (CULLINAN; GILLESPIE, 2016) analisaram o impacto do sobrepeso e obesidade na autoavaliação de saúde em uma amostra nacional representativa da população irlandesa. Após controlar o efeito de confundimento de variáveis individuais, socioeconômicas e relacionadas com a saúde e estilo de vida, os pesquisadores concluíram que o excesso de peso não se associou significativamente com a AAS; por outro lado, ser obeso apresentou uma associação negativa significativa com a pior AAS, sendo os efeitos ainda mais fortes para aqueles que apresentaram um nível mais severo de obesidade. De modo semelhante, no nosso estudo, o escore de risco elevado no grupo antropométrico, composto por medidas indicadoras de obesidade, se associou significativamente com a pior AAS ao longo dos 4 anos.

Similarmente, Altman e colaboradores (ALTMAN; VAN HOOK; HILLEMEIER, 2016) investigaram as mudanças e a variabilidade em relação à idade, período e coorte na associação entre a obesidade e os componentes objetivos e subjetivos da saúde auto referida utilizando dados de cinco coortes do estudo NHANES (n = 26.184, idade entre 25 a 64 anos) ao longo de quatro décadas (1970-2000). O componente objetivo da AAS se referia à saúde física dos respondentes e foi avaliada usando um modelo de predição em função do número de condições de saúde relatadas (asma, anemia, insuficiência cardíaca congestiva, infarto, acidente vascular cerebral, bronquite, enfisema, câncer, hipertensão e diabetes). Já o componente subjetivo foi avaliado por meio da tendência dos respondentes em relatar melhor ou pior AAS independente de sua condição de saúde. Os resultados mostraram que os adultos obesos avaliaram sua saúde mais negativamente do que não obesos quando utilizaram a AAS global, independentemente de idade, período e coorte. Entretanto, ao avaliar separadamente os componentes objetivos e subjetivos da AAS, foi observado que a diferença em relação a como indivíduos obesos e não obesos autoavaliaram sua saúde aumentou com o aumento da idade em relação ao componente objetivo, mas diminuiu em relação ao subjetivo. Ainda, essa diferença

foi pequena para coortes mais novas em relação ao componente objetivo da AAS, mas maior em relação ao subjetivo. Tais resultados evidenciam que a relação entre obesidade e AAS é também socialmente construída, e pode estar relacionado com o estigma social associado com a obesidade, além das informações sobre o impacto negativo da obesidade sobre a saúde, levando indivíduos obesos a avaliarem sua saúde mais negativamente em comparação com um indivíduo não obeso.

Dentre os demais grupos biológicos componentes da carga alostática, destacou-se ainda a contribuição relativa do grupo glicêmico para a AAS, algo também esperado devido ao importante papel do metabolismo da glicose nos processos de desregulação fisiológica, algo já extensamente explicitado nesta tese. Por outro lado, ao analisar a contribuição relativa de cada biomarcador na relação entre a carga alostática e a AAS, observou-se que nenhum biomarcador isoladamente foi preditor mais forte da AAS do que a medida global da carga alostática e alguns de seus grupos biológicos. Entretanto, observou-se que alguns biomarcadores foram preditores mais fortes do que os seus grupos biológicos, como foi o caso da variabilidade da frequência cardíaca (RRDV) em relação à atividade parassimpática e da proteína C-reativa (PCR) em relação ao grupo inflamatório. O triglicerídeo foi um preditor tão forte quanto seu grupo biológico, lipídico.

Vale lembrar que o modelo de estresse crônico da carga alostática foca na desregulação dos glicocorticoides (GRAY et al., 2017; MCEWEN, 1998; SAPOLSKY; KREY; MCEWEN, 1986). Entretanto, Picard e colaboradores expandiram os aspectos metabólicos desse modelo e sua perspectiva pode auxiliar na compreensão dos achados do nosso estudo, em que os grupo glicêmico e biomarcadores específicos supracitados contribuíram de maneira mais expressiva na associação entre a carga alostática e a AAS (PICARD; JUSTER; MCEWEN, 2014).

Segundo eles, a glicose, lipídios e biomarcadores inflamatórios compartilham uma origem comum a nível celular. Diferentemente dos outros biomarcadores da carga alostática, esses são mais proximais e diretamente ligados ao processo de geração de energia pelas mitocôndrias. A glicose e os lipídios são utilizados como combustíveis e metabolizados diretamente pelas mitocôndrias. Entretanto, quando há uma disfunção mitocondrial, essas falham em remover glicose e lipídios da circulação, o que leva a um aumento de seus níveis circulantes. Similarmente, a disfunção mitocondrial também pode produzir padrões moleculares associados a danos (DAMPs – *damage-associated molecular pattern molecules*) e DNA mitocondrial livre que ativam o sistema imune e promove inflamação e ativam a produção de pró-citocinas inflamatórias (PICARD; JUSTER; MCEWEN, 2014). Dessa forma, sugere-se que os processos mitocondriais modulam a resposta sistêmica ao estresse, uma vez

que os processos metabólicos, inflamatórios, a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, assim como a expressão gênica em resposta ao estresse psicológico ocorrem a nível mitocondrial (PICARD et al., 2017).

Em relação à importante contribuição relativa da variabilidade da frequência cardíaca para a associação entre a carga alostática e a ASS, uma meta-análise conduzida a partir de estudos de neuroimagem sugeriu que é provável que a variabilidade da frequência cardíaca represente mais do que apenas um índice de função cardíaca saudável, e pode servir como proxy mensurável do sistema integrativo do cérebro para regulação adaptativa, fornecendo importantes indícios para compreensão das relações entre o estresse e a saúde (THAYER et al., 2012).

Ratificando a associação encontrada no nosso estudo, um estudo seccional utilizando dados de 3.947 trabalhadores do sudeste da Alemanha mostrou uma correlação negativa significativa entre a AAS e medidas da variabilidade da frequência cardíaca, ou seja, quanto pior a AAS, menor era a VFC (JARCZOK et al., 2015). Além disso, todas as medidas de VFC foram mais fortemente associadas com a ASS do que qualquer outro biomarcador avaliado nesse estudo. Os autores sugerem que a VFC e a AAS compartilham alguns fatores que explicam a validade dessas medidas como preditores de desfechos em saúde. Primeiramente, tanto a AAS quanto a VFC podem ser baseadas, pelo menos em parte, em sensações corporais que são acessíveis apenas ao indivíduo. Em segundo lugar, ambos podem refletir mudanças no estado de saúde ao longo do tempo. Terceiro, ambos podem influenciar o comportamento de saúde em função da capacidade perceber e reagir às informações de dentro do corpo (interocepção), do mundo externo (exterocepção), podendo assim orientar comportamentos relacionados à saúde, como a alimentação, por exemplo. Quarto, tanto a AAS quanto a VFC parecem refletir recursos que permitem as pessoas lidarem com ameaças à saúde (BENYAMINI et al., 2014; JARCZOK et al., 2015; JYLHÄ; VOLPATO; GURALNIK, 2006).

No nosso estudo, o escore de risco elevado da proteína C-reativa foi um preditor mais forte da pior AAS do que seu grupo inflamatório. Estudos mostram que o aumento de biomarcadores inflamatórios na circulação está associado com a pior percepção de saúde em diferentes populações (CHRISTIAN et al., 2011; JARCZOK et al., 2015; LESHEM-RUBINOW et al., 2015; SAUDNY; CAO; EGELAND, 2012).

Corroborando com nossos resultados, um estudo transversal mostrou que a pior AAS estava significativamente associada com elevados níveis de PCR e IL-6 em uma população americana (CHRISTIAN et al., 2011). Essa associação foi independente de idade, IMC, sexo, condições de saúde objetivas, sintomas depressivos, neuroticismo, e mudanças recentes na

saúde percebida. Segundo os pesquisadores, os processos inflamatórios desempenham um importante papel nessa associação uma vez que eles favorecem diversas doenças crônicas, além de induzir sintomas de comportamento de doença. Os sintomas da inflamação podem ser percebidos por um indivíduo na ausência de uma doença diagnosticável ou mesmo bem antes de uma doença específica ser detectada por medidas objetivas (LESHEM-RUBINOW et al., 2015).

Em síntese, os resultados obtidos a partir do nosso estudo sugerem que a utilização da medida global da carga alostática parece ser mais vantajosa, dado que se mostrou um preditor mais forte da AAS do que medidas que representavam grupos biológicos específicos ou biomarcadores individuais. Em contrapartida, o grupo antropométrico e glicêmico foram preditores tão fortes quanto a medida global da carga alostática para predição da AAS em 4 anos dado à forma como esses estão relacionados com os aspectos que envolvem a autoavaliação do estado de saúde, previamente discutido.

Estudos apontam para as vantagens de utilizar a medida global multissistêmica da carga alostática para predição mais eficiente de estados subclínicos de diversos desfechos em saúde quando comparado às abordagens de avaliação de risco em saúde com base em biomarcadores individuais ou sistemas fisiológicos isolados (BECKIE, 2012; JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010).

Diferentemente da avaliação dos fatores de risco relacionados a um sistema biológico específico, a utilização da carga alostática como medida multissistêmica fornece uma abordagem integrativa que tem se mostrado mais capaz de captar a extensão da desregulação ocorrida sobre diferentes sistemas biológicos (GALLO; FORTMANN; MATTEI, 2014; BECKIE, 2012). Além disso, alguns estudos afirmam que quando seus indicadores biológicos são considerados isoladamente, frequentemente não são significativos para os desfechos em saúde, mas quando em conjunto, sim (BECKIE, 2012; NIELSEN; SEEMAN; HAHN, 2007; SEEMAN et al., 2010a).

O nosso estudo apresenta algumas vantagens que merecem ser destacadas. O amplo conjunto de biomarcadores analisados permitiu a avaliação da desregulação biológica em múltiplos sistemas biológicos. Investigou-se a associação entre a carga alostática e a AAS utilizando um desenho longitudinal em uma grande amostra populacional, algo que torna nossos resultados mais confiáveis em comparação com estudos transversais que avaliam exposição e desfecho em apenas um ponto do tempo e ambos no mesmo momento. As covariáveis e a exposição mensuradas na linha de base evitou o problema da temporalidade reversa nesse caso, uma vez que tais variáveis antecederam a ocorrência do desfecho avaliado. Por fim, a análise

longitudinal adotada permitiu considerar a dependência entre as medidas de autoavaliação de saúde obtidas no mesmo indivíduo ao longo dos 4 anos do estudo.

Quanto às limitações do presente estudo, cita-se a indisponibilidade de outras variáveis que pudessem representar os mediadores primários da alostase, como por exemplo, o cortisol e as catecolaminas, além de outros marcadores inflamatórios e imunológicos, como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Havia disponibilidade de apenas uma medida de mediador primário. O método de operacionalização adotado nesse estudo foi uma escolha pragmática baseada no que foi originalmente proposto e que tem sido amplamente utilizado por outros pesquisadores desde então. Apesar disso, não foram incorporados os aspectos dinâmicos do processo de desregulação fisiológica a longo prazo, devido a disponibilidade do conjunto de medidas avaliadas em apenas um ponto do tempo. Ademais, é provável que um tempo maior de acompanhamento possa esclarecer as relações investigadas na medida em que se considera a carga alostática mudando no tempo. É necessário que estudos futuros colem biomarcadores específicos para avaliação da carga alostática em múltiplos pontos no tempo.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta tese contribuíram para o estudo da dimensionalidade da carga alostática enquanto conceito latente e se mostraram relevantes diante da escassez de estudos que explorassem o assunto. Ao mesmo tempo, foram apresentados possíveis esclarecimentos sobre alguns dos aspectos que tornam o estudo estrutura dimensional da carga alostática um desafio.

Da mesma forma, os resultados desta tese forneceram evidências de que a medida global da carga alostática é um preditor mais consistente da autoavaliação do estado de saúde do que os seus grupos biológicos e biomarcadores avaliados independentemente. Similarmente, foi possível identificar quais grupos biológicos e biomarcadores componentes da medida global da carga alostática contribuíram mais diretamente e mais significativamente para a pior autoavaliação de saúde ao longo de 4 anos na população do ELSA-Brasil. Por fim, os achados da presente tese adicionam evidências plausíveis à hipótese de que a carga alostática pode ser considerada um indicador de risco precoce útil para predição do estado de saúde subsequente.

Tendo em vista a sua natureza biológica, a carga alostática deve ser idealmente considerada uma medida proximal nos modelos causais e apesar de ser apontada como um preditor de desfechos de saúde e mortalidade, ela já incorpora em si algumas medidas de morbidade, citados previamente como desfechos secundários. Diante disso, é coerente considerar o seu papel como mediador nas associações entre diferentes exposições e desfechos em saúde.

Verificou-se que as dificuldades relacionadas com a operacionalização da carga alostática não se restringem apenas em encontrar um conjunto ótimo de biomarcadores. Deve-se compreender profundamente o processo de desregulação fisiológica oriunda do estresse crônico e da ampla variação de suas consequências em função da interação entre os aspectos genéticos, ambientais e individuais na saúde e na função fisiológica. Além do mais, é necessário o conhecimento profundo dos processos biológicos que medeiam os desfechos de saúde sendo investigados.

É importante ressaltar que o conceito da carga alostática não deve ser invalidado com base na problemática de sua operacionalização, uma vez que a mesma tem sido utilizada como uma importante ferramenta para monitorar desregulações fisiológicas multissistêmicas e prever o risco de doenças.

Espera-se que os resultados da presente tese, gerados a partir de dados do ELSA-Brasil, favoreçam o desenvolvimento de linhas de investigação sobre a carga alostática no contexto

epidemiológico nacional, bem como contribuam para elucidar os aspectos relacionados com a complexidade de sua operacionalização. Por fim, espera-se que a medida da carga alostática seja reconhecida pela sua utilidade preditiva em possibilitar intervenções precoces a nível individual e de saúde pública.

9 REFERÊNCIAS

- ALTMAN, C. E.; VAN HOOK, J.; HILLEMEIER, M. What does self-rated health mean? Changes and variations in the association of obesity with objective and subjective components of self-rated health*. **Journal of health and social behavior**, v. 57, n. 1, p. 39–58, mar. 2016.
- AQUINO, E. M. L. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. **American Journal of Epidemiology**, v. 175, n. 4, p. 315–324, 15 fev. 2012.
- AQUINO, E. M. L. et al. Recrutamento de participantes no Estudo Longitudinal de Saude do Adulto. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 10–18, jun. 2013.
- BABYAK, M. A.; GREEN, S. B. Confirmatory Factor Analysis: An Introduction for Psychosomatic Medicine Researchers. **Psychosomatic Medicine**, v. 72, n. 6, p. 587–597, 1 jul. 2010.
- BARBER, S. et al. Neighborhood Disadvantage and Cumulative Biological Risk Among a Socioeconomically Diverse Sample of African American Adults: An Examination in the Jackson Heart Study. **Journal of racial and ethnic health disparities**, v. 3, n. 3, p. 444–456, set. 2016.
- BECKIE, T. M. A Systematic Review of Allostatic Load, Health, and Health Disparities. **Biological Research For Nursing**, v. 14, n. 4, p. 311–346, 1 out. 2012.
- BENSENOR, I. M. et al. Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 37–47, jun. 2013.
- BENYAMINI, Y. et al. Recovery of self-rated health as a predictor of recurrent ischemic events after first myocardial infarction: a 13-year follow-up. **Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association**, v. 33, n. 4, p. 317–325, abr. 2014.
- BLOMSTEDT, Y.; EMMELIN, M.; WEINEHALL, L. What about healthy participants? The improvement and deterioration of self-reported health at a 10-year follow-up of the Västerbotten Intervention Programme. **Global Health Action**, v. 4, 22 set. 2011.
- BOLLEN, K. A. Multiple indicators: Internal consistency or no necessary relationship? **Quality and Quantity**, v. 18, n. 4, p. 377–385, 1 ago. 1984.
- BOLLEN, K. A.; BAULDRY, S. Three Cs in Measurement Models: Causal Indicators, Composite Indicators, and Covariates. **Psychological methods**, v. 16, n. 3, p. 265–284, set. 2011.
- BOLLEN, K.; LENNOX, R. Conventional wisdom on measurement: A structural equation perspective. **Psychological Bulletin**, v. 110, n. 2, p. 305–314, 1991.
- BOOTH, T.; STARR, J. M.; DEARY, I. Modeling multisystem biological risk in later life: Allostatic load in the lothian birth cohort study 1936. **American Journal of Human Biology**, v. 25, n. 4, p. 538–543, 1 jul. 2013.

BROWN, T. A. **Confirmatory Factor Analysis for Applied Research**. [s.l.] Guilford Press, 2006.

BROWN, T. N.; TURNER, R. J.; MOORE, T. R. The multidimensionality of health: associations between allostatic load and self-report health measures in a community epidemiologic study. **Health Sociology Review**, v. 25, n. 3, p. 272–287, 1 set. 2016.

CAHILL, L. et al. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. **Nature**, v. 371, n. 6499, p. 702–704, 20 out. 1994.

CARVALHO, S. DA R. A carga alostática: uma revisão. **Cad. saúde colet., (Rio J.)**, v. 15, n. 2, p. 257–274, jun. 2007.

CHOR, D. et al. Questionnaire development in ELSA-Brasil: challenges of a multidimensional instrument. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 27–36, jun. 2013.

CHRISTIAN, L. M. et al. Poorer self-rated health is associated with elevated inflammatory markers among older adults. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 10, p. 1495–1504, nov. 2011.

CORTES, T. R.; FAERSTEIN, E.; STRUCHINER, C. J. Utilização de diagramas causais em epidemiologia: um exemplo de aplicação em situação de confusão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 8, 2016.

CRIMMINS, E. M. Trends in the Health of the Elderly. **Annual Review of Public Health**, v. 25, n. 1, p. 79–98, 2004.

CROOK, Z.; BOOTH, T. Considering the Appropriateness of the Factor Analytic Operationalization of Allostatic Load. **Psychosomatic Medicine**, v. 79, n. 1, p. 117–119, 2017.

CULLINAN, J.; GILLESPIE, P. Does Overweight and Obesity Impact on Self-Rated Health? Evidence Using Instrumental Variables Ordered Probit Models. **Health Economics**, v. 25, n. 10, p. 1341–1348, 2016.

DA SILVA, P. M. et al. Standardization of laboratory lipid profile assessment: A call for action with a special focus on the 2016 ESC/EAS dyslipidemia guidelines - Executive summary: A consensus endorsed by the Cardiovascular Risk and Prevention Group of the Portuguese Internal Medicine Society, the Portuguese Atherosclerosis Society, the Portuguese Society of Cardiology, the Portuguese Society of Laboratory Medicine, and the Portuguese Association of Clinical Chemistry. **Revista Portuguesa De Cardiologia: Orgao Oficial Da Sociedade Portuguesa De Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology: An Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology**, v. 37, n. 4, p. 279–283, abr. 2018.

DAMIANI, L. P. **Técnicas de diagnóstico para modelos lineares generalizados com medidas repetidas**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 10 maio 2012.

DANTAS, E. M. et al. Comparison between symbolic and spectral analyses of short-term heart rate variability in a subsample of the ELSA-Brasil study. **Physiological Measurement**, v. 36, n. 10, p. 2119, 2015.

DANTAS, E. M. et al. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA-Brasil

study. **Psychophysiology**, v. 55, n. 6, p. e13052, jun. 2018.

DONLEY, G. A.; CREWS, D. E. **Allostatic load varies by genotype, age, sex, and social factors in American Samoans**. . In: THE 84TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICAL ANTHROPOLOGISTS, ST. LOUIS, MO. 2015Disponível em: <<http://meeting.physanth.org/program/2015/session13/donley-2015-allostatic-load-varies-by-genotype-age-sex-and-social-factors-in-american-samoans.html>>. Acesso em: 5 out. 2016

DOWD, J. B.; SIMANEK, A. M.; AIELLO, A. E. Socio-economic status, cortisol and allostatic load: a review of the literature. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, n. 5, p. 1297–1309, out. 2009.

EDES, A. N.; CREWS, D. E. Allostatic load and biological anthropology. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 162, p. 44–70, 1 jan. 2017.

FOSTER, M. T. So as we worry we weigh: Visible burrow system stress and visceral adiposity. **Physiology & Behavior**, v. 178, p. 151–156, 1 set. 2017.

FRIEDMAN, M. J.; MCEWEN, B. S. Posttraumatic stress disorder, allostatic load, and medical illness. In: SCHNURR, P. P.; GREEN, B. L. (Eds.). . **Trauma and health: Physical health consequences of exposure to extreme stress**. Washington, DC, US: American Psychological Association, 2004. p. 157–188.

GALENKAMP, H. et al. Seventeen-year time trend in poor self-rated health in older adults: changing contributions of chronic diseases and disability. **European Journal of Public Health**, v. 23, n. 3, p. 511–517, jun. 2013.

GALLO, L. C.; FORTMANN, A. L.; MATTEI, J. Allostatic Load and the Assessment of Cumulative Biological Risk in Biobehavioral Medicine: Challenges and Opportunities. **Psychosomatic medicine**, v. 76, n. 7, p. 478–480, set. 2014.

GOLD, P. W.; GOODWIN, F. K.; CHROUSOS, G. P. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). **The New England Journal of Medicine**, v. 319, n. 7, p. 413–420, 18 ago. 1988.

GOLDMAN, N. et al. Socio-economic differentials. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 10, p. 1070–1074, out. 2006.

GOLDSTEIN, D. S.; MCEWEN, B. Allostasis, Homeostats, and the Nature of Stress. **Stress**, v. 5, n. 1, p. 55–58, 1 jan. 2002.

GRAY, J. D. et al. Genomic and epigenomic mechanisms of glucocorticoids in the brain. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 11, p. 661–673, nov. 2017.

GRUENEWALD, T. L. et al. Combinations of biomarkers predictive of later life mortality. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 38, p. 14158–14163, 19 set. 2006.

HAIR, J. F. et al. **Análise multivariada de dados - 6ed.** [s.l.] Bookman Editora, 2009.

HAUSER, R. M. Disaggregating a social-psychological model of educational attainment.

Social Science Research, v. 1, n. 2, p. 159–188, 1 jun. 1972.

HU, L.; BENTLER, P. M. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. **Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal**, v. 6, n. 1, p. 1–55, 1 jan. 1999.

JARCZOK, M. N. et al. Investigating the Associations of Self-Rated Health: Heart Rate Variability Is More Strongly Associated than Inflammatory and Other Frequently Used Biomarkers in a Cross Sectional Occupational Sample. **PLoS ONE**, v. 10, n. 2, 18 fev. 2015.

JOHANSSON, G.; HUANG, Q.; LINDFORS, P. A life-span perspective on women's careers, health, and well-being. **Social Science & Medicine**, v. 65, n. 4, p. 685–697, ago. 2007.

JUSTER, R.-P. et al. Sex-specific interaction effects of age, occupational status, and workplace stress on psychiatric symptoms and allostatic load among healthy Montreal workers. **Stress**, v. 16, n. 6, p. 616–629, 1 nov. 2013.

JUSTER, R.-P.; LUPIEN, S. A Sex- and Gender-Based Analysis of Allostatic Load and Physical Complaints. **Gender Medicine**, v. 9, n. 6, p. 511–523, dez. 2012.

JUSTER, R.-P.; MCEWEN, B. S.; LUPIEN, S. J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 1, p. 2–16, set. 2010.

JYLHÄ, M.; VOLPATO, S.; GURALNIK, J. M. Self-rated health showed a graded association with frequently used biomarkers in a large population sample. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 59, n. 5, p. 465–471, maio 2006.

KARLAMANGLA, A. S. et al. Allostatic load as a predictor of functional decline. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 55, n. 7, p. 696–710, 1 jul. 2002.

KARLAMANGLA, A. S.; SINGER, B. H.; SEEMAN, T. E. Reduction in Allostatic Load in Older Adults Is Associated With Lower All-cause Mortality Risk: MacArthur Studies of Successful Aging. **Psychosomatic Medicine**, v. 68, n. 3, p. 500–507, 1 maio 2006.

KIM, J.-O.; MUELLER, C. W. **Factor Analysis: Statistical Methods and Practical Issues**. [s.l.] SAGE, 1978.

KORTE, S. M. et al. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Individual differences in behavior and physiology; causes and consequences. Individual differences in behavior and physiology; causes and consequences. v. 29, n. 1, p. 3–38, fev. 2005.

LESHEM-RUBINOW, E. et al. Self-rated health is associated with elevated C-reactive protein even among apparently healthy individuals. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 17, n. 4, p. 213–218, abr. 2015.

LEYS, C. et al. Detecting outliers: Do not use standard deviation around the mean, use absolute deviation around the median. **Journal of Experimental Social Psychology**, v. 49, n. 4, p. 764–766, 1 jul. 2013.

- LIAO, D. et al. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus--The ARIC Study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 30, n. 3, p. 211–221, dez. 1995.
- LIPOWICZ, A.; SZKLARSKA, A.; MALINA, R. M. Allostatic load and socioeconomic status in Polish adult men. **Journal of Biosocial Science**, v. 46, n. 2, p. 155–167, mar. 2014.
- LITTLE, R. J. A.; RUBIN, D. B. **Statistical Analysis with Missing Data**. 2 edition ed. Hoboken, N.J: Wiley-Interscience, 2002.
- LOHMANN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric Standardization Reference Manual**. [s.l.] Human Kinetics Books, Champaign, Ill., 1988.
- MARKS, D. F. Dyshomeostasis, obesity, addiction and chronic stress. **Health Psychology Open**, v. 3, n. 1, p. 2055102916636907, jan. 2016.
- MATHEWS, E. H.; LIEBENBERG, L. A practical quantification of blood glucose production due to high-level chronic stress. **Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress**, v. 28, n. 4, p. 327–332, out. 2012.
- MAUSS, D. et al. Measuring allostatic load in the workforce: a systematic review. **Industrial Health**, v. 53, n. 1, p. 5–20, jan. 2015.
- MAUSS, D.; JARCZOK, M. N.; FISCHER, J. E. A streamlined approach for assessing the Allostatic Load Index in industrial employees. **Stress**, v. 18, n. 4, p. 475–483, 4 jul. 2015.
- MAY, M. et al. Protection from glucocorticoid induced thymic involution by dehydroepiandrosterone. **Life Sciences**, v. 46, n. 22, p. 1627–1631, 1990.
- MCCAFFERY, J. M. et al. Factor Structure Underlying Components of Allostatic Load. **PLOS ONE**, v. 7, n. 10, p. e47246, 24 out. 2012.
- MCEWEN, B. et al. **Allostatic Load - a review of literature**. Disponível em: <<http://www.dva.gov.au/sites/default/files/files/consultation%20and%20grants/healthstudies/allostatic/allostatic.pdf>>.
- MCEWEN, B. S. Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 3, p. 171–179, 15 jan. 1998.
- MCEWEN, B. S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance11Published on the World Wide Web on 22 November 2000. **Brain Research**, v. 886, n. 1–2, p. 172–189, dez. 2000.
- MCEWEN, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 8, n. 4, p. 367–381, dez. 2006.
- MCEWEN, B. S. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. **European journal of pharmacology**, v. 583, n. 2–3, p. 174–185, 7 abr. 2008.
- MCEWEN, B. S.; SAKAI, R. R.; SPENCER, R. L. Adrenal steroid effects on the brain: Versatile hormones with good and bad effects. In: **Hormonally induced changes in mind and brain**. San Diego, CA, US: Academic Press, 1993. p. 157–189.

MCEWEN, B. S.; SEEMAN, T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 896, p. 30–47, 1999.

MCEWEN, B. S.; STELLAR, E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. **Archives of Internal Medicine**, v. 153, n. 18, p. 2093–2101, 27 set. 1993.

MCEWEN, B. S.; WINGFIELD, J. C. The concept of allostasis in biology and biomedicine. **Hormones and Behavior**, v. 43, n. 1, p. 2–15, jan. 2003.

MCEWEN, B. S.; WINGFIELD, J. C. What's in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. **Hormones and behavior**, v. 57, n. 2, p. 105, fev. 2010.

MICHELSON, D. et al. Bone Mineral Density in Women with Depression. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 16, p. 1176–1181, 17 out. 1996.

MILL, J. G. et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 54–62, jun. 2013.

MILLARD, L. A. C. et al. MR-PheWAS: hypothesis prioritization among potential causal effects of body mass index on many outcomes, using Mendelian randomization. **Scientific Reports**, v. 5, p. 16645, 16 nov. 2015.

MILLER, J. Reaction time analysis with outlier exclusion: bias varies with sample size. **The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology**, v. 43, n. 4, p. 907–912, nov. 1991.

MODIG, K. et al. Stable or improved health status in the population 65 years and older in Stockholm, Sweden – an 8-year follow-up of self-reported health items. **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 44, n. 5, p. 480–489, 1 jul. 2016.

MORALES, A. J. et al. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 78, n. 6, p. 1360–1367, jun. 1994.

Mplus Discussion >> Large variances. Disponível em: <<http://www.statmodel.com/discussion/messages/14/11947.html>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

MULLER, J. E.; TOFLER, G. H.; STONE, P. H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. **Circulation**, v. 79, n. 4, p. 733–743, abr. 1989.

MUNCK, A.; GUYRE, P. M.; HOLBROOK, N. J. Physiological Functions of Glucocorticoids in Stress and Their Relation to Pharmacological Actions. **Endocrine Reviews**, v. 5, n. 1, p. 25–44, 1 jan. 1984.

NIELSEN, L.; SEEMAN, T.; HAHN, A. **NIA Exploratory Workshop on Allostatic Load**. [s.l.] Behavioral and Social Research Program - National Institute of Aging, nov. 2007. Disponível em: <<https://macses.ucsf.edu/research/allostatic/NIAworkshop.php>>. Acesso em: 14 maio. 2019.

NOREEN GOLDMAN. **Allostatic Load - Measurement issues and future direction.pdf**. In: SUMMER COURSE IN BIODEMOGRAPHY. University of Colorado Population Center &

Institute of Behavioral Science, 11 jun. 2007. Disponível em: <http://www.colorado.edu/ibs/cupc/short_courses/biodemography/lectures/Goldman_II.pdf>. Acesso em: 7 jun. 2016

NOWOTNY, B. et al. Effects of acute psychological stress on glucose metabolism and subclinical inflammation in patients with post-traumatic stress disorder. **Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme**, v. 42, n. 10, p. 746–753, set. 2010.

PARKER, M. G.; THORSLUND, M. Health Trends in the Elderly Population: Getting Better and Getting Worse. **The Gerontologist**, v. 47, n. 2, p. 150–158, 1 abr. 2007.

PETT, M. A.; LACKEY, N. R.; SULLIVAN, J. J. **Making Sense of Factor Analysis: The Use of Factor Analysis for Instrument Development in Health Care Research**. [s.l.] SAGE, 2003.

PICARD, M. et al. Mitochondrial Nexus To Allostatic Load Biomarkers. **Psychosomatic medicine**, v. 79, n. 1, p. 114–117, jan. 2017.

PICARD, M.; JUSTER, R.-P.; MCEWEN, B. S. Mitochondrial allostatic load puts the “gluc” back in glucocorticoids. **Nature Reviews. Endocrinology**, v. 10, n. 5, p. 303–310, maio 2014.

QUIRARTE, G. L.; ROOZENDAAL, B.; MCGAUGH, J. L. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 25, p. 14048–14053, 9 dez. 1997.

READ, S.; GRUNDY, E. **Allostatic load – a challenge to measure multisystem physiological dysregulation. Pathways Node at NCRM**. [s.l.] London School of Hygiene & Tropical / University of Cambridge, 12 set. 2012. Disponível em: <<http://eprints.ncrm.ac.uk/2879/>>. Acesso em: 5 maio. 2019.

RETHORST, C. D. et al. Physical Activity Moderates the Relationship Between Depressive Symptoms and Allostatic Load. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 42, p. 58–59, maio 2010.

RODRIGUEZ, A. C. I. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. **Psychoneuroendocrinology**, v. 62, p. 301–318, 1 dez. 2015.

ROSMOND, R. Stress induced disturbances of the HPA axis: a pathway to Type 2 diabetes? **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 9, n. 2, p. RA35-39, fev. 2003.

RYFF, C. D.; RADLER, B. T.; FRIEDMAN, E. M. Persistent Psychological Well-being Predicts Improved Self-Rated Health Over 9-10 Years: Longitudinal Evidence from MIDUS. **Health Psychology Open**, v. 2, n. 2, dez. 2015.

SAJADIEH, A. et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. **European Heart Journal**, v. 25, n. 5, p. 363–370, mar. 2004.

SAPOLSKY, R. M.; KREY, L. C.; MCEWEN, B. S. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. **Endocrine Reviews**, v. 7, n. 3, p. 284–301, ago. 1986.

SAPOLSKY, R. M.; ROMERO, L. M.; MUNCK, A. U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. **Endocrine Reviews**, v. 21, n. 1, p. 55–89, fev. 2000.

SAUDNY, H.; CAO, Z.; EGELAND, G. M. Poor self-reported health and its association with biomarkers among Canadian Inuit. **International Journal of Circumpolar Health**, v. 71, 2012.

SCHMIDT, M. I. et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 105–112, jun. 2013.

SCHULKIN, J. (ED.). **Allostasis, homeostasis and the costs of physiological adaptation**. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2012.

SEEMAN, T. et al. Education, income and ethnic differences in cumulative biological risk profiles in a national sample of US adults: NHANES III (1988-1994). **Social Science & Medicine (1982)**, v. 66, n. 1, p. 72–87, jan. 2008.

SEEMAN, T. et al. Socio-economic differentials in peripheral biology: Cumulative allostatic load. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1186, n. 1, p. 223–239, 1 fev. 2010a.

SEEMAN, T. et al. Modeling multisystem biological risk in young adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. **American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council**, v. 22, n. 4, p. 463–472, ago. 2010b.

SEEMAN, T. et al. Modeling multisystem biological risk in young adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. **American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council**, v. 22, n. 4, p. 463–472, ago. 2010c.

SEEMAN, T. E. et al. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 8, p. 4770–4775, 10 abr. 2001.

SEEMAN, T. E. et al. Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality: MacArthur Studies of Successful Aging. **Social Science & Medicine**, v. 58, n. 10, p. 1985–1997, maio 2004.

SEEMAN TE et al. Price of adaptation—allostatic load and its health consequences: Macarthur studies of successful aging. **Archives of Internal Medicine**, v. 157, n. 19, p. 2259–2268, 27 out. 1997.

SELYE, H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. **Nature**, v. 138, n. 3479, p. 32–32, 4 jul. 1936.

SEPLAKI, C. L. et al. A comparative analysis of measurement approaches for physiological dysregulation in an older population. **Experimental Gerontology**, v. 40, n. 5, p. 438–449, maio 2005.

SHEU, C. Regression analysis of correlated binary outcomes. **Behavior Research Methods, Instruments, & Computers**, v. 32, n. 2, p. 269–273, 1 jun. 2000.

SHIVPURI, S. et al. The Association Between Chronic Stress Type and C-Reactive Protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): Does Gender Make a Difference? **Journal of Behavioral Medicine**, v. 35, n. 1, p. 74–85, fev. 2012.

SIDDIQUI, A. et al. Endocrine stress responses and risk of type 2 diabetes mellitus. **Stress**, v. 18, n. 5, p. 498–506, 3 set. 2015.

SILVERTHORN, D. U. et al. **Fisiologia humana uma abordagem integrada**. Barueri, SP: Manole, 2003.

SLOPEN, N. et al. Childhood Adversity, Adult Neighborhood Context, and Cumulative Biological Risk for Chronic Diseases in Adulthood. **Psychosomatic Medicine**, v. 76, n. 7, p. 481, set. 2014.

SOLÍS, C. B. et al. Physiological wear-and-tear and later subjective health in mid-life: Findings from the 1958 British birth cohort. **Psychoneuroendocrinology**, v. 74, p. 24–33, 1 dez. 2016.

STEFANAKI, C. et al. Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. **Hormones**, v. 17, n. 1, p. 33–43, 1 mar. 2018.

STONE, C. M. et al. Lipid reactivity to stress: II. Biological and behavioral influences. **Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association**, v. 18, n. 3, p. 251–261, maio 1999.

THAYER, J. F. et al. Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers. **International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology**, v. 59, n. 3, p. 244–250, mar. 2006.

THAYER, J. F. et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 2, p. 747–756, 1 fev. 2012.

THAYER, J. F.; LANE, R. D. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. **Biological Psychology**, v. 74, n. 2, p. 224–242, fev. 2007.

THAYER, J. F.; STERNBERG, E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1088, p. 361–372, nov. 2006.

TSANG, A. H. et al. Interaction of circadian and stress systems in the regulation of adipose physiology. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 19, n. 2, p. 103–115, ago. 2014.

TWISK, J. W. R. **Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology: A Practical Guide**. 1 edition ed. Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press, 2003.

UEBERSAX, J. S. Probit Latent Class Analysis with Dichotomous or Ordered Category Measures: Conditional Independence/Dependence Models. **Applied Psychological Measurement**, v. 23, n. 4, p. 283–297, 1 dez. 1999.

- ULRICH-LAI, Y. M. et al. Stress Exposure, Food Intake, and Emotional State. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 18, n. 4, p. 381–399, 2015.
- VALENTINI, F.; DAMÁSIO, B. F. Variância Média Extraída e Confiabilidade Composta: Indicadores de Precisão. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 32, n. 2, 2016.
- VANITALLIE, T. B. Stress: a risk factor for serious illness. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 51, n. 6 Suppl 1, p. 40–45, jun. 2002.
- VELICER, W. F.; FAVA, J. L. Affects of variable and subject sampling on factor pattern recovery. **Psychological Methods**, v. 3, n. 2, p. 231–251, 1998.
- VENEZUELA, M. K. **Modelos lineares generalizados para análise de dados com medidas repetidas**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 4 jul. 2003.
- WANG, J.; WANG, X. **Structural Equation Modeling: Applications Using Mplus**. 1 edition ed. Chichester, West Sussex England ; Hoboken, N.J: Wiley, 2012.
- WILEY, J. F. et al. Modeling Multisystem Physiological Dysregulation. **Psychosomatic Medicine**, v. 78, n. 3, p. 290–301, abr. 2016.
- WOLINSKY, F. D. et al. Self-Rated Health: Changes, Trajectories, and Their Antecedents Among African Americans. **Journal of aging and health**, v. 20, n. 2, p. 143–158, mar. 2008.
- WRIGHT, B. E. et al. Antigluco-corticoid action of dehydroepiandrosterone in young obese Zucker rats. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 16, n. 8, p. 579–583, ago. 1992.
- YANG, Y.; KOZLOSKI, M. Sex Differences in Age Trajectories of Physiological Dysregulation: Inflammation, Metabolic Syndrome, and Allostatic Load. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 66A, n. 5, p. 493–500, maio 2011.

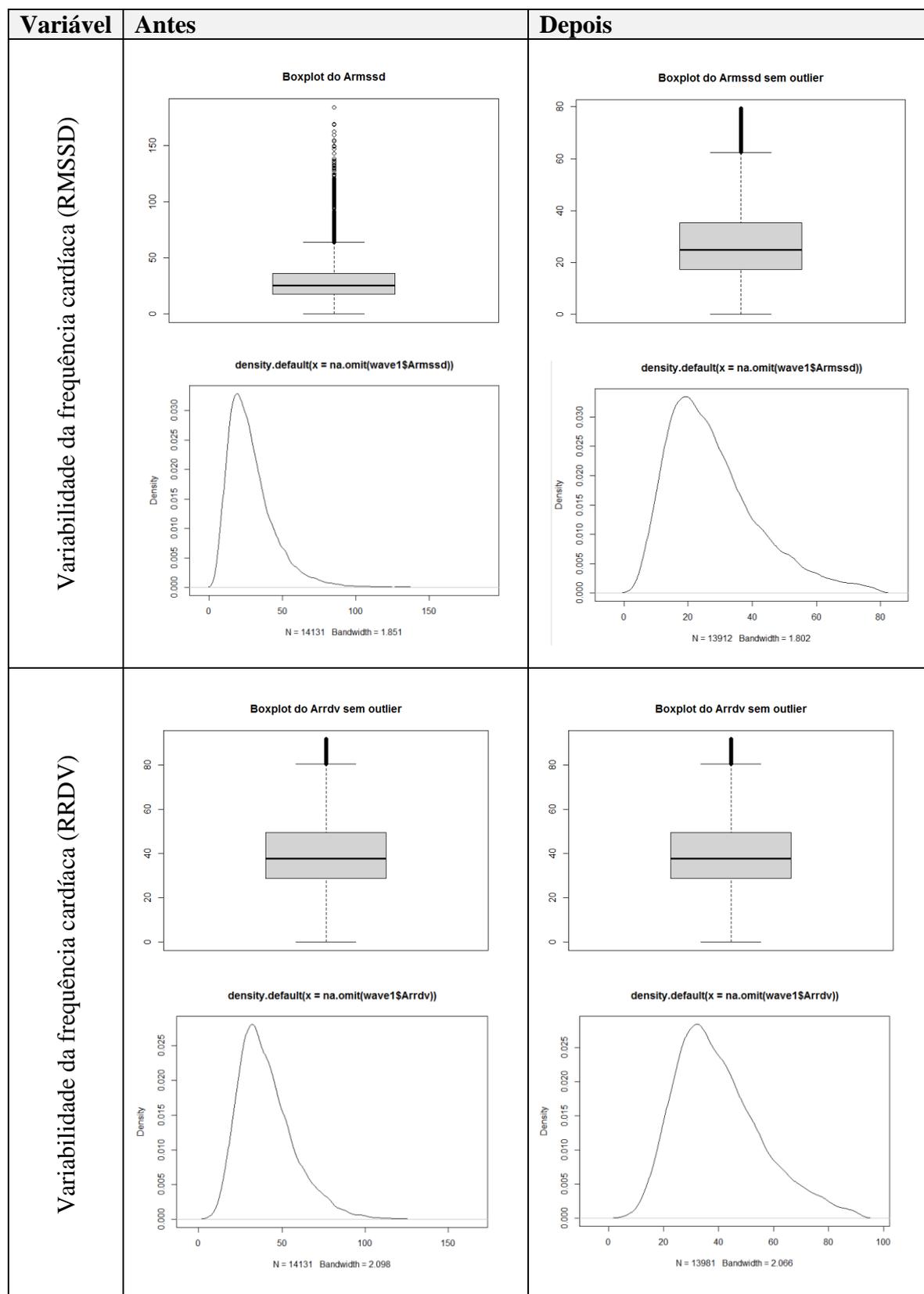
APÊNDICES

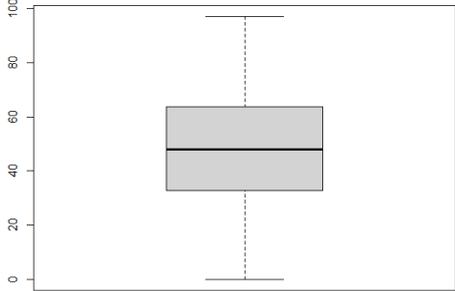
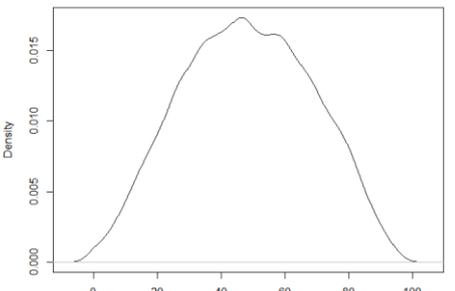
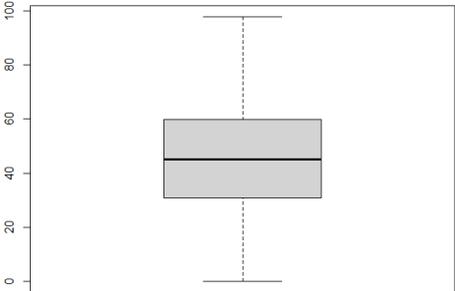
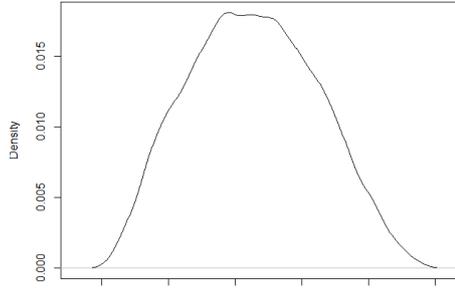
APÊNDICE A – Padrão de dados faltantes

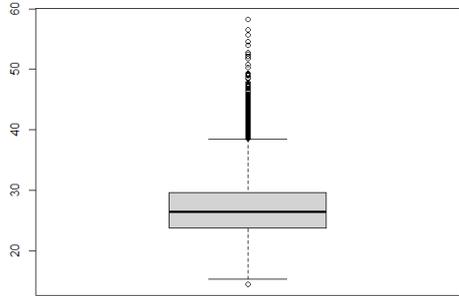
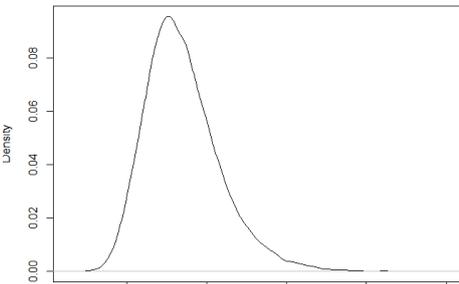
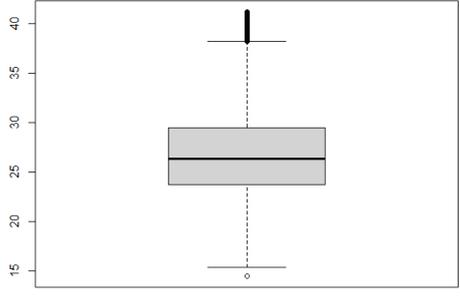
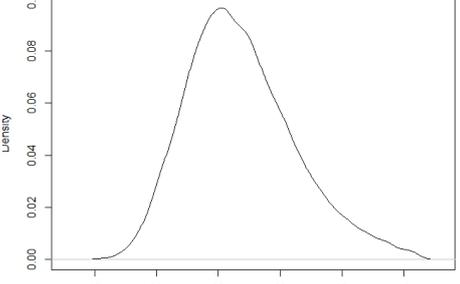
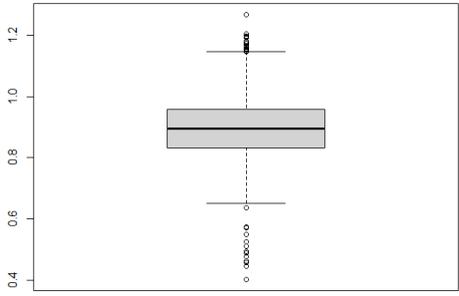
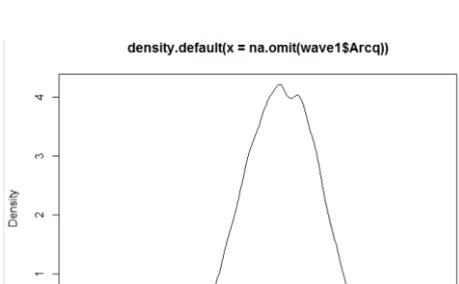
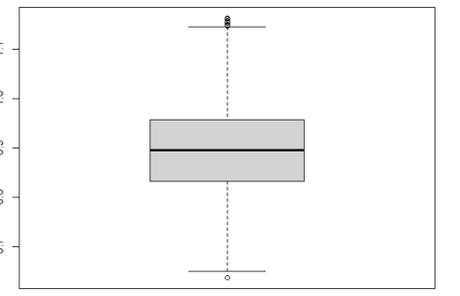
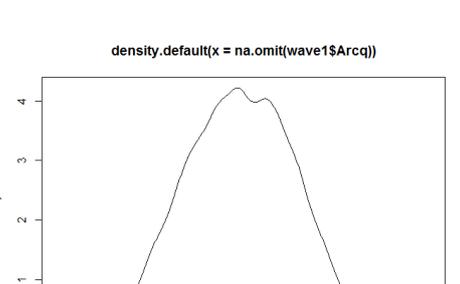
```
> md.pattern(wave1_AL, plot = TRUE)
```

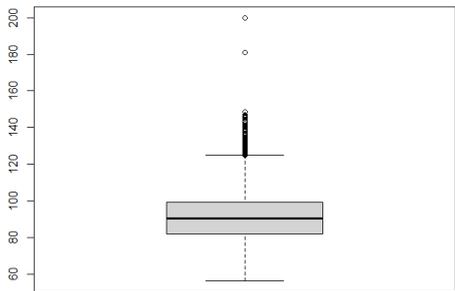
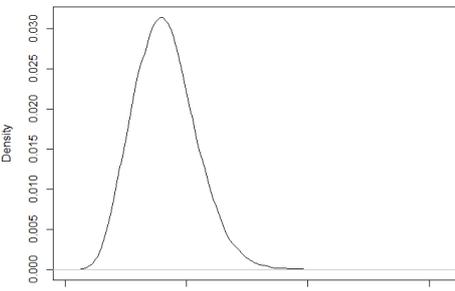
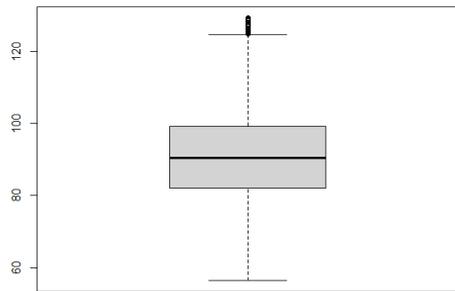
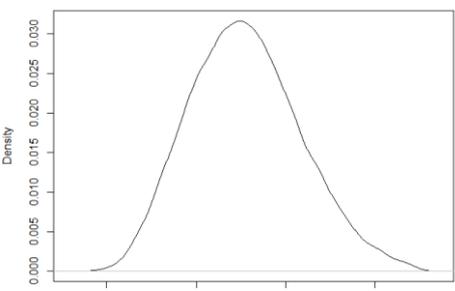
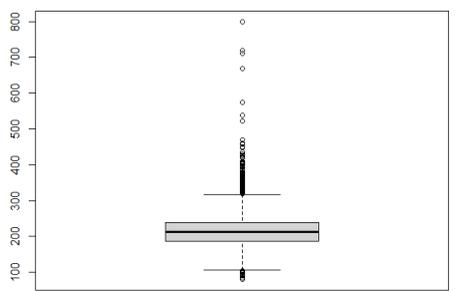
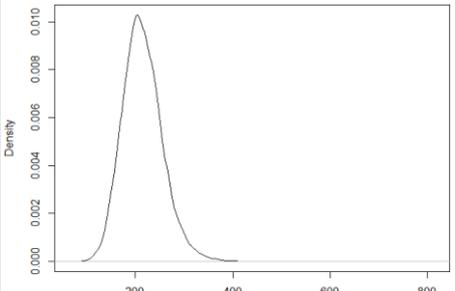
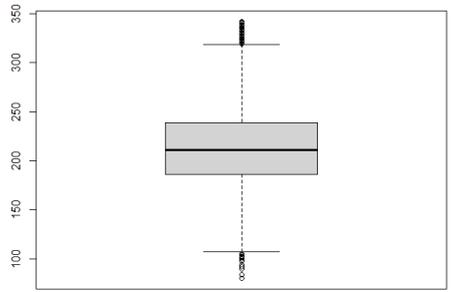
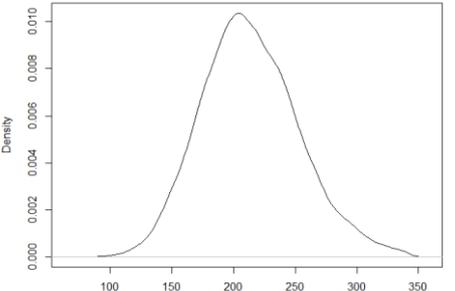
	idelsa	Apsis	Apdia	Acint	Acol	Aimcl	Ahd1	Aglic	Arcq	Atrig	Ald1	Ainsul	Ahbalc	Aleuco	Apcr	Afcm	Armssd	Arrdv	
13635	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
926	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2
307	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	3
103	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	3
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	2
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	4
32	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	3
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	2
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	4
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	3
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	2
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	2
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	2
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	3
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	2
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	3
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	3
1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	3
1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2
1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	5
1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
3	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	4
2	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	9
2	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	4
	0	0	0	3	5	6	7	7	8	9	9	14	20	53	117	345	974	974	2551

APÊNDICE B – Distribuição das medidas biológicas da carga alostática antes e após a exclusão dos *outliers* (linha de base, 2008-2010; n=15.105)

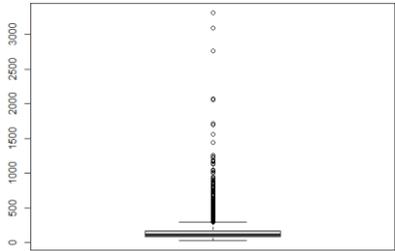
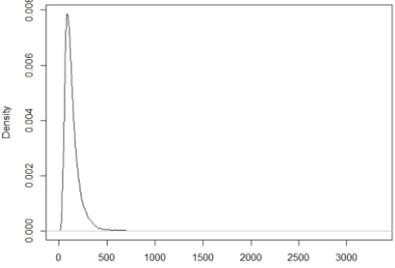
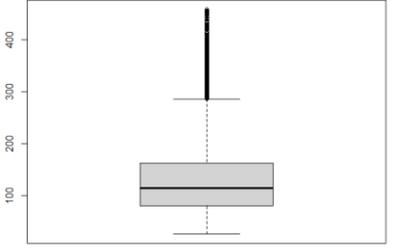
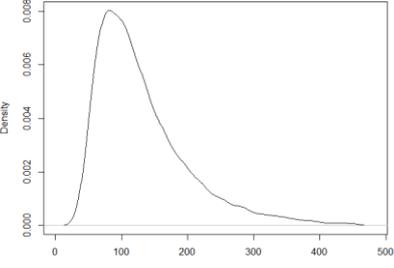
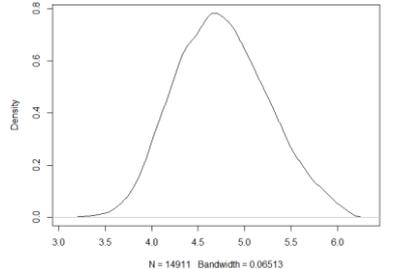
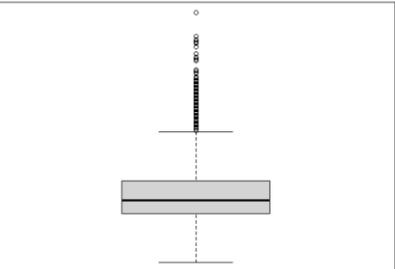
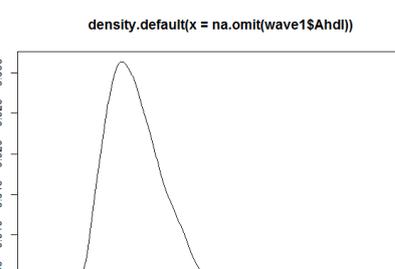


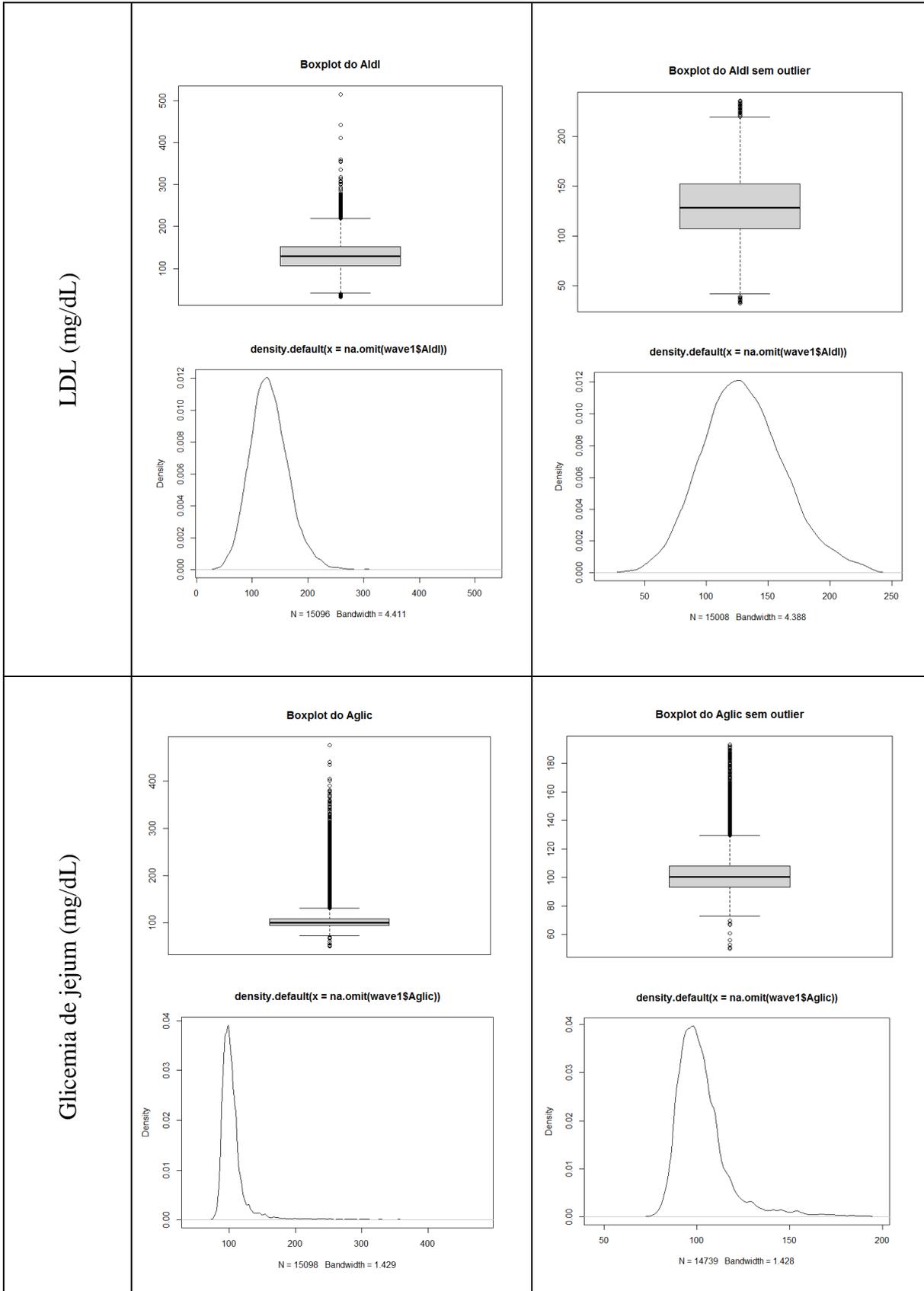
Variável	Antes	Depois
Baixa frequência da VFC (n.u.)	<p style="text-align: center;">Boxplot do Alfhrv</p>  <p style="text-align: center;">density.default(x = na.omit(wave1\$Alfhrv))</p>  <p style="text-align: center;">N = 14131 Bandwidth = 2.719</p>	
Baixa frequência da VFC (n.u.)	<p style="text-align: center;">Boxplot do Ahfhrv</p>  <p style="text-align: center;">density.default(x = na.omit(wave1\$Ahfhrv))</p>  <p style="text-align: center;">N = 14131 Bandwidth = 2.559</p>	

Variável	Antes	Depois
Índice de massa corporal (kg/m ²)	<p style="text-align: center;">Boxplot do Aimc1</p>  <p style="text-align: center;"><code>density.default(x = na.omit(wave1\$Aimc1))</code></p>  <p style="text-align: center;">N = 15099 Bandwidth = 0.5789</p>	<p style="text-align: center;">Boxplot do Aimc1 sem outlier</p>  <p style="text-align: center;"><code>density.default(x = na.omit(wave1\$Aimc1))</code></p>  <p style="text-align: center;">N = 14944 Bandwidth = 0.5705</p>
Razão cintura quadril (cm)	<p style="text-align: center;">Boxplot do Arcq</p>  <p style="text-align: center;"><code>density.default(x = na.omit(wave1\$Arcq))</code></p>  <p style="text-align: center;">N = 15097 Bandwidth = 0.01152</p>	<p style="text-align: center;">Boxplot do Arcq sem outlier</p>  <p style="text-align: center;"><code>density.default(x = na.omit(wave1\$Arcq))</code></p>  <p style="text-align: center;">N = 15073 Bandwidth = 0.01139</p>

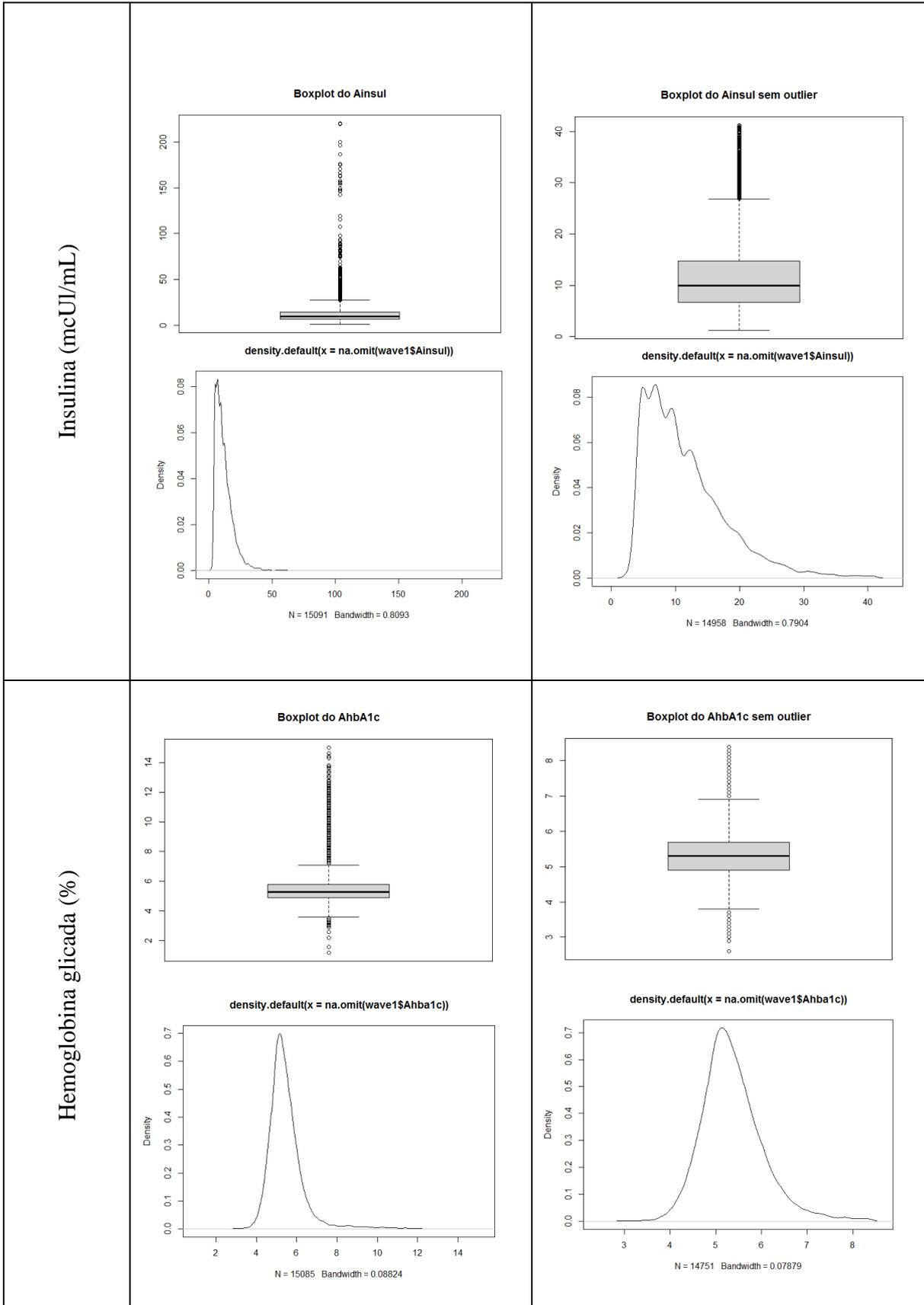
Variável	Antes	Depois
<p>Circunferência da cintura (cm)</p>	<p style="text-align: center;">Boxplot do Acint</p>  <p style="text-align: center;">density.default(x = na.omit(wave1\$Acint))</p>  <p style="text-align: center;">N = 15102 Bandwidth = 1.676</p>	<p style="text-align: center;">Boxplot do Acint sem outlier</p>  <p style="text-align: center;">density.default(x = na.omit(wave1\$Acint))</p>  <p style="text-align: center;">N = 15030 Bandwidth = 1.625</p>
<p>Colesterol total (mg/dL)</p>	<p style="text-align: center;">Boxplot do Acol</p>  <p style="text-align: center;">density.default(x = na.omit(wave1\$Acol))</p>  <p style="text-align: center;">N = 15100 Bandwidth = 5.195</p>	<p style="text-align: center;">Boxplot do Acol sem outlier</p>  <p style="text-align: center;">density.default(x = na.omit(wave1\$Acol))</p>  <p style="text-align: center;">N = 14996 Bandwidth = 5.203</p>

Variável	Antes	Depois
----------	-------	--------

<p style="text-align: center;">Triglicérides (mg/dL)</p>	<p style="text-align: center;">Boxplot do Atrig</p>  <p style="text-align: center;">density.default(x = na.omit(wave1\$Atrig))</p>  <p style="text-align: center;">N = 15096 Bandwidth = 8.235</p>	<p style="text-align: center;">Boxplot do Atrig sem outlier</p>  <p style="text-align: center;">density.default(x = na.omit(wave1\$Atrig))</p>  <p style="text-align: center;">N = 14911 Bandwidth = 8.058</p> <p style="text-align: center;">density.default(x = na.omit(log(wave1\$Atrig)))</p>  <p style="text-align: center;">N = 14911 Bandwidth = 0.06513</p>
	<p style="text-align: center;">HDL (mg/dL)</p>	<p style="text-align: center;">Boxplot do Ahdl</p>  <p style="text-align: center;">density.default(x = na.omit(wave1\$Ahdl))</p>  <p style="text-align: center;">N = 15098 Bandwidth = 1.863</p>
<p>Variável</p>		<p>Antes</p>

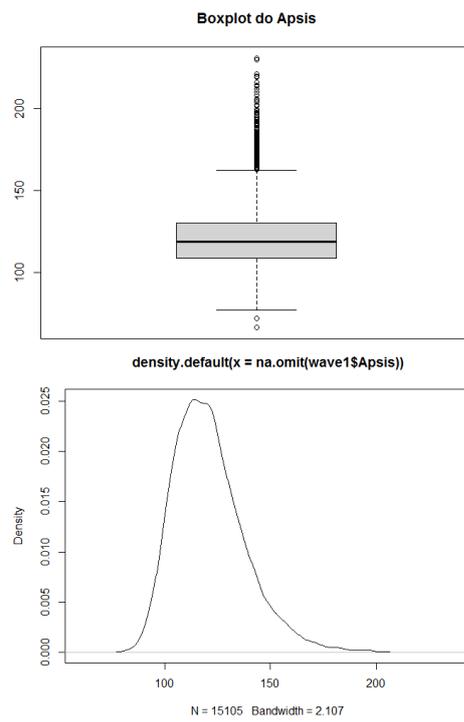


Variável	Antes	Depois
----------	-------	--------

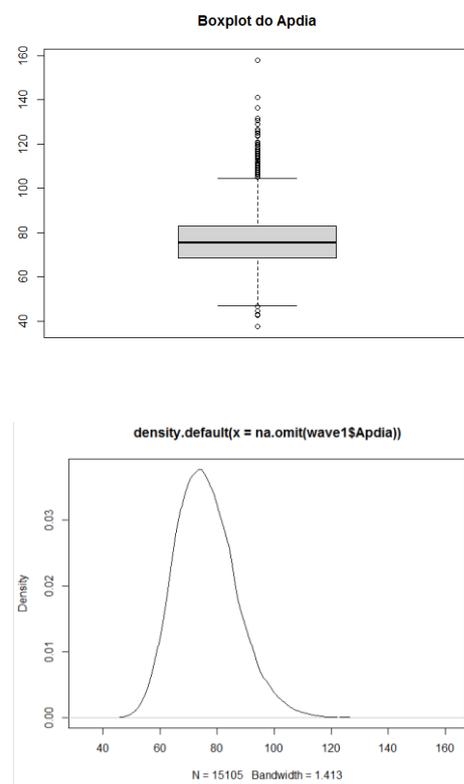


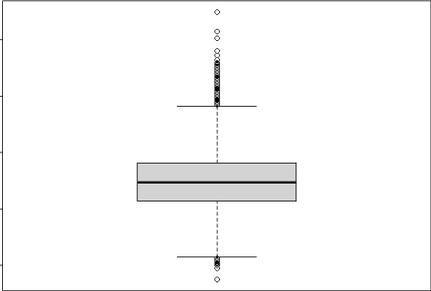
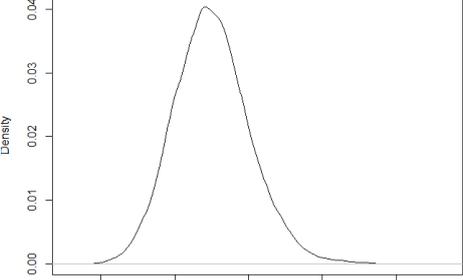
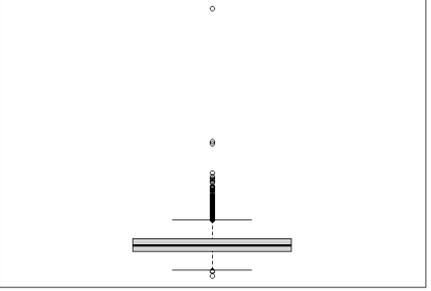
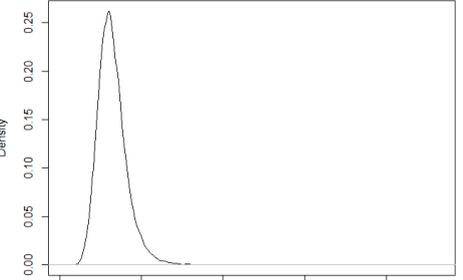
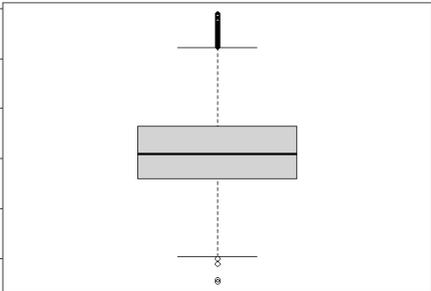
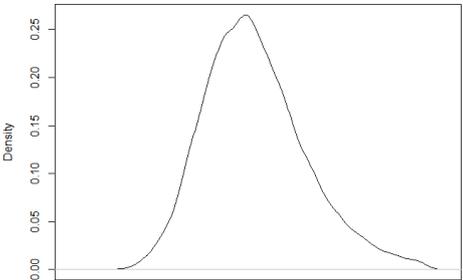
Variável	Antes	Depois
----------	-------	--------

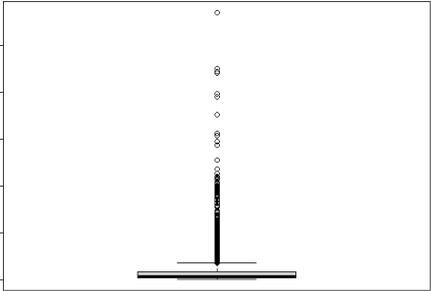
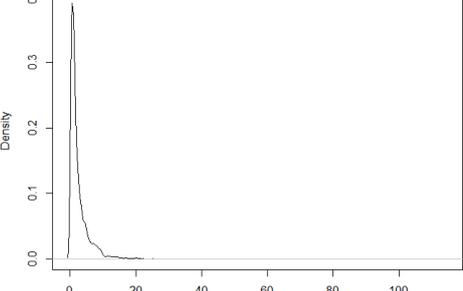
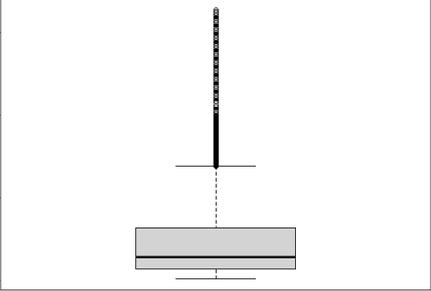
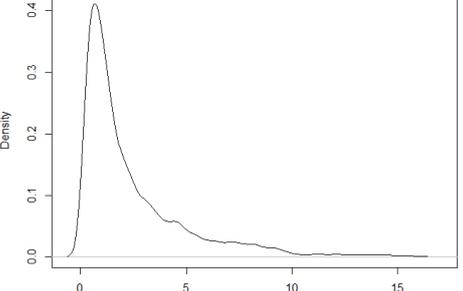
Pressão arterial sistólica (mmHg)



Pressão arterial diastólica (mmHg)



Variável	Antes	Depois
Frequência cardíaca média (bpm)	<p style="text-align: center;">Boxplot do Afcm</p>  <p style="text-align: center;"><code>density.default(x = na.omit(wave1\$Afcm))</code></p>  <p style="text-align: center;">N = 14760 Bandwidth = 1.329</p>	
Leucócitos (L)	<p style="text-align: center;">Boxplot do Aleuco</p>  <p style="text-align: center;"><code>density.default(x = na.omit(wave1\$Aleuco))</code></p>  <p style="text-align: center;">N = 15052 Bandwidth = 0.206</p>	<p style="text-align: center;">Boxplot do Aleuco sem outlier</p>  <p style="text-align: center;"><code>density.default(x = na.omit(wave1\$Aleuco))</code></p>  <p style="text-align: center;">N = 14901 Bandwidth = 0.2064</p>

Variável	Antes	Depois
Proteína C-Reativa (mg/L)	<p data-bbox="539 309 657 331">Boxplot do Apcr</p>  <p data-bbox="466 678 746 701">density.default(x = na.omit(wave1\$Apcr))</p>  <p data-bbox="523 1037 689 1059">N = 14988 Bandwidth = 0.2552</p>	<p data-bbox="1018 309 1216 331">Boxplot do Apcr sem outlier</p>  <p data-bbox="992 678 1273 701">density.default(x = na.omit(wave1\$Apcr))</p>  <p data-bbox="1050 1037 1216 1059">N = 14744 Bandwidth = 0.2453</p>

APÊNDICE C – Comparação das saídas das análises com as variáveis biológicas originais (banco AllostLoadC) e truncadas (banco AllostLoadT)

Modelo Testado	AllostLoadC	Modelo Testado	AllostLoadT																																		
AllostLoadC	Converge com warning message	AllostLoadT	Converge com warning message																																		
6 fatores 19 variáveis	<p>THE MODEL ESTIMATION TERMINATED NORMALLY</p> <p>THE STANDARD ERRORS OF THE MODEL PARAMETER ESTIMATES MAY NOT BE TRUSTWORTHY FOR SOME PARAMETERS DUE TO A NON-POSITIVE DEFINITE FIRST-ORDER DERIVATIVE PRODUCT MATRIX. THIS MAY BE DUE TO THE STARTING VALUES BUT MAY ALSO BE AN INDICATION OF MODEL NONIDENTIFICATION. THE CONDITION NUMBER IS 0.105D-10. PROBLEM INVOLVING THE FOLLOWING PARAMETER: Parameter 61, CACOL</p> <p>WARNING: THE LATENT VARIABLE COVARIANCE MATRIX (PSI) IS NOT POSITIVE DEFINITE. THIS COULD INDICATE A NEGATIVE VARIANCE/RESIDUAL VARIANCE FOR A LATENT VARIABLE, A CORRELATION GREATER OR EQUAL TO ONE BETWEEN TWO LATENT VARIABLES, OR A LINEAR DEPENDENCY AMONG MORE THAN TWO LATENT VARIABLES. CHECK THE TECH4 OUTPUT FOR MORE INFORMATION. PROBLEM INVOLVING VARIABLE CACINT.</p> <p>Índices de ajuste não são bons:</p> <p>RMSEA (Root Mean Square Error Of Approximation)</p> <table> <tr> <td>Estimate</td> <td>0.104</td> <td></td> </tr> <tr> <td>90 Percent C.I.</td> <td>0.103</td> <td>0.105</td> </tr> <tr> <td>Probability RMSEA <= .05</td> <td>0.000</td> <td></td> </tr> </table> <p>CFI/TLI</p> <table> <tr> <td>CFI</td> <td>0.426</td> </tr> <tr> <td>TLI</td> <td>0.284</td> </tr> </table> <p>Chi-Square Test of Model Fit for the Baseline Model</p> <table> <tr> <td>Value</td> <td>38947.036</td> </tr> <tr> <td>Degrees of Freedom</td> <td>171</td> </tr> <tr> <td>P-Value</td> <td>0.0000</td> </tr> </table> <p>SRMR (Standardized Root Mean Square Residual)</p>	Estimate	0.104		90 Percent C.I.	0.103	0.105	Probability RMSEA <= .05	0.000		CFI	0.426	TLI	0.284	Value	38947.036	Degrees of Freedom	171	P-Value	0.0000	<p>6 fatores 19 variáveis</p> <p>THE MODEL ESTIMATION TERMINATED NORMALLY</p> <p>THE STANDARD ERRORS OF THE MODEL PARAMETER ESTIMATES MAY NOT BE TRUSTWORTHY FOR SOME PARAMETERS DUE TO A NON-POSITIVE DEFINITE FIRST-ORDER DERIVATIVE PRODUCT MATRIX. THIS MAY BE DUE TO THE STARTING VALUES BUT MAY ALSO BE AN INDICATION OF MODEL NONIDENTIFICATION. THE CONDITION NUMBER IS 0.428D-11. PROBLEM INVOLVING PARAMETER 61. CACOL</p> <p>WARNING: THE LATENT VARIABLE COVARIANCE MATRIX (PSI) IS NOT POSITIVE DEFINITE. THIS COULD INDICATE A NEGATIVE VARIANCE/RESIDUAL VARIANCE FOR A LATENT VARIABLE, A CORRELATION GREATER OR EQUAL TO ONE BETWEEN TWO LATENT VARIABLES, OR A LINEAR DEPENDENCY AMONG MORE THAN TWO LATENT VARIABLES. CHECK THE TECH4 OUTPUT FOR MORE INFORMATION. PROBLEM INVOLVING VARIABLE CAHFHRV.</p> <p>Índices de ajuste não são bons:</p> <p>RMSEA (Root Mean Square Error Of Approximation)</p> <table> <tr> <td>Estimate</td> <td>0.140</td> </tr> <tr> <td>90 Percent C.I.</td> <td>0.139</td> </tr> <tr> <td>Probability RMSEA <= .05</td> <td>0.000</td> </tr> </table> <p>CFI/TLI</p> <table> <tr> <td>CFI</td> <td>0.708</td> </tr> <tr> <td>TLI</td> <td>0.635</td> </tr> </table> <p>Chi-Square Test of Model Fit for the Baseline Model</p> <table> <tr> <td>Value</td> <td>138473.784</td> </tr> <tr> <td>Degrees of Freedom</td> <td>171</td> </tr> <tr> <td>P-Value</td> <td>0.0000</td> </tr> </table> <p>SRMR (Standardized Root Mean Square Residual)</p>	Estimate	0.140	90 Percent C.I.	0.139	Probability RMSEA <= .05	0.000	CFI	0.708	TLI	0.635	Value	138473.784	Degrees of Freedom	171	P-Value	0.0000
Estimate	0.104																																				
90 Percent C.I.	0.103	0.105																																			
Probability RMSEA <= .05	0.000																																				
CFI	0.426																																				
TLI	0.284																																				
Value	38947.036																																				
Degrees of Freedom	171																																				
P-Value	0.0000																																				
Estimate	0.140																																				
90 Percent C.I.	0.139																																				
Probability RMSEA <= .05	0.000																																				
CFI	0.708																																				
TLI	0.635																																				
Value	138473.784																																				
Degrees of Freedom	171																																				
P-Value	0.0000																																				

Value		0.128		
Estimativas padronizadas:				
STDYX Standardization				
Tailed	Estimate	S.E.	Est./S.E.	Two-Tailed P-
Value				
SNP BY				
0.000 CARMSSD	0.327	0.008	43.048	
0.000 CARRDV	0.049	0.011	4.414	
0.000 CAHFHRV	0.979	0.015	63.688	
0.000 CALFHRV	-0.928	0.013	-71.755	
ANTROP BY				
0.000 CAIMC1	0.739	0.007	109.168	
0.000 CARCQ	0.669	0.007	89.458	
0.000 CACINT	1.169	0.008	140.792	
LIPID BY				
0.000 CACOL	3.016	0.343	8.785	
0.000 CAHDL	0.119	0.016	7.487	
0.000 CALDL	0.280	0.032	8.612	
0.000 CATRIG	0.139	0.018	7.559	
GLICEM BY				
0.000 CAGLIC	0.909	0.016	57.210	
0.000 CAHBA1C	0.809	0.014	56.785	
0.000 CAINSUL	0.209	0.014	14.882	
CARDIO BY				

Value		0.133		
Estimativas padronizadas:				
STDYX Standardization				
Two-Tailed	Estimate	S.E.	Est./S.E.	P-Value
P-Value				
SNP BY				
0.000 CARMSSD	0.312	0.008	37.097	
0.000 CARRDV	0.047	0.008	5.654	
0.000 CAHFHRV	1.037	0.009	113.182	
0.000 CALFHRV	-0.876	0.008	-115.333	
ANTROP BY				
0.000 CAIMC1	0.776	0.005	157.074	
0.000 CARCQ	0.720	0.006	130.869	
0.000 CACINT	1.119	0.005	209.444	
LIPID BY				
0.000 CACOL	3.312	0.269	12.289	
0.000 CAHDL	0.121	0.011	11.195	
0.000 CALDL	0.255	0.021	11.909	
0.000 CALNTRIG	0.120	0.010	11.523	
GLICEM BY				
0.000 CAGLIC	0.731	0.037	20.016	
0.000 CAHBA1C	0.543	0.026	20.670	
0.000 CAINSUL	0.508	0.037	13.748	
CARDIO BY				

0.000	CAPSIS	0.572	0.108	5.274
0.000	CAPDIA	1.393	0.262	5.319
0.000	CAFCM	0.178	0.043	4.128
0.000	INFLAM BY			
0.000	CALEUCO	0.454	0.026	17.479
0.000	CAPCR	0.518	0.029	18.035

0.000	CAPSIS	0.699	0.026	27.125
0.000	CAPDIA	1.140	0.041	27.742
0.000	CAFCM	0.219	0.007	29.662
0.000	INFLAM BY			
0.000	CALEUCO	0.393	0.014	28.545
0.000	CAPCR	0.601	0.019	32.458

AllotLoadC

Converge sem warning message

6 fatores
17 variáveis
[- cAcint
- cAcol]

Índices de ajuste não são bons:

RMSEA (Root Mean Square Error Of Approximation)

Estimate	0.107	
90 Percent C.I.	0.106	0.108
Probability RMSEA <= .05	0.000	

CFI/TLI

CFI	0.645
TLI	0.536

Chi-Square Test of Model Fit for the Baseline Model

Value	50870.306
Degrees of Freedom	136
P-Value	0.0000

SRMR (Standardized Root Mean Square Residual)

Value	0.095
-------	-------

Estimativas padronizadas:

STDYX Standardization

Tailed	Estimate	S.E.	Est./S.E.	P-
Value				
SNP	BY			

AllotLoadT

O modelo converge com warning message:

6 fatores
17 variáveis
[- cAcol
- cArrdv]

THE MODEL ESTIMATION TERMINATED NORMALLY

WARNING: THE LATENT VARIABLE COVARIANCE MATRIX (PSI) IS NOT POSITIVE DEFINITE. THIS COULD INDICATE A NEGATIVE VARIANCE/RESIDUAL VARIANCE FOR A LATENT VARIABLE, A CORRELATION GREATER OR EQUAL TO ONE BETWEEN TWO LATENT VARIABLES, OR A LINEAR DEPENDENCY AMONG MORE THAN TWO LATENT VARIABLES. CHECK THE TECH4 OUTPUT FOR MORE INFORMATION. PROBLEM INVOLVING VARIABLE CAHFHRV.

Índices de ajuste não são bons:

RMSEA (Root Mean Square Error Of Approximation)

Estimate	0.107
90 Percent C.I.	0.106
0.109	
Probability RMSEA <= .05	0.000

CFI/TLI

CFI	0.811
TLI	0.753

Chi-Square Test of Model Fit for the Baseline Model

Value	95887.069
Degrees of Freedom	136
P-Value	0.0000

SRMR (Standardized Root Mean Square Residual)

CARMSSD	0.325	0.008	41.488
0.000			
CARRDV	0.051	0.010	5.153
0.000			
CAHFHRV	0.985	0.014	72.243
0.000			
CALFHRV	-0.922	0.011	-82.622
0.000			
ANTROP BY			
CAIMC1	0.535	0.009	56.744
0.000			
CARCQ	0.800	0.012	64.221
0.000			
LIPID B			
CAHDL	0.531	0.013	41.557
0.000			
CALDL	-0.047	0.012	-3.884
0.000			
CATRIG	-0.476	0.021	-22.574
0.000			
GLICEM BY			
CAGLIC	0.925	0.010	96.730
0.000			
CAHBA1C	0.793	0.009	84.893
0.000			
CAINSUL	0.217	0.015	14.880
0.000			
CARDIO BY			
CAPDIS	0.825	0.017	48.102
0.000			
CAPDIA	0.966	0.020	48.834
0.000			
CAFCEM	0.195	0.017	11.612
0.000			
INFLAM BY			
CALEUCO	0.544	0.030	17.897
0.000			
CAPCR	0.432	0.024	17.732
0.000			

Value			
Estimativas padronizadas: STDYX Standardization			
Two-Tailed	Estimate	S.E.	Est./S.E.
P-Value			
SNP BY			
CARMSSD	0.317	0.008	39.335
0.000			
CAHFHRV	1.033	0.010	99.414
0.000			
CALFHRV	-0.879	0.009	-101.939
0.000			
ANTROP BY			
CAIMC1	0.794	0.003	236.381
0.000			
CARCQ	0.735	0.004	183.585
0.000			
CACINT	1.098	0.003	360.267
0.000			
LIPID BY			
CAHDL	0.501	0.011	45.692
0.000			
CALDL	-0.129	0.014	-9.410
0.000			
CALNTRIG	-0.737	0.014	-52.328
0.000			
GLICEM BY			
CAGLIC	0.570	0.014	41.136
0.000			
CAHBA1C	0.390	0.015	25.461
0.000			
CAINSUL	0.663	0.009	70.859
0.000			
CARDIO BY			
CAPDIS	0.718	0.014	49.534
0.000			
CAPDIA	1.110	0.021	52.155
0.000			
CAFCEM	0.223	0.007	32.437
0.000			

INFLAM	BY			
0.000	CALEUCO	0.434	0.015	29.364
0.000	CAPCR	0.544	0.017	31.423

AllostLoadC
6 factors
15 variáveis
[- cAcint
- cAcol
- cAldl
- cArrdv]

O modelo converge sem warning message
THE MODEL ESTIMATION TERMINATED NORMALLY

Índices de Ajuste do Modelo ainda não são satisfatórios:
MODEL FIT INFORMATION

RMSEA (Root Mean Square Error Of Approximation)

Estimate	0.077	
90 Percent C.I.	0.075	0.078
Probability RMSEA <= .05	0.000	

CFI/TLI

CFI	0.826
TLI	0.756

Chi-Square Test of Model Fit for the Baseline Model

Value	38275.305
Degrees of Freedom	105
P-Value	0.0000

SRMR (Standardized Root Mean Square Residual)

Value	0.073
-------	-------

As estimativas padronizadas:
STDYX Standardization

	Estimate	S.E.	Est./S.E.	P-
SNP BY				
0.000	CARMSSD	0.327	0.008	42.851
0.000	CAHFHRV	0.977	0.016	60.412
0.000	CALFHRV	-0.929	0.014	-67.969

AllostLoadT
6 factors
17 variáveis
[- cAcol
- cArrdv cAhfhrv
WITH* cAlfhrv]

*correlação entre
cAhfhrv e cAlfhrv

O modelo converge com warning message
THE MODEL ESTIMATION TERMINATED NORMALLY

WARNING: THE LATENT VARIABLE COVARIANCE MATRIX (PSI) IS NOT POSITIVE DEFINITE. THIS COULD INDICATE A NEGATIVE VARIANCE/RESIDUAL VARIANCE FOR A LATENT VARIABLE, A CORRELATION GREATER OR EQUAL TO ONE BETWEEN TWO LATENT VARIABLES, OR A LINEAR DEPENDENCY AMONG MORE THAN TWO LATENT VARIABLES. CHECK THE TECH4 OUTPUT FOR MORE INFORMATION. PROBLEM INVOLVING VARIABLE CACINT.

Índices de Ajuste do Modelo são ruins:

RMSEA (Root Mean Square Error Of Approximation)

Estimate	0.108
90 Percent C.I.	0.106
Probability RMSEA <= .05	0.000

CFI/TLI

CFI	0.812
TLI	0.752

Chi-Square Test of Model Fit for the Baseline Model

Value	95887.069
Degrees of Freedom	136
P-Value	0.0000

SRMR (Standardized Root Mean Square Residual)

Value	0.080
-------	-------

As estimativas padronizadas:
STDYX Standardization

	Estimate	S.E.	Est./S.E.
SNP BY			

ANTROP BY			
0.000 CAIMC1	0.535	0.009	56.496
0.000 CARCQ	0.801	0.013	63.891
LIPID BY			
0.000 CAHDL	0.540	0.012	45.440
0.000 CATRIG	-0.475	0.021	-23.083
GLICEM BY			
0.000 CAGLIC	0.925	0.010	96.384
0.000 CAHBA1C	0.793	0.009	84.813
0.000 CAINSUL	0.217	0.015	14.880
CARDIO BY			
0.000 CAPSIS	0.826	0.017	47.970
0.000 CAPDIA	0.964	0.020	48.681
0.000 CAFCM	0.193	0.017	11.379
INFLAM BY			
0.000 CALEUCO	0.544	0.031	17.805
0.000 CAPCR	0.431	0.024	17.627

CARMSSD	0.676	0.035	19.442
0.000 CAHFHRV	0.482	0.025	19.212
0.000 CALFHRV	-0.398	0.021	-19.130
0.000			
ANTROP BY			
0.000 CAIMC1	0.794	0.003	233.730
0.000 CARCQ	0.735	0.004	182.198
0.000 CACINT	1.098	0.003	354.004
0.000			
LIPID BY			
0.000 CAHDL	0.490	0.012	41.486
0.000 CALDL	-0.137	0.014	-9.694
0.000 CALNTRIG	-0.754	0.016	-48.253
0.000			
GLICEM BY			
0.000 CAGLIC	0.579	0.014	40.410
0.000 CAHBA1C	0.394	0.016	24.944
0.000 CAINSUL	0.657	0.010	67.779
0.000			
CARDIO BY			
0.000 CAPSIS	0.745	0.013	58.322
0.000 CAPDIA	1.070	0.017	61.295
0.000 CAFCM	0.221	0.007	29.423
0.000			
INFLAM BY			
0.000 CALEUCO	0.438	0.015	29.955
0.000 CAPCR	0.539	0.017	31.900
0.000			

AllostLoadC
6 factors

Índices de Ajuste do Modelo são satisfatórios:
MODEL FIT INFORMATION

AllostLoadT
6 factors

Índices de Ajuste do Modelo não são satisfatórios:
MODEL FIT INFORMATION

13 variáveis

[- cAcint
- cAcol
- cAldl
- cArrdv
- cAinsul
- cAfcml]

RMSEA (Root Mean Square Error Of Approximation)

Estimate	0.057	
90 Percent C.I.	0.055	0.059
Probability RMSEA <= .05	0.000	

CFI/TLI

CFI	0.931
TLI	0.893

Chi-Square Test of Model Fit for the Baseline Model

Value	35415.903
Degrees of Freedom	78
P-Value	0.0000

SRMR (Standardized Root Mean Square Residual)

Value	0.043
-------	--------------

As estimativas padronizadas:

STDYX Standardization

Tailed	Estimate	S.E.	Est./S.E.	Two-Tailed P-
Value				
SNP BY				
0.000 CARMSSD	0.326	0.008	42.360	
0.000 CAHFHRV	0.979	0.016	61.138	
0.000 CALFHRV	-0.927	0.013	-68.831	
ANTROP BY				
0.000 CAIMC1	0.512	0.009	56.738	
0.000 CARCQ	0.836	0.012	69.480	
LIPID BY				
0.000 CAHDL	0.548	0.012	46.758	

14 variáveis

[- cAcol
- cArrdv
- cAcint
- cAfcml
- cAldl cAhfhrv
WITH* cAlfhrv]

RMSEA (Root Mean Square Error Of Approximation)

Estimate	0.085
90 Percent C.I.	0.083
Probability RMSEA <= .05	0.000

CFI/TLI

CFI	0.884
TLI	0.826

Chi-Square Test of Model Fit for the Baseline Model

Value	57067.398
Degrees of Freedom	91
P-Value	0.0000

SRMR (Standardized Root Mean Square Residual)

Value	0.051
-------	-------

*correlação entre cAhfhrv e cAlfhrv

As estimativas padronizadas:

STDYX Standardization

Two-Tailed P-Value	Estimate	S.E.	Est./S.E.
SNP BY			
0.000 CARMSSD	0.679	0.040	17.130
0.000 CAHFHRV	0.478	0.027	17.471
0.000 CALFHRV	-0.390	0.021	-18.608
ANTROP BY			
0.000 CAIMC1	0.619	0.008	74.598
0.000 CARCQ	0.735	0.009	84.966
LIPID BY			
0.000 CAHDL	0.553	0.008	65.297

CATRIG 0.000	-0.469	0.021	-22.623
GLICEM BY CAGLIC 0.000	0.978	0.011	86.504
CAHBA1C 0.000	0.753	0.012	65.236
CARDIO BY CAPSIS 0.000	0.928	0.009	102.692
CAPDIA 0.000	0.858	0.009	99.332
INFLAM BY CALEUCO 0.000	0.566	0.032	17.847
CAPCR 0.000	0.415	0.024	17.481
ANTROP WITH SNP 0.000	-0.149	0.012	-12.028
LIPID WITH SNP 0.000	0.164	0.013	12.246
ANTROP 0.000	-0.858	0.016	-54.184
GLICEM WITH SNP 0.000	-0.057	0.015	-3.713
ANTROP 0.000	0.387	0.010	37.976
LIPID 0.000	-0.382	0.020	-19.072
CARDIO WITH SNP 0.000	-0.070	0.012	-5.589
ANTROP 0.000	0.458	0.011	40.992
LIPID 0.000	-0.264	0.017	-15.319
GLICEM 0.000	0.251	0.011	23.704
INFLAM WITH			

CALNTRIG 0.000	-0.660	0.009	-76.685
GLICEM BY CAGLIC 0.000	0.581	0.012	46.809
CAHBA1C 0.000	0.392	0.014	28.707
CAINSUL 0.000	0.656	0.008	77.984
CARDIO BY CAPSIS 0.000	0.871	0.007	118.584
CAPDIA 0.000	0.914	0.008	119.455
INFLAM BY CALEUCO 0.000	0.453	0.015	29.906
CAPCR 0.000	0.521	0.017	31.127
ANTROP WITH SNP 0.000	-0.209	0.023	-9.145
LIPID WITH SNP 0.000	0.195	0.021	9.279
ANTROP 0.000	-0.862	0.011	-75.641
GLICEM WITH SNP 0.000	-0.251	0.016	-15.225
ANTROP 0.000	0.921	0.014	66.096
LIPID 0.000	-0.744	0.014	-54.785
CARDIO WITH SNP 0.000	-0.218	0.014	-15.351
ANTROP 0.000	0.491	0.009	53.357
LIPID 0.000	-0.325	0.012	-28.188
GLICEM 0.000	0.377	0.011	33.894

SNP	-0.015	0.020	-0.738
0.460			
ANTROP	0.400	0.025	15.719
0.000			
LIPID	-0.414	0.023	-18.353
0.000			
GLICEM	0.217	0.020	10.877
0.000			
CARDIO	0.140	0.018	7.764
0.000			

INFLAM WITH			
SNP	-0.116	0.021	-5.635
0.000			
ANTROP	0.583	0.019	30.984
0.000			
LIPID	-0.495	0.021	-23.171
0.000			
GLICEM	0.579	0.019	29.739
0.000			
CARDIO	0.220	0.014	15.295
0.000			
CALFHRV WITH			
CAHFHRV	-0.892	0.005	-169.694
0.000			

AllostLoadC

5 fatores*
6 variáveis
[-cAcint
-cAcol
-cAldl
-cArrdv
-cAinsul
-cAfcml]

Índices de Ajuste do Modelo são satisfatórios:
MODEL FIT INFORMATION

RMSEA (Root Mean Square Error Of Approximation)

Estimate	0.056	
90 Percent C.I.	0.054	0.058
Probability RMSEA <= .05	0.000	

CFI/TLI

CFI	0.926
TLI	0.895

Chi-Square Test of Model Fit for the Baseline Model

Value	35415.903
Degrees of Freedom	78
P-Value	0.0000

SRMR (Standardized Root Mean Square Residual)

Value	0.044
-------	--------------

As estimativas padronizadas:

STDYX Standardization

Tailed				Two-
Value	Estimate	S.E.	Est./S.E.	P-

AllostLoadT

5 factors*
7 variáveis
[-cAcol
-cArrdv
-cAcint
-cAfcml
-cAldl cAhfhrv
WITH cAlfhrv]

Índices de Ajuste do Modelo não são satisfatórios:
MODEL FIT INFORMATION

RMSEA (Root Mean Square Error Of Approximation)

Estimate	0.082
90 Percent C.I.	0.080
Probability RMSEA <= .05	0.000

CFI/TLI

CFI	0.883
TLI	0.838

Chi-Square Test of Model Fit for the Baseline Model

Value	57067.398
Degrees of Freedom	91
P-Value	0.0000

SRMR (Standardized Root Mean Square Residual)

Value	0.052
-------	-------

As estimativas padronizadas:

STDYX Standardization

Tailed				Two-
Value	Estimate	S.E.	Est./S.E.	P-

SNP	BY			
0.000	CARMSSD	0.325	0.008	41.625
0.000	CAHFHRV	0.982	0.016	62.843
0.000	CALFHRV	-0.925	0.013	-70.905
0.000	CAIMC1	0.516	0.008	62.369
0.000	CARCQ	0.825	0.009	93.626
0.000	CAHDL	-0.471	0.008	-59.819
0.000	CATRIG	0.426	0.018	23.909
0.000	CAGLIC	0.976	0.011	89.195
0.000	CAHBA1C	0.754	0.011	66.718
0.000	CAPSIS	0.911	0.009	105.183
0.000	CAPDIA	0.874	0.008	103.285
0.000	CALEUCO	0.549	0.026	20.845
0.000	CAPCR	0.428	0.021	20.689
0.000	CALNTRIG	-0.155	0.011	-13.714
0.000	CAHDL	-0.058	0.015	-3.897
0.000	CATRIG	0.401	0.010	40.087
0.000	CAPCR	-0.073	0.012	-6.080

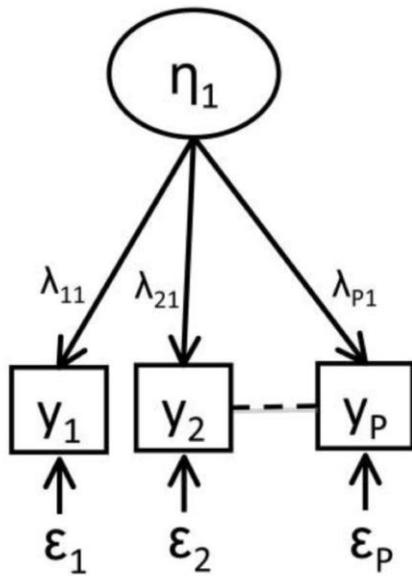
P-Value	Estimate	S.E.	Est./S.E.
0.000	0.628	0.025	24.909
0.000	0.515	0.021	25.024
0.000	-0.420	0.018	-23.621
0.000	0.632	0.008	83.990
0.000	0.729	0.007	110.734
0.000	0.537	0.008	68.704
0.000	0.349	0.010	36.620
0.000	0.634	0.007	87.862
0.000	0.669	0.008	79.059
0.000	-0.546	0.008	-65.918
0.000	0.875	0.007	123.302
0.000	0.910	0.007	123.546
0.000	0.449	0.015	30.120
0.000	0.526	0.017	31.512
0.000	-0.237	0.016	-15.201
0.000	-0.210	0.018	-11.973
0.000	0.827	0.010	79.964

METAB	0.442	0.009	47.831
0.000			
GLICEM	0.248	0.011	22.761
0.000			
INFLAM WITH			
SNP	-0.015	0.020	-0.721
0.471			
METAB	0.423	0.020	20.795
0.000			
GLICEM	0.222	0.019	11.639
0.000			
CARDIO	0.147	0.017	8.379
0.000			

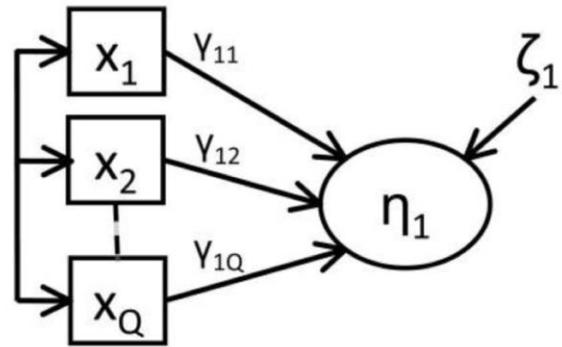
CARDIO WITH			
SNP	-0.223	0.013	-17.268
0.000			
METAB	0.453	0.009	51.614
0.000			
LIPID	0.326	0.011	28.573
0.000			
INFLAM WITH			
SNP	-0.114	0.022	-5.258
0.000			
METAB	0.600	0.016	37.004
0.000			
LIPID	0.491	0.021	22.845
0.000			
CARDIO	0.220	0.014	15.344
0.000			
CALFHRV WITH			
CAHFHRV	-0.889	0.006	-159.884
0.000			

ANEXO

ANEXO A – Diagramas dos modelos de mensuração composto por indicadores de efeito (a) e de causa (b).



a) Indicador de efeito ou reflexivo



b) Indicador de causa ou formativo