



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Camila Thaís Adam

**Associação do *status* tabágico e da riqueza familiar mediada pela atividade física na  
síndrome metabólica: *The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)***

Florianópolis  
2024

Camila Thaís Adam

**Associação do *status* tabágico e da riqueza familiar mediada pela atividade física na  
síndrome metabólica: *The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)***

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Orientadora: Eleonora d'Orsi, Dra

Coorientadora: Profa. Ione Jayce Ceola Schneider, Dra

Florianópolis

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Adam, Camila Thaís

ASSOCIAÇÃO DO STATUS TABÁGICO E DA RIQUEZA FAMILIAR MEDIADA PELA ATIVIDADE FÍSICA NA SÍNDROME METABÓLICA: THE ENGLISH LONGITUDINAL STUDY OF AGEING (ELSA) / Camila Thaís Adam ; orientadora, Eleonora d'Orsi, coorientadora, Ione Jayce Ceola Schneider, 2024.

120 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas. 2. Cessação do tabagismo . 3. Síndrome metabólica. 4. Riqueza. 5. Atividade física. I. d'Orsi, Eleonora. II. Schneider, Ione Jayce Ceola. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. IV. Título.

Camila Thaís Adam

**Associação do *status* tabágico e da riqueza familiar mediada pela atividade física na  
síndrome metabólica: *The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)***

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 26 de julho de 2024 pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Danielle Soares Rocha Vieira, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Cassiano Ricardo Rech, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Larissa Pruner Marques Dra.  
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

---

Profa. Eleonora d'Orsi, Dra.  
Orientadora

Florianópolis, 2024

## AGRADECIMENTOS

A presente tese de doutorado foi construída ao longo dos anos com base em parcerias e apoios que merecem ser agradecidas.

Agradeço à minha família, pai Aurélio Batista Adam, mãe Jussara de Fátima Adam e irmão Jeison Arthur Adam, pelo apoio incondicional, pelo incentivo e pelo suporte nos momentos mais difíceis e por compartilhar dos meus momentos de conquistas.

À Professora Orientadora, Eleonora d'Orsi, Dra., pela sua acolhida, confiança, oportunidade e incentivo na construção do meu desenvolvimento e de minha tese ao longo desse período. Ter sido sua aluna foi um privilégio. Muito obrigada por compartilhar seu tempo e conhecimento!

À Professora Coorientadora, Ione Jayce Ceola Schneider, Dra., pelos ensinamentos, pelas oportunidades, pelo exemplo e amizade que permaneceu desde o mestrado. Sem você esse trabalho não seria possível. Você foi e é uma inspiração diária dentro e fora da academia. Muito obrigada!

Ao Professor Cesar Messias de Oliveira, Dr., que me recebeu no período de doutorado sanduíche na *University College London (UCL)*, e proporcionou a oportunidade de utilizar os dados de um estudo de grande impacto internacional como o *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*. Muito obrigada pela oportunidade, ensinamentos e por toda sua empatia e parceria científica durante esse período que foi muito importante na minha carreira.

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM), pelas oportunidades de crescimento e desenvolvimento proporcionadas e pelo ensino público de excelência disponibilizado.

À *University College London*, pelas oportunidades enquanto pesquisadora visitante, pelo espaço e possibilidade de crescimento, pela disponibilidade e todo auxílio burocrático com a documentação para tornar possível a realização do doutorado sanduíche e os estudos de minha tese de doutorado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pela concessão de bolsa de doutorado ao longo de quatro anos, e pela concessão de bolsa de doutorado sanduíche de seis meses que possibilitou apoio financeiro e a oportunidade de desenvolver esse trabalho.

Aos participantes do grupo de pesquisa EpiFloripa e LabEpi, que compartilharam conhecimento, aprimoramento dos estudos desenvolvidos e pela parceria em publicações.

Aos colegas e colaboradores do EpiFloripa Idoso pela acolhida no grupo de pesquisa, pela oportunidade enriquecedora de aprender e participar de um estudo de base domiciliar e populacional, que agregou um importante aprendizado. Em especial, agradeço à Gilciane Ceolin, Dra., pelo auxílio na construção dos resultados dessa tese. Sou extremamente grata por nossa parceria desenvolvida ao longo dos anos.

Aos membros titulares da banca examinadora de qualificação e defesa, Professores Cassiano Ricardo Rech, Dr., Profa. Larissa Pruner Marques Dra. pela disponibilidade e dedicação em contribuir com este trabalho. Em especial, agradeço à Profa. Danielle Soares Rocha Vieira, minha orientadora de trabalho de conclusão de curso da graduação em Fisioterapia e grande incentivadora e inspiração para a realização do doutorado. Seu exemplo e caráter fez com que eu sonhasse em ser pesquisadora. Muito obrigada!

Aos amigos que compartilharam comigo os momentos de angústia e alegria durante esse processo. Agradeço imensamente pela amizade, pelos conselhos, pelos risos compartilhados, por ter vocês por perto!

A todos que contribuíram de alguma forma para essa conquista, muito obrigada!

## RESUMO

ADAM, Camila Thaís. **Associação do *status* tabágico e da riqueza familiar mediada pela atividade física na síndrome metabólica**: The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). Tese (doutorado em Ciências Médicas). Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2024.

**Introdução:** Apesar de bem estabelecida a relação do ganho de peso corporal após a cessação do tabagismo, existem dados limitados sobre o subsequente desenvolvimento da síndrome metabólica (SMet) em estudos longitudinais com a população idosa. Além dos fatores relacionados à prática de atividade física, estudos têm demonstrado que existem desigualdades socioeconômicas associadas à SMet. **Objetivo:** Investigar a associação entre o status tabágico e a síndrome metabólica, e os efeitos da riqueza familiar mediada pela atividade física na síndrome metabólica em uma coorte de adultos e idosos com 50 anos ou mais. **Métodos:** Este estudo tem um desenho longitudinal, de base populacional e domiciliar, com dados oriundos da coorte do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*, com indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos, que residem na Inglaterra. Foram incluídos no estudo, os participantes das ondas 2 e 8 de coletas do ELSA, realizadas no período de 2002-03 a 2016-17. O status tabágico foi avaliado em cada onda do ELSA por meio de questionário. A SMet foi definida de acordo com os critérios revisados do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATPIII)*. A atividade física foi baseada na participação autorreferida em atividades físicas vigorosas, moderadas e de baixa intensidade. Para o nível socioeconômico, foram utilizados quintis da riqueza total. Foi realizada análise descritiva dos dados, apresentadas em frequências absolutas e relativas. A modelagem de equações estruturais foi utilizada para analisar os efeitos prospectivos totais, diretos e indiretos de três categorias de status tabágico (ex-fumante, fumante atual e não fumante) na SMet; e para analisar os efeitos prospectivos totais, diretos e indiretos da riqueza familiar mediados pela atividade física na SMet. Para todas as análises, foi utilizado o software Stata 14.0 (StataCorp, College Station, TX, EUA) e o software MPlus 8.4 (Muthen & Muthen, Los Angeles, CA, EUA), e um valor  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** Os achados mostraram que ex-fumantes apresentaram efeito positivo direto na SMet na linha de base ( $\beta = 0,06$ ;  $P < 0,05$ ) e efeito positivo indireto na SMet ao longo do seguimento, mediado pela própria SMet no início do acompanhamento ( $\beta = 0,03$ ;  $P < 0,05$ ), o que demonstra associação da cessação do tabagismo no desenvolvimento de SMet ao longo dos anos. Fumantes apresentaram efeito negativo na

SMet no início do estudo ( $\beta = -0,04$ ;  $P < 0,05$ ) e efeito negativo indireto mediado pela SMet ao final do acompanhamento ( $\beta = -0,02$ ;  $P < 0,05$ ). O menor quintil de riqueza familiar apresentou um efeito positivo direto no desenvolvimento de SMet em idosos ( $\beta = 0,09$ ;  $P < 0,05$ ). No entanto, quando a riqueza é mediada pela prática de atividade física, tem efeito negativo indireto, reduzindo as taxas de SMet ao longo dos anos ( $\beta = -0,01$ ;  $P < 0,001$ ). **Conclusão:** Os resultados evidenciaram que a cessação do tabagismo tem efeito direto e positivo na SMet de maneira transversal e longitudinal, levando em consideração fatores demográficos, socioeconômicos, comportamentais e de saúde. Ainda, a riqueza mediada pela atividade física tem efeito negativo indireto na SMet na população acima de 50 anos. Dada a alta prevalência de SMet, esses achados são relevantes para elaborar estratégias de diminuíam o ganho de peso durante a cessação do tabagismo e elevem o nível de atividade física em adultos e idosos com intuito de prevenir a SMet e seus componentes.

**Palavras-chave:** Cessação do tabagismo; Síndrome metabólica; Riqueza; Atividade física.

## ABSTRACT

ADAM, Camila Thaís. **Association of smoking status and household wealth mediated by physical activity in metabolic syndrome: The English Longitudinal Study of Aging (ELSA)**. Doctoral dissertation (PhD in Medical Sciences). Graduate Program in Medical Sciences. Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, 2024.

**Introduction:** Despite several studies on body weight gain after smoking cessation, there are limited data on the subsequent development of metabolic syndrome (MetS) in longitudinal studies in the elderly population. In addition to factors related to physical activity practice, different studies have shown that there are socioeconomic inequalities associated with the occurrence of MetS. This study aims to investigate the association between smoking cessation and MetS, and the effects of household wealth on MetS mediated by physical activity in older adults over time. **Methods:** This study has a longitudinal, population-based and household design, originating from the English Longitudinal Study of Aging (ELSA) cohort, with individuals aged 50 years or over, residing in England. The study included participants of waves 2 and 8 from ELSA collections, carried out from 2002-03 to 2016-17. Smoking status was assessed at each wave of the ELSA using a questionnaire. MetS was defined according to the revised National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATPIII) criteria. Physical activity was based on self-reported participation in vigorous, moderate, and low-intensity physical activities. For socioeconomic level, quintiles of total wealth were used. For the two products of the thesis, a descriptive analysis of the data was carried out, presented in absolute and relative frequencies. Structural equation modeling was used to analyze the total, direct and indirect prospective effects of three categories of smoking status (former smoker, current smoker and non-smoker) on MetS; and to analyze the prospective total, direct and indirect effects of household wealth mediated by physical activity on MetS. Stata 14.0 software (StataCorp, College Station, TX, USA) and MPlus 8.4 software (Muthen & Muthen, Los Angeles, CA, USA) were used for all analyses, and a p value <0.05 was considered statistically significant. **Results:** In article 1, our findings showed that former smokers had a direct and positive effect on MetS at baseline ( $\beta = 0.06$ ;  $P < 0.05$ ) and an indirect positive effect on MetS throughout follow-up, mediated by MetS itself at the beginning of follow-up ( $\beta = 0.03$ ;  $P < 0.05$ ), which demonstrates an association between smoking cessation and the development of MetS at the end of follow-up. Smokers had a negative effect on MetS at baseline ( $\beta = -0.04$ ;  $P < 0.05$ ) and an indirect effect mediated by MetS at the end of follow-up ( $\beta = -0.02$ ;  $P < 0.05$ ). In

article 2, our results showed that the poorest family wealth quintiles had a direct positive effect on the development of MetS in the elderly ( $\beta= 0.09$ ;  $P<0.05$ ). However, when wealth is mediated by the practice of physical activity, it has an indirect negative effect, reducing MetS rates over the years ( $\beta= -0.01$ ;  $P<0.001$ ). **Conclusion:** The results showed that smoking cessation has a direct and positive effect on MetS in a transversal and longitudinal manner, taking into account demographic, socioeconomic, behavioral and health factors, which is in line with what was suggested in the study hypothesis. Wealth mediated by physical activity has an indirect negative effect on MetS in the population over 50 years of age. Given the high prevalence of MetS, these findings are relevant to develop strategies to reduce weight gain during smoking cessation and increase the level of physical activity in adults and elderly people in order to prevent MetS and its components.

**Keywords:** Smoking cessation; Metabolic syndrome; Wealth; Physical activity;

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Busca sistemática da literatura para o estudo da cessação do tabagismo e síndrome metabólica.....	43
Quadro 2 - Processo de coleta de dados do ELSA (Ondas 1 a 9) .....	51

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Estrutura dos capítulos da tese .....	17
Figura 2 - Mecanismos fisiopatológicos da síndrome metabólica .....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	Ácidos Graxos Livres
Ang II	Angiotensina II
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus do tipo 2
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
ELSA	<i>English Longitudinal Study of Ageing</i>
ELSI	Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros
ETAC	Entrevistas Telefônicas Assistidas por Computador
EUA	Estados Unidos da América
HDL	Lipoproteína de alta densidade
Hemoglobina A <sub>1c</sub>	Hemoglobina glicada
HSE	<i>Health Survey for England</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDLox	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
MC4-R	Receptor 4 de melanocortina
nAChRs	Receptores nicotínicosacetilcolínicos
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C Reativa
RR	Risco Relativo
SMet	Síndrome Metabólica
UK	<i>United Kingdom</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1	ESTRUTURA GERAL DO DOCUMENTO.....	16
1.2	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA .....	17
1.3	RELEVÂNCIA, ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÃO PARA O CONHECIMENTO 19	
1.3.1	<b>Relevância .....</b>	<b>19</b>
1.3.2	<b>Originalidade .....</b>	<b>20</b>
1.3.3	<b>Contribuições para o conhecimento.....</b>	<b>21</b>
1.4	OBJETIVOS.....	22
1.4.1	<b>Objetivo Geral .....</b>	<b>22</b>
1.4.2	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>22</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>23</b>
2.1	TABAGISMO .....	23
2.1.1	<b>Caracterização do tabagismo .....</b>	<b>23</b>
2.1.2	<b>Fisiologia da dependência .....</b>	<b>24</b>
2.1.3	<b>Cessação do tabagismo no envelhecimento .....</b>	<b>26</b>
2.2	SÍNDROME METABÓLICA .....	27
2.2.1	<b>Caracterização da síndrome metabólica .....</b>	<b>27</b>
2.2.2	<b>Mecanismos fisiopatológicos.....</b>	<b>28</b>
2.2.3	<b>Síndrome metabólica no envelhecimento .....</b>	<b>31</b>
2.3	RELAÇÃO ENTRE TABAGISMO E SÍNDROME METABÓLICA.....	33
2.3.1	<b>Fumante e síndrome metabólica .....</b>	<b>33</b>
2.3.2	<b>Ex-fumante e síndrome metabólica .....</b>	<b>37</b>
2.4	RELAÇÃO ENTRE RIQUEZA E ATIVIDADE FÍSICA.....	40
2.5	REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA .....	41
2.5.1	<b>Estratégia de busca.....</b>	<b>41</b>
2.5.2	<b>Revisão de literatura .....</b>	<b>46</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>50</b>
3.1	CARACTERIZAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO .....	50
3.2	PARTICIPANTES .....	50
3.2.1	<b>Amostra em estudo .....</b>	<b>50</b>
3.3	PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS .....	51

3.3.1	Amostra inicial (onda 1).....	51
3.3.2	Segunda onda .....	52
3.3.3	Terceira onda .....	53
3.3.4	Quarta onda .....	54
3.3.5	Quinta onda.....	54
3.3.6	Sexta onda .....	54
3.3.7	Sétima onda.....	55
3.3.8	Oitava onda .....	55
3.3.9	Nona onda.....	56
3.4	INSTRUMENTOS DE PESQUISA .....	56
3.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	57
3.5.1	Tabagismo .....	57
3.5.2	Síndrome metabólica.....	57
3.5.3	Amostras sanguíneas .....	58
3.5.4	Glicemia em jejum.....	58
3.5.5	Características sociodemográficas .....	59
3.5.6	Atividade física.....	59
3.6	FINANCIAMENTO E ASPECTOS ÉTICOS .....	60
4	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>61</b>
4.1	ARTIGO 1 .....	62
4.2	ARTIGO 2 .....	83
5	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>97</b>
5.1	CONCLUSÕES DOS ESTUDOS .....	97
5.2	CONCLUSÕES SOBRE O PERCURSO DE FORMAÇÃO.....	98
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>100</b>
	<b>ANEXO A – Questionário de Atividade Física do ELSA</b> .....	<b>113</b>
	<b>ANEXO B – Termos de consentimento</b> .....	<b>114</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ESTRUTURA GERAL DO DOCUMENTO

A presente tese de doutorado, intitulada “Associação do status tabágico e da riqueza familiar mediada pela atividade física na síndrome metabólica: *The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*” está inserida no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM), na linha de pesquisa “Doenças do adulto: investigação de aspectos clínicos e epidemiológicos” e faz parte do grupo de estudos *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* que está vinculado ao Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública da *University College London (UCL)* na Inglaterra, com dados provenientes do *The Health Survey for England* que contém parceria científica e apoio da UCL, do *Institute for Fiscal Studies*, da *University of Manchester* e do *National Centre for Social Research*.

Para a construção da tese, foram utilizados dados de participantes do estudo ELSA, com idade igual ou superior a 50 anos, que residem na Inglaterra. O período de seguimento do estudo iniciou em 2002 e, desde então, a amostra é acompanhada a cada dois anos. Os dados são coletados por meio de entrevistas pessoais assistidas por computador e questionários, além de visitas adicionais da equipe de enfermagem a cada quatro anos. Para a presente tese, foram utilizados dados disponíveis de oito ondas de seguimento.

A tese está estruturada em capítulos conforme a Figura 1. No capítulo 1, apresenta-se a Introdução; no capítulo 2, a Revisão Bibliográfica; no capítulo 3, a seção de Métodos; no capítulo 4, é apresentado o capítulo de Resultados, o qual gerou a produção de dois artigos; o capítulo 5, com as Considerações Finais; e por fim, apresentam-se as Referências, Apêndices e Anexos.

**Figura 1 – Estrutura dos capítulos da tese**



Fonte: elaborado pela autora

## 1.2 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA

O tabagismo é responsável pela maior causa isolada de doenças evitáveis e mortes precoces mundialmente. Em 2020, a taxa média geral de tabagismo para os homens era de 36,7% e para as mulheres de 7% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). Fumantes são expostos cronicamente à inúmeras substâncias tóxicas, o que faz com que o tabagismo seja um fator causal de diversas doenças, dentre elas vários tipos de câncer, doenças do aparelho respiratório como a doença pulmonar obstrutiva crônica, asma brônquica e as infecções respiratórias, além de doenças e comorbidades cardiovasculares como angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), aneurismas, acidente vascular cerebral e trombozes (STRATTON, 2001).

A dependência à nicotina é um processo complexo que envolve a inter-relação de fatores fisiológicos, psicológicos e comportamentais (REICHERT *et al.*, 2008). A dependência fisiológica caracteriza-se pela necessidade orgânica de nicotina que o tabagista apresenta, visto que a substância é uma droga psicoativa estimulante. Ao atingir o cérebro, a nicotina se propaga até o córtex e interage com receptores colinérgicos presentes nas membranas dos neurônios (LAVIOLETTE; VAN DER KOOY, 2004; ROSE; CORRIGALL, 1997). Os receptores nicotínicos liberam neurotransmissores e neuroreguladores, tais como a dopamina, que é

liberada em grandes quantidades e produz forte sensação de prazer e euforia, o que dificulta o abandono do tabagismo (HALL; MADDEN; LYNSKEY, 2002; LAVIOLETTE; VAN DER KOOY, 2004; REICHERT *et al.*, 2008; ROSE; CORRIGALL, 1997).

O uso de nicotina pode resultar em redução do peso corporal e outros efeitos metabólicos e endócrinos. Os efeitos do fumo incluem a ativação da lipoproteína lipase (LPL) que quebra os triglicerídeos para formar ácidos graxos livres e a estimulação direta do receptor 4 de melanocortina (MC4-R), que resulta na redução do consumo alimentar e dos níveis séricos de leptina, na estimulação aumentada de adrenalina e noradrenalina e no aumento da lipólise.

Foi relatado que o ganho de peso após a cessação do tabagismo é a principal razão pela qual os fumantes, especialmente as mulheres, não tentam parar de fumar ou voltam a fumar após algum período de interrupção do vício (SIAHPUSH *et al.*, 2014). Uma das hipóteses propostas para explicar o aumento do consumo alimentar após a cessação do tabagismo pressupõe que a capacidade da nicotina de suprimir o apetite é revertida por meio de efeito denominado como reforço de substituição que ocorre no *nucleus accumbens (NA)*, centro de recompensa do cérebro, que diante da ausência de nicotina, os alimentos passam a ter valor recompensador.

Em 1998, a OMS criou a primeira definição internacionalmente reconhecida de SMet, definida como a presença de resistência à insulina por meio do aumento da glicemia de jejum, diminuição da tolerância à glicose ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2), além de dois dos seguintes fatores de risco: obesidade medida por meio da relação cintura-quadril ou índice de massa corporal (IMC), dislipidemia e hipertensão (ALBERTI; ZIMMET, 1998). Em relação aos mecanismos de patogênese da síndrome, a resistência à insulina, a ativação neuro-humoral e a inflamação crônica parecem ser os principais fatores na iniciação, progressão e transição da SMet para doenças cardiovasculares (DCV).

A literatura aponta que um dos fatores de risco modificáveis para o desencadeamento da SMet e de seus componentes são os hábitos de vida caracterizados principalmente pela atividade física insuficiente e dieta hipercalórica que desempenham papel importante na gênese da obesidade que faz parte da cadeia causal da SMet. A elevada ingestão calórica de uma dieta inadequada aumenta os ácidos graxos livres circulantes e evidências de grandes estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados estabeleceram ligação causal entre atividade física e risco reduzido SMet. Além disso, nos últimos anos acumularam-se evidências relativas aos efeitos nocivos do comportamento sedentário prolongado na saúde, independentemente dos efeitos protetores da atividade física (HEALY; HAYNES; HAMPSHIRE, 2007; OWEN *et al.*, 2010). Ainda, a literatura que examinou a relação entre determinantes econômicos e atividade

física é vasta e continua a aumentar (BROWN; ROBERTS, 2011; HUMPHREYS; RUSESKI, 2007; LAAKSONEN, 2003; MELTZER; JENA, 2010; PARKS, 2003). Em geral, a evidência sugere uma associação positiva entre os recursos econômicos de um indivíduo e a atividade física.

A cessação do tabagismo, além de fatores socioeconômicos, pode interferir nos hábitos de vida, principalmente relacionados à ingestão hipercalórica e nível de atividade física, e conseqüentemente, estar relacionada ao acúmulo de gordura visceral que é frequentemente acompanhada por outros fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão e diabetes, que são componentes relacionados ao desenvolvimento de SMet.

Apesar de diversos estudos sobre o ganho de peso corporal após a cessação do tabagismo, existem dados limitados sobre o subsequente desenvolvimento da SMet em estudos longitudinais. Nesse contexto, a análise das mudanças desses fatores pode permitir a identificação do seu impacto na saúde e se ainda é possível intervir nesse momento da vida, com o intuito de retardar ou reverter efeitos negativos ocasionados pela SMet. Buscando responder algumas lacunas e contribuir cientificamente com a literatura nacional e internacional, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: Quais são os efeitos do status tabágico e da riqueza familiar mediada pela atividade física no desenvolvimento de SMet em uma coorte de indivíduos com 50 anos ou mais?

### 1.3 RELEVÂNCIA, ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÃO PARA O CONHECIMENTO

#### 1.3.1 Relevância

O desenvolvimento do estudo proposto atende aos itens de relevância social, pois tem um potencial de evidenciar dados que irão contribuir para o aprimoramento de políticas públicas, culminando a proposta de possíveis soluções para a prevenção da SMet, associada ao maior risco de DCV. Ainda, possui relevância científica e tecnológica, pois tem o potencial de atender às necessidades da ciência, podendo contribuir para a elucidação do tema com uma metodologia de análise de dados promissora que pode auxiliar no preenchimento das lacunas do conhecimento dessa área do saber, além da disseminação da técnica e conhecimento sobre as análises utilizadas.

Segundo a OMS, um em cada três países provavelmente alcançará a meta de redução de 30% do uso de tabaco até 2025, e os países de baixa renda estão atualmente alcançando o maior progresso contra o tabagismo. Os países de média e alta renda estão, em média, fazendo

o progresso mais lento. Em cerca de 29 países, a qualidade dos dados sobre cessação do tabagismo é baixa ou insuficiente para conhecer as tendências, portanto, é necessário maior monitoramento e pesquisas de qualidade sobre essa temática (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Nessa direção, a temática estudada vai de encontro ao Artigo 20 da Convenção-Quadro para o Controle do Tabagismo (CQCT) da OMS que enfatiza a importância de realizar pesquisas para obter evidências da epidemia do tabaco.

Ainda, como demonstrado no referencial teórico, a SMet é altamente prevalente na população mundial e estudos correlacionando o aumento do peso de ex-fumantes com a síndrome tornam-se relevantes e necessários para tomada de decisão de futuras políticas públicas de saúde que priorizem fatores de risco modificáveis, como o nível de atividade física e riqueza familiar, no desencadeamento da SMet e de seus componentes.

### 1.3.2 Originalidade

A partir de buscas na literatura, realizadas em dezembro de 2020 e atualizadas em dezembro de 2023, nas principais bases de dados (Pubmed, Scopus, Periódicos Capes, Scielo, Web of Science, Embase e Google Acadêmico), evidenciou-se um baixo volume sobre cessação do tabagismo e SMet. Em relação as características principais, foram encontrados estudos com desenho transversal (n=4) que apresentam resultados controversos, ensaios clínicos (n=3) com objetivos e resultados heterogêneos. Alguns apresentam dados provenientes de coortes (n=1), porém com metodologias distintas que influenciam na análise dos resultados. A literatura apresenta uma série de problemas metodológicos, incluindo o uso de altura e peso autorreferidos, tendência a relatar prevalência pontual *vs.* abstinência contínua e períodos de acompanhamento limitados.

Dentre os estudos evidenciados, nenhum apresenta metodologia similar ao projeto de tese de doutorado. Evidencia-se uma lacuna na literatura sobre investigações envolvendo a temática, especialmente com idosos. Até o momento, nenhum estudo utilizando a coorte do ELSA foi publicado para analisar a relação entre cessação do tabagismo e SMet. Ainda, não foram encontrados estudos relacionando a riqueza com a SMet, utilizando a atividade física como variável de mediação em modelagem similar a proposta nesse trabalho, evidenciando-se a originalidade da proposta da realização de um artigo longitudinal no tema de pesquisa.

A análise estatística dos produtos da tese tem um uso promissor na avaliação de dados de saúde e pode elucidar padrões complexos em grandes conjuntos de dados, podendo contribuir no aprimoramento dos estudos, na caracterização de moderadores de risco e trajetória

de doenças. A fim de facilitar a relação proposta entre as variáveis deste estudo, construiu-se um gráfico acíclico direcionado (Directed Acyclic Graph – DAG) que consiste em diagramas utilizados com o auxílio de inferência causal. Um dos fatores positivos no uso do DAG é a visualização da variável de desfecho, variável de exposição e variáveis potencialmente confundidoras de maneira visualmente rápida. Outro fator, é especificação da relação de outras variáveis que influenciam no efeito da exposição sobre o desfecho ajudando na robustez da escolha das variáveis de ajuste apropriadas. Desta forma, a proposta de análise de dados do estudo buscou utilizar a análise multivariada de efeitos diretos e indiretos por meio da modelagem de equações estruturais. Esse tipo de modelo permite avaliar o papel da variável mediada e possíveis relações de causalidade com outras variáveis em um único modelo, evitando a realização de várias regressões separadamente.

### **1.3.3 Contribuições para o conhecimento**

Com a realização dos estudos desta tese, foi possível fornecer contribuições teóricas, pela discussão sobre a associação com efeitos diretos e indiretos do status tabágico, status socioeconómico e atividade física sobre a SMet na população de adultos e idosos da Inglaterra. Também, a partir de discussões teóricas, aprimoramento das técnicas de análises de dados e parceria com profissionais do meio acadêmico nacional e internacional de diferentes departamentos e instituições, o trabalho proporciona maior visibilidade internacional e qualificação do produto, em busca de publicações em revistas que permitam uma alta veiculação do conteúdo.

Ainda, o trabalho trouxe contribuições práticas. A partir dos achados e da compreensão do tema, espera-se embasar soluções para o acompanhamento nutricional e multidisciplinar de fumantes que estejam em programas de cessação de tabagismo e de ex-fumantes com o objetivo de maior controle da obesidade e de outros fatores de risco modificáveis para a SMet. Além disso, auxiliou no aumento da rede de pesquisa e educação por meio da parceria científica firmada entre os grupos de pesquisa (EpiFloripa, Labepi e ELSA), para futuros estudos, bem como troca de conhecimento a partir do planejamento de aulas, palestras e discussão de temas de pesquisa bilateralmente. Também buscou-se a possibilidade de formação de convênio entre o PPGCM e a UCL, fortalecendo uma parceria científica entre as universidades e intercâmbios tanto para alunos quanto para professores, em busca de aprimoramento no desenvolvimento de trabalhos com rigor científico, quanto desenvolvimento profissional.

## 1.4 OBJETIVOS

### 1.4.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre o status tabágico e os efeitos da riqueza familiar mediada pela atividade física na síndrome metabólica em uma coorte de adultos e idosos com 50 anos ou mais.

### 1.4.2 Objetivos Específicos

Descrever as características sociodemográficas e condições de saúde em uma coorte de adultos e idosos com 50 anos ou mais.

Analisar a associação longitudinal entre a cessação do tabagismo e a síndrome metabólica em uma coorte de adultos e idosos com 50 anos ou mais.

Analisar a associação longitudinal entre riqueza e a síndrome metabólica mediada pela atividade física em uma coorte de adultos e idosos com 50 anos ou mais.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 TABAGISMO

#### 2.1.1 Caracterização do tabagismo

O tabagismo é considerado uma doença crônica e epidêmica, decorrente da dependência à nicotina e está categorizado na 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10) como um transtorno mental e comportamental devido ao uso de substâncias psicoativas. Ainda, é fator causal de aproximadamente 50 outras comorbidades como o câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o tabagismo é responsável por 71% das mortes relacionadas ao câncer de pulmão, 42% das doenças respiratórias crônicas e cerca de 10% das doenças cardiovasculares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Além disso, o hábito de fumar é um fator de risco para doenças transmissíveis, como a tuberculose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Para o ano de 2030, foram estimadas em torno de oito milhões de mortes em todo o mundo por doenças relacionadas ao tabagismo, caso não sejam adotadas medidas para o seu controle e cessação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). As taxas de mortalidade documentadas no Reino Unido mostraram que mais de 120.000 óbitos ocorreram por causa do tabagismo nos últimos anos. Financeiramente, estima-se que o orçamento necessário para tratar as doenças e condições médicas desenvolvidas como resultado do tabagismo custe ao *National Health Service* até £1,7 bilhão por ano (LOZANO *et al.*, 2012).

A nicotina, substância encontrada no tabaco, é classificada como psicoativa e atua como estimuladora do sistema mesolímbico, que está relacionado à motivação, atenção, prazer e recompensa. Logo após o uso, a nicotina atinge rapidamente o sistema de recompensa, que estimula a liberação de neurotransmissores, como a dopamina, responsável pela sensação de prazer, melhora da cognição, controle de estímulos e emoções negativas, além de redução da ansiedade e do apetite. Esse mecanismo gera reforço positivo e repetição do seu uso e está diretamente relacionado ao risco de dependência (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

Outra ação importante é a inibição do sistema ácido gama-aminobutírico (GABA), que é bloqueado pela presença da nicotina e gera a necessidade de aumento do seu consumo para manter as sensações desejadas, o que caracteriza a tolerância e, conseqüentemente, o

desenvolvimento de dependência química. Ainda, após o período de meia-vida da nicotina, em torno de duas horas, ocorre a redução dos níveis da substância no plasma que pode resultar em sintomas como irritação, depressão, ansiedade e aumento do apetite. Esses sintomas podem dificultar a abstinência, reforçando o hábito de fumar (PERKINS, 2002).

Essas características de ação da nicotina levaram a OMS a incluir o tabagismo no grupo de transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso de substâncias psicoativas. Indivíduos são considerados dependentes se apresentarem, no ano anterior, pelo menos três dos seguintes critérios: desejo forte e compulsivo para consumir a substância (fissura ou *craving*); dificuldade para controlar o uso; estado de abstinência fisiológica diante da suspensão ou redução, caracterizado por reforço negativo; evidência de tolerância, caracterizada pela necessidade de doses crescentes da substância; abandono progressivo de outros prazeres em detrimento do uso de substâncias psicoativas; aumento do tempo empregado para conseguir ou consumir a substância ou recuperar-se de seus efeitos; persistência no uso apesar das evidentes consequências, como câncer, humor deprimido ou perturbações das funções cognitivas relacionada com a substância (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

### 2.1.2 Fisiologia da dependência

A seriedade da dependência relacionada ao tabagismo é evidenciada por estimativas que indicam que, nos Estados Unidos, 80% dos fumantes regulares desejam parar de fumar. No entanto, apenas 35% realizam tentativas e menos de 5% conseguem cessar o tabagismo sem assistência especializada (JOEL G. HARDMAN; LEE E. LIMBIRD; ALFRED GOODMAN GILMAN, 2001). A fumaça do tabaco contém mais de quatro mil substâncias químicas, muitas das quais podem contribuir para os efeitos reforçadores do tabaco. Entretanto, a nicotina está identificada como a principal responsável pelo desenvolvimento da dependência (STOLERMAN; JARVIS, 1995).

A nicotina é uma droga psicoativa que exerce sua ação farmacológica ligando-se a receptores colinérgicos nicotínicos presentes nos gânglios autonômicos, junção neuromuscular e sistema nervoso central (SNC). A ligação da nicotina com esses receptores promove alterações conformacionais e influxo de cátions ( $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ ) que no SNC resulta no aumento da liberação de neurotransmissores, como a noradrenalina (PICCIOTTO, 2000). A partir de múltiplos sítios de ação, a nicotina produz diversos efeitos, preponderantemente excitatórios, como a redução do metabolismo da glicose no córtex, que influencia na modulação dopaminérgica do *nucleus acumbens* e diminui a atividade talâmica. Ainda, estimula a liberação

de noradrenalina nas vias noradrenérgicas que emergem do *locus ceruleus*, passam pelo hipocampo e chegam ao córtex e são responsáveis pela vigília e pelo comportamento de busca (BALFOUR, 1982; MITCHELL, 1993). A nicotina também reduz a concentração de serotonina em regiões do hipocampo, o que diminui a resposta de adaptação ao estresse ambiental (FAGERSTROM; SCHNEIDER, 1989).

Estudos indicam que as bases neurais da dependência à nicotina são semelhantes às de outras drogas de abuso, caracterizadas pelo efeito reforçador e pela sensibilização comportamental (PICCIOTTO, 2000). O efeito reforçador positivo das drogas é decorrente da ativação de um substrato neurobiológico comum do sistema dopaminérgico meso-corticolímbico, e a sensibilização comportamental resulta de alterações moleculares nesse sistema, induzidas pela exposição prolongada às drogas. Outra característica das drogas que causam dependência é a ocorrência da síndrome de abstinência após a cessação do uso (HOU *et al.*, 2024).

Embora a nicotina seja a principal substância relacionada aos mecanismos neurais da dependência ao tabaco, a obtenção de nicotina talvez não seja o único determinante para a manutenção do tabagismo. Fumantes avaliaram de forma semelhante a eficácia reforçadora de cigarros contendo nicotina quando comparados aos cigarros que não a continham. Entretanto, esses fumantes manifestaram preferência pelos cigarros contendo nicotina quando lhes foi oferecida a possibilidade de escolha (RUPPRECHT *et al.*, 2015). Esta observação sugere que estímulos condicionados associados ao ato de fumar também podem contribuir para a manutenção do tabagismo.

É possível ainda que outros componentes do tabaco apresentem propriedades reforçadoras. Neste sentido, foi demonstrado que a normicotina, um alcalóide constituinte do tabaco e um metabólito ativo da nicotina aumenta a liberação de dopamina no *nucleus acumbens* (GREEN *et al.*, 2001). Além disso, foi observado que, agudamente, o tabaco pode inibir as enzimas monoaminoxidases MAO-A e MAO-B, o que gera o aumento da disponibilidade de dopamina em fumantes e poderia contribuir para o aumento dos efeitos reforçadores da nicotina (DANI; HEINEMANN, 1996).

Estudos eletroquímicos em animais sugerem que os efeitos comportamentais da nicotina derivam de seu impacto direto no SNC. O uso frequente de tabaco leva ao desenvolvimento de tolerância e dependência. Assim como outras dependências, a de nicotina é um transtorno progressivo, crônico e recorrente, mediado pela ação da substância em receptores centrais e periféricos. Fatores individuais, ainda pouco compreendidos, podem contribuir para o início do tabagismo, incluindo aspectos genético-hereditários relacionados à modulação do humor pela

nicotina. Outros fatores preditores de consumo, como o uso de tabaco pelos pais, colegas e a influência da mídia, são especialmente relevantes (FAGERSTROM; SCHNEIDER, 1989; PERKINS, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

### **2.1.3 Cessação do tabagismo no envelhecimento**

Entre 2000 e 2017, a proporção de fumantes com mais de 65 anos aumentou de 6,8% para 11,8% nos EUA, enquanto o tabagismo em adultos mais jovens diminuiu (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2020). Diversos fatores foram citados como facilitadores do tabagismo nesta população: depressão, oportunidades reduzidas, convivência rotineira com jovens fumantes, redução da importância dada aos benefícios de parar de fumar, síndrome de abstinência à nicotina, menor requisição social e médica como incentivo à cessação, menor procura por serviços de saúde e outros achados negativos relacionados à qualidade de vida. Por outro lado, a presença de companheiro(a) não-fumante, internação hospitalar por doença relacionada ao tabaco recente e o alto grau inicial de motivação para deixar de fumar são fatores preditores de sucesso no tratamento do idoso (LANDO *et al.*, 2003; WILLIAMS *et al.*, 2001).

Os benefícios de parar de fumar em qualquer idade estão bem estabelecidos (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2020). A cessação do tabagismo, mesmo nos anos mais avançados de vida, pode reduzir significativamente a mortalidade e melhorar a qualidade de vida, inclusive em indivíduos mais velhos com doenças subjacentes relacionadas com o tabagismo (BURNS, 2000; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2020). Os benefícios para a saúde podem ser imediatos, já na primeira hora, e continuar durante dias, semanas, meses e anos após deixar de fumar (U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE REPORT, 2008).

Fumantes mais velhos que cessam o tabagismo experimentam benefícios para a saúde, tais como diminuição do risco de declínio cognitivo, prevenção da polifarmácia e melhoria da qualidade de vida (KIVIPELTO; MANGIALASCHE; NGANDU, 2018). No entanto, longos históricos de consumo de tabaco e maior dependência de nicotina tornam a cessação do consumo de tabaco um desafio para a população mais idosa. Apesar da evidência dos benefícios relacionados com a cessação do tabagismo para essa população, apenas cerca de um terço dos adultos mais velhos que tentaram deixar de fumar receberam tratamentos de cessação do tabagismo baseados em evidências, e apenas um em cada vinte fumantes mais velhos deixou de fumar com sucesso (HENLEY *et al.*, 2019). A cessação do tabagismo em pessoas com mais

de 55 anos muitas vezes requer múltiplas tentativas de abandono e intervenções repetidas para alcançar com sucesso a abstinência do tabaco (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2020; U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE REPORT., 2008).

## 2.2 SÍNDROME METABÓLICA

### 2.2.1 Caracterização da síndrome metabólica

A SMet, também denominada na literatura como “síndrome X” ou “síndrome da resistência à insulina”, caracteriza-se por disfunções no metabolismo, tais como hiperglicemia, obesidade visceral, dislipidemia, hipertensão, estado pró-inflamatório e pró-trombótico (ECKEL *et al.*, 2010; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2003).

Em 1998, a OMS criou a primeira definição internacionalmente reconhecida de SMet, definida como a presença de resistência à insulina por meio do aumento da glicemia de jejum, diminuição da tolerância à glicose ou DM2, além de dois dos seguintes fatores de risco: obesidade medida por meio da relação cintura-quadril ou IMC, dislipidemia e HAS (GRUNDY *et al.*, 2005).

Desde a descrição inicial da síndrome, várias definições foram propostas. Segundo o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)*, uma das definições mais utilizadas globalmente, a SMet é definida pela presença de, pelo menos, três alterações, entre cinco componentes: (a) glicemia de jejum  $\geq 110$ mg/dL; (b) pressão arterial  $\geq 130/85$ mmHg; (c) triglicerídeos  $\geq 150$ mg/dL; (d) lipoproteína de alta densidade (HDL)  $< 40$ mg/dL para homens e  $< 50$ mg/dL para mulheres; (e) circunferência da cintura  $> 102$ cm para homens e  $> 88$ cm para mulheres (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2003).

De acordo com a OMS, o número de pessoas com idade superior a 60 anos chegará a dois bilhões de pessoas até 2050, o que representará um quinto da população mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). A expectativa de vida já excede 75 anos em 57 países e o aumento da idade está relacionado ao maior risco para a SMet devido à tendência de maior prevalência dos componentes da síndrome entre os idosos (DOMINGUEZ; BARBAGALLO, 2007). A prevalência da SMet apresenta ampla variação entre populações idosas, entre 25% e 60%, ainda que se utilize o mesmo critério diagnóstico, o que pode ser explicado por diferenças na composição das populações em relação ao sexo, faixa etária, etnia e fatores ambientais (ALEMÁN MATEO, 2018; LIU, MIAO *et al.*, 2013; RAVAGLIA *et al.*, 2006; RIGO *et al.*,

2009; SAAD *et al.*, 2014; SUMNER; SARDI; REED, 2012).

A SMet está presente em um quinto da população dos EUA e cerca de um quarto da população da Europa. Para a população estadunidense, a prevalência de SMet foi determinada em 41.474 participantes com 18 anos ou mais sem história de DCV, por meio de dados analisados a partir do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) entre os anos de 1999 e 2006. A prevalência atingiu 32,2% na faixa etária de 50 a 69 anos e 34,6% entre aqueles com 70 anos ou mais (SUMNER; SARDI; REED, 2012). Em um município no norte da Itália, a prevalência de SMet entre 981 idosos provenientes do *The Conselice Study of Brain Ageing* (CSBA) foi de 27% (RAVAGLIA *et al.*, 2006).

Maiores valores de prevalência foram observados para países com menor nível socioeconômico como México, Brasil e China (ALEMÁN MATEO, 2018; LIU, MIAO *et al.*, 2013; RIGO *et al.*, 2009; SAAD *et al.*, 2014). No México, 36% dos idosos apresentavam SMet em 2018. A amostra total foi composta por 369 participantes com mais de 60 anos de idade (ALEMÁN MATEO, 2018). Três estudos realizados em cidades brasileiras avaliaram a prevalência de SMet na população idosa. Para o estudo realizado por Rigo e colegas (2009) foi estimada prevalência de 50% em uma população de 17.000 idosos com controle para nível socioeconômico, sexo, idade e local de moradia (RIGO *et al.*, 2009). O estudo de Saad e colegas em 2014, demonstrou prevalência de SMet em 45% dos 243 participantes acima de 60 anos (SAAD *et al.*, 2014). No sul do Brasil, a SMet foi analisada em 582 idosos de Florianópolis e encontrada prevalência de 57,74% (SOUZA, 2018).

Para a população chinesa, a prevalência de SMet foi de 50,4% (IC95%: 48,4%-52,4%) em 2001 e de 58,1% (IC95%: 56,0%-60,2%) em 2010 e a mudança absoluta de prevalência de SMet foi de 7,7% durante o período de 10 anos de acompanhamento ( $p < 0,001$ ) (LIU, MIAO *et al.*, 2013). Ainda, foi demonstrado aumento progressivo da prevalência da síndrome ao longo do tempo, principalmente entre idosos e participantes com menor nível socioeconômico (BOTOSNEANU *et al.*, 2015; RIGO *et al.*, 2009).

### **2.2.2 Mecanismos fisiopatológicos**

Em relação aos mecanismos de patogênese da síndrome, a resistência à insulina, a ativação neuro-hormonal e a inflamação crônica parecem ser os principais fatores na iniciação, progressão e transição da SMet para DCV (Figura 3) (GRUNDY *et al.*, 2005).

O aumento dos ácidos graxos livres (AGLs) mediado pela resistência à insulina desempenha importante papel na patogênese da SMet. A resistência à insulina no tecido adiposo

prejudica a inibição da lipólise mediada pela insulina, levando ao aumento dos AGLs circulantes que inibem ainda mais o efeito antilipolítico da insulina e ocasiona a redução da captação de glicose (BODEN; SHULMAN, 2002). Ainda, a resistência à insulina contribui para o desenvolvimento de HAS devido à perda do efeito vasodilatador da insulina e à vasoconstrição causada pelos AGLs, além de ocasionar o aumento da viscosidade sérica, indução de estado pró-trombótico e liberação de citocinas pró-inflamatórias do tecido adiposo que contribuem para o aumento do risco de DCV (JUHAN-VAGUE *et al.*, 2003; TRIPATHY *et al.*, 2003).

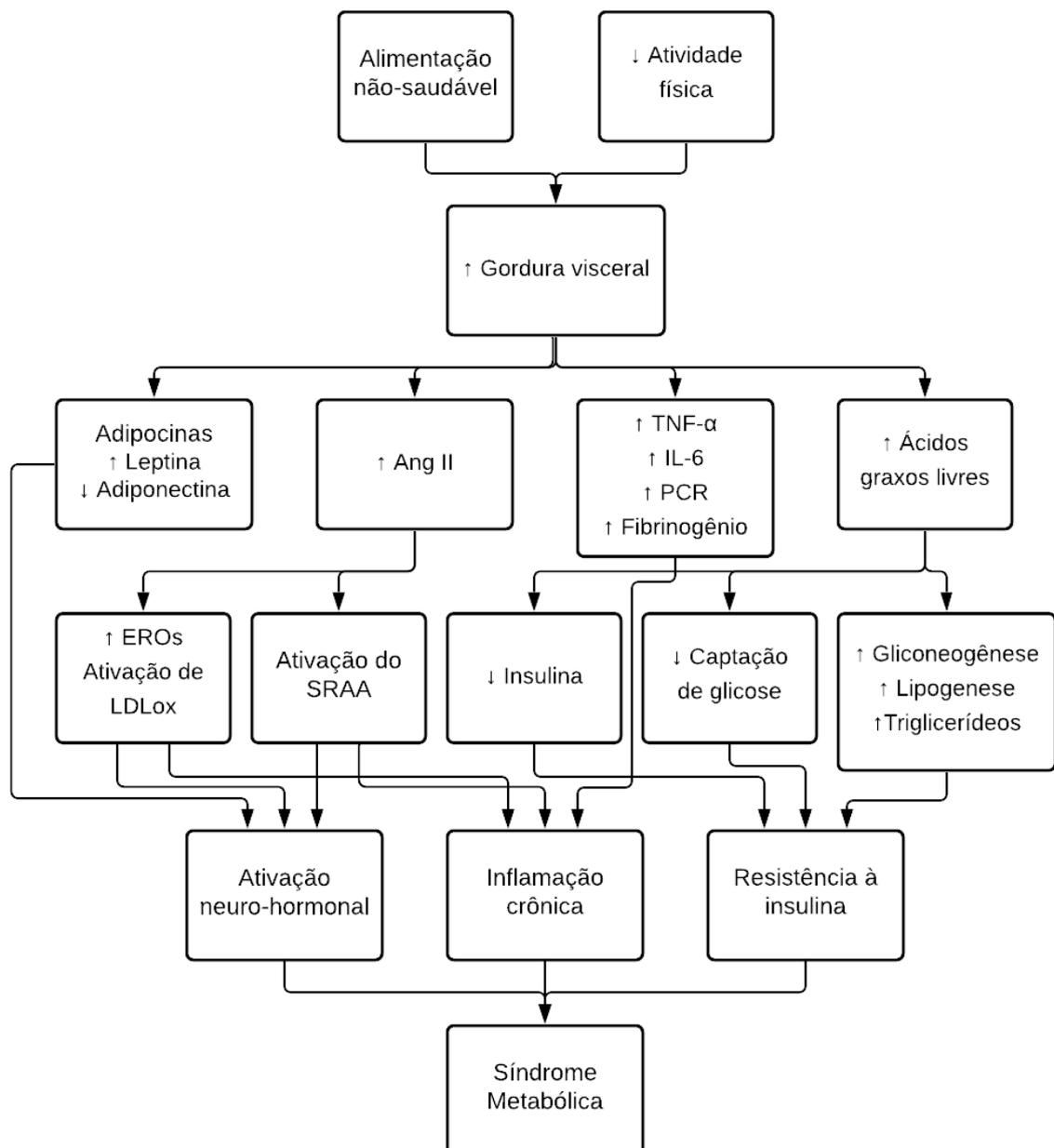
A descoberta das propriedades endócrinas e imunológicas dos adipócitos forneceu novas percepções mecanicistas sobre o desenvolvimento da SMet. Foi demonstrado que as adipocinas liberadas do tecido adiposo visceral estão associadas à SMet e às DCV (WALLACE *et al.*, 2001). A obesidade aumenta os níveis de leptina, responsável pelo controle da homeostase energética, que estão diretamente relacionados ao aumento do risco cardiovascular (LINDSAY *et al.*, 2002). Por outro lado, a adiponectina é uma adipocina anti-inflamatória e anti-aterogênica e seus efeitos se opõem aos da leptina. A adiponectina tem sido considerada como fator protetor contra o desenvolvimento de DM2, HAS e IAM. O aumento de tecido adiposo se correlaciona com níveis reduzidos de adiponectina e níveis mais elevados de leptina, que eventualmente aumentam o risco de DCV (OUCHI *et al.*, 2003; PISCHON, 2004).

A ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) representa uma via neuro-hormonal importante que contribui para o desenvolvimento da SMet. A angiotensina II (Ang II), formada como resultado da ativação da enzima conversora da angiotensina (ECA), também é produzida pelo tecido adiposo (VANĚČKOVÁ *et al.*, 2014). A obesidade e a resistência à insulina estão associadas ao aumento da produção de Ang II que está relacionada a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) (MEHTA; GRIENGLING, 2007). As EROs precipitam diversos efeitos que incluem a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lesão endotelial, agregação plaquetária, expressão do fator de transcrição nuclear Kappa-Beta (NF- $\kappa$ B) e expressão de receptor de LDL oxidada semelhante à lectina 1 (LOX-1) no endotélio e nas células do músculo liso vascular (GOBAL *et al.*, 2011). A SRA, as EROs e os LOX-1 estão relacionados a um círculo vicioso de inflamação, dano endotelial e proliferação de fibroblastos que contribui para o desenvolvimento de HAS, dislipidemia, DM, hipertrofia cardíaca e DCV (DAI *et al.*, 2013).

A ativação de várias vias pró-aterogênicas na SMet culmina em uma via comum final de inflamação que eventualmente leva às manifestações clínicas da SMet. O estresse oxidativo sistêmico induzido pela obesidade e resistência à insulina leva ao aumento da ativação de

cascatas de sinalização que causam aterosclerose e fibrose do tecido. A inflamação desempenha um papel importante na patogênese das DCV e vários marcadores inflamatórios, como Interleucina-6 (IL-6), Proteína C Reativa (PCR) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) mostraram-se elevados em pacientes com SMet. Se esses marcadores desempenham um papel causal ou são sinais de uma inflamação em curso, permanece controverso (PANT *et al.*, 2014).

**Figura 1 - Mecanismos fisiopatológicos da síndrome metabólica**



Fonte: Adaptado de Rochlani, Y *et al.* (2017). *Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds*. Ther Adv Cardiovasc Dis

### 2.2.3 Síndrome metabólica no envelhecimento

Nas últimas décadas, o rápido crescimento econômico, as mudanças no estilo de vida e o aumento da expectativa de vida levaram a um aumento da população idosa mundial. Além disso, problemas cardiovasculares e cerebrovasculares com alta morbidade e mortalidade são frequentemente observados nessa população, incluindo o agrupamento de vários fatores de risco metabólicos e cardiovasculares denominado SMet, dos quais obesidade abdominal, HAS, aumento da concentração de glicose e dislipidemia são os componentes mais importantes (GRUNDY *et al.*, 2005).

Desde a primeira descrição da SMet, vários estudos relataram que essa condição é altamente prevalente na população adulta, com taxas na população masculina de 7% a 34% e de 5% a 22% para mulheres (BALKAU *et al.*, 2002). A prevalência depende muito de qual definição de SMet é utilizada, pois ainda não há consenso sobre qual deve ser aplicada universalmente. Os critérios da OMS e do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP) são os mais frequentemente empregados em estudos epidemiológicos, embora mais recentemente a Federação Internacional de Diabetes (IDF) tenha formulado uma nova definição mundial. Embora a população geriátrica esteja aumentando, há escassez de estudos sobre a prevalência de SMet em idosos.

Um estudo observacional japonês transversal sugeriu mudanças específicas para a idade na prevalência de SMet (KUZUYA *et al.*, 2007), concordando com estudos anteriores conduzidos em outros países e com outras etnias (BONORA *et al.*, 2003; FORD; GILES, 2003). Pesquisa no Irã mostrou que a prevalência aumentou com a idade, a menor entre 20-29 anos e maior naqueles de 60-69 anos em ambos os sexos (AZIZI *et al.*, 2003). O estudo NHANES III, coorte americana de 8.814 pessoas revelou que a SMet estava presente em quase metade das pessoas com 70 anos ou mais, enquanto na faixa etária mais jovem era muito menor (quase 7%) (MEIGS *et al.*, 2003).

Há preponderância de evidências de que a SMet está mais presente em mulheres idosas do que em homens, embora estudos epidemiológicos gerais com adultos tenham encontrado taxas mais altas em homens do que em mulheres (BALKAU *et al.*, 2002; MALIK *et al.*, 2004). Estudo em adultos dos EUA mostrou que a prevalência de SMet diferiu pouco entre homens e mulheres na população geral (24% versus 23% após ajuste de idade), mas após os 70 anos de idade, as mulheres apresentaram maiores taxas da síndrome (MEIGS *et al.*, 2003) No estudo de Cankuratan e colaboradores, a SMet foi significativamente maior em mulheres idosas em comparação com homens idosos com 18,3% vs. 12,7% (CANKURTARAN *et al.*, 2006).

Também em coortes chinesas de idosos, a prevalência de SMet foi maior em mulheres do que em homens (HE *et al.*, 2006; LAI *et al.*, 2006). A obesidade parece ser o principal determinante da síndrome em mulheres mais velhas. Outra possível causa que explica maior prevalência encontrada em mulheres mais velhas na maioria dos estudos, é a mortalidade de homens com SMet em idades mais jovens.

O estudo Botnia, no entanto, mostrou que a SMet era mais frequente em homens do que em mulheres. Neste estudo, a faixa de idade variou de 35 a 70 anos, enquanto os limites de idade nos estudos citados anteriormente variaram de 50 a  $\geq 85$  anos. Este exemplo destaca a importância de considerar a faixa etária ao comparar os diferentes estudos (ISOMAA *et al.*, 2001).

Embora a prevalência dos componentes individuais da SMet varie amplamente, a HAS e a obesidade central parecem mais difundidas na população idosa. Esse padrão de componentes individuais da SMet em idosos e a importância da HAS é consistente em vários estudos, apesar da diferença nos valores de prevalência geral entre as populações europeia, americana e asiática (GU *et al.*, 2005; HUNT *et al.*, 2004; ZHOU, 2002). Também houve diferença de sexo na prevalência de alguns componentes. Em geral, as mulheres apresentaram maiores taxas de HAS, obesidade abdominal e diminuição do colesterol HDL.

Estudos que examinaram as associações entre os componentes individuais da SMet e a incidência de DCV demonstraram que a HAS exibiu a associação mais forte com a incidência de DCV de todos os cinco componentes (LAKKA, 2002; MCNEILL *et al.*, 2006; MULLER *et al.*, 2007; OTINIANO *et al.*, 2005). Também há evidências de que a SMet aumenta as limitações funcionais e a incapacidade mesmo após o ajuste para os efeitos do envelhecimento, IMC e aparecimento de novas comorbidades. Em mexicanos-americanos mais velhos, a SMet foi associada à progressão da limitação de mobilidade e força ao longo de três anos, embora não à progressão da incapacidade nas atividades básicas (ABVD) e instrumentais de vida diária (AIVD) (BLAUM; WEST; HAAN, 2007). A relação da SMet com comprometimento da mobilidade e força pode ocorrer devido à associação com obesidade, comum em pessoas com SMet (VISSER *et al.*, 1998).

Outro estudo, realizado no Brasil, que incluiu 420 idosos com mais de 60 anos sugeriu que as alterações da própria SMet (e não apenas seu componente de obesidade) promovem envelhecimento, dependência física, depressão, comprometimento cognitivo e baixa qualidade de vida. A SMet foi significativa e independentemente associada a maior probabilidade de dependência física em ABVDs e AIVDs, maior probabilidade de comprometimento cognitivo e risco 2.1 vezes maior de depressão. Se a SMet fosse removida dessa população, dependência,

depressão, comprometimento cognitivo e baixa qualidade de vida seriam reduzidos de 15% a 21,4%. Esses efeitos também foram independentes de acidente vascular cerebral e doença isquêmica do coração (RORIZ-CRUZ *et al.*, 2007).

A própria SMet pode levar à diminuição da função neuromotora e cognitiva por meio de um processo de neuroenvelhecimento biológico acelerado (FURUKAWA *et al.*, 2004; GARDNER *et al.*, 2005). Um possível mecanismo de mediação para a dependência é a hiperglicemia, frequentemente observada na SMet. Um estudo de gêmeos idênticos idosos do sexo masculino também mostrou que os determinantes mais significativos das lesões da substância branca no final da vida foram os níveis de glicose, colesterol HDL e HAS, todos os quais são componentes da SMet (CARMELLI *et al.*, 1999).

## 2.3 RELAÇÃO ENTRE TABAGISMO E SÍNDROME METABÓLICA

### 2.3.1 Fumante e síndrome metabólica

O uso de tabaco foi associado ao risco aumentado de desenvolver SMet (MIYATAKE *et al.*, 2006; WILSGAARD; JACOBSEN, 2007). Ainda, estudo aponta que o risco persiste por até 20 anos após cessação do tabagismo (WADA; URASHIMA; FUKUMOTO, 2007). Uma pesquisa nacional de exame nutricional nos EUA relatou aumento no risco de desenvolvimento de SMet entre mulheres (OR 1,8; IC95%: 1,2–2,6) e homens (OR 1,5; IC95%: 1,1–2,2) fumantes em comparação com aqueles que nunca fumaram (PARK *et al.*, 2003). A exposição à fumaça do tabaco foi associada ao risco quatro vezes maior de desenvolver SMet entre adolescentes com sobrepeso (WEITZMAN *et al.*, 2005).

A taxa de prevalência de tabagismo entre pacientes diagnosticados com SMet varia entre os estudos. Takeuchi e colegas relataram taxa de tabagismo de 40% entre indivíduos diagnosticados com SMet (TAKEUCHI *et al.*, 2005), enquanto em um estudo colombiano, a taxa de tabagismo foi de 71% (NAVARRO; MORANTH, 2008). Na Índia, a taxa de tabagismo foi de 26% e 3% entre homens e mulheres diagnosticados com SMet, respectivamente (SAWANT *et al.*, 2011). A maior limitação desses estudos é o autorrelato do uso de tabaco.

A exposição à fumaça do tabaco em todas as formas têm sido associada à SMet. Embora a base de evidências seja muito mais ampla e forte para o tabagismo, mesmo as formas sem fumaça foram associadas ao aumento da prevalência da síndrome. Além disso, descobriu-se que a exposição ao fumo passivo contribui para o aumento da prevalência de SMet (XIE *et al.*, 2010).

As várias vias de etiopatogenia da SMet incluem aumento da adiposidade, resistência à insulina, resistência à leptina, inflamação sistêmica, disfunção endotelial e disfunção autonômica (ODA; KAWAI, 2009). O uso do tabaco está associado a todas essas cascatas e, portanto, pode contribuir para o desenvolvimento da SMet por meio de múltiplos mecanismos.

A associação entre carga tabágica (maços/ano) e alto nível de triglicérides e baixo nível de HDL também foi relatada como dependente da dose (CHEN, CHING-CHU et al., 2008). Curiosamente, o tabagismo foi associado a prevalência reduzida de HAS em comparação com não fumantes (OH et al., 2005). No entanto, as questões metodológicas foram apontadas como razões por trás dessa observação. Embora fumar aumente a pressão arterial, aferições realizadas após algumas horas de intervalo no tabagismo refletem pressão arterial mais baixa em comparação com não fumantes (TAKEUCHI et al., 2009).

O uso de tabaco sem fumaça tem recebido relativamente menos atenção na literatura científica em comparação com o tabagismo. No entanto, o uso de formas de tabaco sem fumaça não é incomum. Na verdade, embora haja declínio nas taxas de tabagismo em muitos países desenvolvidos, a prevalência do uso de tabaco sem fumaça continua a aumentar (GUPTA; GURM; BARTHOLOMEW, 2004; LINDAHL et al., 2003).

O uso de tabaco sem fumaça tem sido associado a vários distúrbios metabólicos e hemodinâmicos associados à SMet, que incluem hipertensão, dislipidemia e controle glicêmico prejudicado. O papel do tabaco sem fumaça na disfunção plaquetária e no desarranjo dos fatores da cascata de coagulação não foi bem estabelecido (YILDIZ, 2004).

#### 2.3.1.1 Circunferência da cintura

Fumar tem sido associado ao aumento da circunferência da cintura e dos níveis séricos de triglicérides e redução do colesterol HDL (NAKASHITA *et al.*, 2010; PANAGIOTAKOS *et al.*, 2004). A relação cintura-quadril (RCQ) está positivamente associada ao número de maços-ano de tabagismo (CANOY *et al.*, 2005), e há relação dose-resposta entre a RCQ e o número de cigarros fumados (ROSMOND; BJÖRNTORP, 1999).

#### 2.3.1.2 Resistência à insulina

A resistência à insulina desempenha papel significativo no desenvolvimento da SMet e contribui diretamente para outros fatores de risco metabólicos. Ainda, o aumento da resistência à insulina pode ser a base das anormalidades metabólicas e hemodinâmicas que

contribuem para a síndrome (FILOZOF; FERNÁNDEZ PINILLA; FERNÁNDEZ-CRUZ, 2004).

O uso de tabaco foi associado à redução da sensibilidade à insulina e ao desenvolvimento de resistência à insulina (FILOZOF; FERNÁNDEZ PINILLA; FERNÁNDEZ-CRUZ, 2004). Fumar aumenta os níveis de hormônios circulantes como cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento, que possuem ações antagonistas da insulina. Altos níveis circulantes de AGLs interferem na absorção de glicose. A disfunção autonômica refletida no aumento da frequência cardíaca também foi associada à resistência à insulina (PALATINI *et al.*, 1997). Além disso, descobriu-se que a frequência cardíaca está linearmente associada ao risco aumentado de SMet (XIE *et al.*, 2010). Frequência cardíaca mais alta também foi considerada fator de risco independente para HAS, e o tabagismo está associado ao aumento da frequência cardíaca.

Ainda, o uso de tabaco sem fumaça tem sido associado à hiperinsulinemia. No entanto, o mecanismo de resistência à insulina induzida pelo uso de tabaco sem fumaça pode ser diferente do tabagismo, pois o nível de hormônio do crescimento, que é contrarregulador da insulina, não foi elevado entre os usuários de formas de tabaco sem fumaça (ARTESE; STAMFORD; MOFFATT, 2019).

#### 2.3.1.3 Dislipidemia

Fumar leva ao aumento dos níveis de triglicerídeos e redução do colesterol HDL pelo aumento da atividade simpática. O uso de tabaco causa concentrações plasmáticas mais altas de cortisol em jejum, o que ocasiona aumento do tecido adiposo visceral (CHIOLERO *et al.*, 2008).

Estudos que avaliaram o impacto do uso de tabaco sem fumaça no perfil lipídico apresentaram resultados contraditórios. Embora níveis mais altos de colesterol no sangue, triglicerídeos mais altos e níveis mais baixos de HDL tenham sido relatados (KHURANA; SHARMA; KHANDELWAL, 2000), outro estudo não encontrou associações (BOLINDER *et al.*, 1997).

#### 2.3.1.4 Adiposidade

Como mencionado acima, fumar está relacionado com alta RCQ de maneira dose-dependente. A circunferência da cintura está intimamente relacionada com a distribuição do

tecido adiposo visceral. A distribuição do tecido adiposo visceral, por sua vez, é influenciada pelo cortisol sérico (PASQUALI; VICENNATI, 2000) e pelas concentrações de hormônios sexuais (WANG *et al.*, 2011). Ainda, baixos níveis de testosterona total e livre têm sido associados ao desenvolvimento de obesidade visceral e SMet. A testosterona facilita a lipólise e inibe a formação de ácidos graxos (WANG *et al.*, 2011). O uso de tabaco sem fumaça também demonstrou levar ao desenvolvimento de obesidade (NORBERG *et al.*, 2006).

### 2.3.1.5 Hipertensão Arterial Sistêmica

Fumar leva ao aumento agudo da pressão arterial. A nicotina atua como um agonista adrenérgico, mediando a liberação local e sistêmica de catecolaminas. Além disso, causa liberação de vasopressina e aumento na frequência cardíaca (XIE *et al.*, 2010).

No entanto, o tabagismo como fator de risco para hipertensão não está bem estabelecido. Estudos epidemiológicos descobriram que os níveis de pressão arterial entre os fumantes são iguais ou inferiores aos dos não fumantes. Essa observação tem sido atribuída à metodologia empregada nesses estudos. Os estudos avaliando o monitoramento ambulatorial da pressão arterial por 24 horas demonstram que os fumantes tendem a manter uma pressão arterial sistólica ambulatorial média diurna mais alta do que os não fumantes (PRIMATESTA *et al.*, 2001). Para o uso de tabaco sem fumaça foi relatado associação com aumento da pressão arterial decorrente de seu efeito no sistema simpático. Alto teor de sódio, nicotina e alcaçuz presentes no tabaco sem fumaça são responsáveis por esse efeito. A idade dos usuários, o nível de atividade física e a duração total do efeito parecem mediar o efeito de longo prazo na pressão arterial (DEEPA *et al.*, 2002).

Da mesma forma, a resposta aguda da pressão arterial à exposição ao fumo passivo é incerta, com estudos que relatam o aumento (MAHMUD; FEELY, 2004) ou nenhum efeito (KATO *et al.*, 1999) após o tabagismo passivo.

### 2.3.1.6 Status pró-inflamatório e pró-trombótico

O tabagismo foi associado ao aumento dos níveis de marcadores inflamatórios, como PCR e fibrinogênio (WOODWARD *et al.*, 2003). Ele desencadeia uma resposta imunológica à lesão vascular, que está associada ao aumento dos níveis de marcadores inflamatórios. Esses marcadores têm uma relação dose-dependente e temporal com o tabagismo e a cessação do tabagismo (BAKHURU; ERLINGER, 2005). Fumar altera o sistema de coagulação-fibrinólise

em favor da trombose. Sua ação primária é no endotélio, plaquetas e fibrinogênio (LEONE, 2007; PRETORIUS *et al.*, 2010).

### 2.3.2 Ex-fumante e síndrome metabólica

Para entender os efeitos da cessação do tabagismo sobre o metabolismo, deve-se primeiramente elucidar os efeitos do fumo e da nicotina no peso corporal e nos parâmetros metabólicos. O uso de nicotina pode resultar em redução do peso corporal e outros efeitos metabólicos e endócrinos. O tabagismo afeta diretamente o metabolismo da glicose e o peso corporal por meio de alterações no metabolismo, da ativação da LPL que quebra os triglicerídeos para formar AGLs, da ativação do sistema nervoso simpático e outras alterações que levam ao aumento do consumo de energia e perda de peso (LIU, RUN-HUA; MIZUTA; MATSUKURA, 2003).

Alguns dos mecanismos pelos quais a nicotina causa perda de peso incluem a estimulação direta do receptor 4 de melanocortina (MC4-R), que resulta na redução do consumo alimentar (CHEN, HUI *et al.*, 2008), na estimulação da liberação de adrenalina e noradrenalina (AUDRAIN-MCGOVERN; BENOWITZ, 2011) e no aumento do processo de lipólise (BAJAJ, 2012).

Foi relatado que o ganho de peso após para de fumar é a principal razão pela qual os fumantes, especialmente as mulheres, voltam a fumar após o início da cessação (SIAHPUSH *et al.*, 2014). Metanálise que analisou o ganho de peso em fumantes que não fumaram por pelo menos 12 meses mostrou que aqueles que pararam de fumar e não usaram substitutos de nicotina ou outras drogas ganharam 1,1kg no primeiro mês e 2,3kg no segundo mês. O ganho de peso aumentou de forma constante em até 4,7kg durante os 12 meses após a cessação e 13% dos indivíduos ganharam mais de 10kg (AUBIN *et al.*, 2012). No Reino Unido, uma coorte prospectiva com acompanhamento de oito anos demonstrou que indivíduos que pararam de fumar ganharam, em média, 8,8kg (LYCETT *et al.*, 2011).

Algumas hipóteses têm sido propostas para explicar o aumento do consumo alimentar após a cessação do tabagismo. Uma delas pressupõe que a capacidade da nicotina de suprimir o apetite é revertida por meio de efeito denominado como reforço de substituição que ocorre no *nucleus accumbens* (NA), centro de recompensa do cérebro, onde diante da ausência de nicotina, os alimentos passam a ter valor recompensador (HUR *et al.*, 2010; LERMAN *et al.*, 2004). Os circuitos de recompensa no cérebro, semelhantes aos ativados pelo fumo, são ativados pelo aumento da ingestão de alimentos ricos em açúcar e gordura (VOLKOW *et al.*,

2008). Além disso, o fumo ajuda a controlar a compulsão alimentar e após a cessação do tabagismo, essas atividades são inibidas. A proibição do fumo, tanto em espaços públicos como em casa, também está associada ao desenvolvimento de obesidade em decorrência da substituição da nicotina por alimentos por meio do comportamento compensatório (BROOK *et al.*, 2014).

O nível socioeconômico também contribui para o ganho de peso após a cessação do tabagismo. Em geral, o nível socioeconômico mais baixo se correlaciona com a diminuição da atividade física e o consumo de dietas hipercalóricas que podem contribuir para o ganho de peso ao parar de fumar (AUDRAIN-MCGOVERN; BENOWITZ, 2011).

Em seu estudo, Stadler e colegas (2014) concluíram que a cessação do tabagismo também está associada a alterações metabólicas transitórias que incluem aumento da secreção de células  $\beta$  (STADLER *et al.*, 2014). Ainda, mudanças na composição da microbiota intestinal após a cessação do tabagismo poderiam explicar parcialmente o ganho de peso após a interrupção do hábito de fumar (BIEDERMANN *et al.*, 2013).

A literatura aponta que um dos fatores de risco modificáveis para o desencadeamento da SMet e de seus componentes são os hábitos de vida caracterizados principalmente pela atividade física insuficiente e dieta hipercalórica. Estes, por sua vez, desempenham papel importante na gênese da obesidade e representam uma cadeia causal bem estabelecida pela literatura, fazendo parte também da cadeia causal da SMet, uma vez que a obesidade abdominal é um dos seus principais fatores predisponentes. Como já mencionado na fisiopatologia, o tecido adiposo contribui para as disfunções metabólicas, contudo, a sobrecarga calórica de uma dieta inadequada torna o quadro metabólico ainda mais exacerbado, principalmente porque a superalimentação aumenta ainda mais os AGLs circulantes (ALBERTI *et al.*, 2009).

Em análise transversal de 2008 a 2010 com 4.656 homens da Coreia do Sul, com idade entre 19 e 70 anos, tanto fumantes quanto ex-fumantes obtiveram mais tecido adiposo visceral do que aqueles que nunca fumaram. O aumento do tecido adiposo foi associado ao maior consumo diário de cigarros antes da cessação, maior duração do tabagismo e menor abstinência do fumo. O valor médio mais alto de gordura visceral em ex-fumantes ocorreu dentro de dois anos de abstinência. Não foi encontrada diferença significativa na média de tecido adiposo visceral entre indivíduos que se abstiveram de fumar por tempo superior a 20 anos e indivíduos que nunca fumaram (LEE, KIHEON *et al.*, 2012).

Ao avaliar a prevalência de SMet na população coreana por meio do *The Hitachi Health Study*, encontrou-se que indivíduos após a cessação do tabagismo, com exceção de indivíduos que pararam de fumar por período acima de 15 anos, obtiveram maiores valores de

tecido adiposo visceral e subcutâneo e incidência maior de níveis elevados de triglicerídeos, hiperglicemia e SMet do que os não fumantes (MATSUSHITA *et al.*, 2011). A cessação do tabagismo pode, portanto, desempenhar um papel importante no aumento dos componentes da SMet. No entanto, a observação de que os indivíduos que pararam de fumar experimentaram um aumento no peso corporal e no colesterol HDL difere em outros estudos (PONCIANO-RODRIGUEZ *et al.*, 2014; SONG *et al.*, 2015; WADA; URASHIMA; FUKUMOTO, 2007). É importante observar que os estudos são heterogêneos em relação aos períodos de seguimento, tamanho da amostra e análises estatísticas utilizadas.

Kim e colegas (2009) observaram em seu estudo com acompanhamento de três anos que o risco de incidência de SMet foi maior naqueles que pararam de fumar quando comparados aos indivíduos fumantes. A incidência de SMet foi de 8% para os não fumantes, 17,1% em ex-fumantes e 13,9% em fumantes ( $p=0,001$ ). Ao ajustar a análise pela idade, peso corporal, consumo de álcool, exercícios e número de componentes da SMet, indivíduos que pararam de fumar obtiveram aumento significativo das chances de incidência em comparação com os não fumantes [OR 2,43 (IC95%: 1,80–3,29)] (KIM *et al.*, 2009).

No estudo de Takayama e colegas (2017) foi observado que a circunferência da cintura e as pressões sistólica e diastólica aumentaram significativamente durante o acompanhamento de dois anos no grupo de cessação do tabagismo, mas não nos grupos de não fumantes e fumantes. O aumento no peso corporal foi de 1,8kg e o aumento da circunferência da cintura foi de 1,4cm no grupo de cessação do tabagismo, enquanto estes foram de 0,2kg e -0,2cm, respectivamente, no grupo de fumantes contínuos. Mudanças no peso corporal e na circunferência da cintura após a cessação do tabagismo também foram correlacionadas entre si ( $r=0,775$ ) e as mudanças na circunferência da cintura foram significativamente correlacionadas com alterações na pressão arterial sistólica ( $r=0,119$ ), pressão arterial diastólica ( $r=0,171$ ) e triglicerídeos ( $r=0,200$ ) (TAKAYAMA *et al.*, 2018).

Para Song e colegas (2015), a cessação do tabagismo não causou alterações significativas nas circunferências da cintura e quadril, pressão arterial diastólica, insulina, leptina, triglicerídeos, colesterol total, LDL, HDL e níveis de PCR. No entanto, os valores de peso corporal (de 73,3 a 75,7kg), IMC (de 25,1 a 25,9kg/m<sup>2</sup>), glicose plasmática (de 86 a 89 mg/dL), e pressão arterial sistólica (de 112 a 118mmHg) foram significativamente elevados nos participantes do estudo após três meses sem fumar. No entanto, o estudo apresentou pequeno tamanho amostral devido às limitações quanto à adesão da terapia para a cessação do tabagismo (SONG *et al.*, 2015).

## 2.4 RELAÇÃO ENTRE RIQUEZA E ATIVIDADE FÍSICA

As consequências prejudiciais da inatividade física à saúde estão bem estabelecidas (LEE, I-MIN *et al.*, 2012; TUDOR-LOCKE; BASSETT, 2004; WARBURTON, 2006). A inatividade física foi identificada como o quarto principal fator de risco para mortalidade global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010), e vários estudos relataram aumento dos custos de saúde devido à inatividade física (KATZMARZYK; JANSSEN, 2004; KOHL *et al.*, 2012; LEE, I-MIN *et al.*, 2012). Evidências de grandes estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados estabeleceram ligação causal entre atividade física e risco reduzido de DM2, SMet, HAS, alguns tipos de câncer e depressão. Além disso, nos últimos anos acumularam-se evidências relativas aos efeitos nocivos do comportamento sedentário prolongado na saúde, independentemente dos efeitos protetores da atividade física (HEALY; HAYNES; HAMPSHIRE, 2007; OWEN *et al.*, 2010). No entanto, uma parte substancial da população não é fisicamente ativa (HALLAL *et al.*, 2012; KOHL *et al.*, 2012).

A literatura que examinou a relação entre determinantes econômicos e atividade física é vasta e continua a aumentar (BROWN; ROBERTS, 2011; HUMPHREYS; RUSESKI, 2007; LAAKSONEN, 2003; MELTZER; JENA, 2010; PARKS, 2003). Em geral, a evidência sugere uma associação positiva entre os recursos econômicos de um indivíduo e a atividade física. Meltzer e Jena, por exemplo, encontraram associação positiva entre renda e participação autorrelatada em atividade física. Pessoas do grupo de renda mais alta tendem a ter um gasto energético de exercício 26% maior, além de uma intensidade de exercício 3% maior do que aquelas no grupo de renda mais baixa (MELTZER; JENA, 2010). Da mesma forma, Humphreys e Ruseski encontraram uma associação positiva entre níveis de renda e participação em atividade física. Indivíduos com rendimentos mais elevados eram mais propensos a participar em qualquer tipo de atividade física do que aqueles com rendimentos mais baixos (HUMPHREYS; RUSESKI, 2007). Humphreys e Ruseski também sugeriram que o rendimento é um determinante importante da atividade física. Indivíduos com rendimentos mais elevados demonstraram maior propensão em participar de atividades físicas (HUMPHREYS; RUSESKI, 2011). Parks e colegas (2003) relataram que os indivíduos mais ricos têm duas vezes mais probabilidades de praticar atividade física do que os mais pobres (PARKS, 2003).

Contudo, a relação entre rendimento e participação em atividades físicas pode ser mais complexa do que o esperado. O tempo parece ser um importante obstáculo para a prática de atividade física, o que pode ser fator de confusão com o status socioeconômico. Além disso, os modelos de McConnell e de Humphreys e Ruseski são exemplos em que o efeito das mudanças

no rendimento e tempo podem ter efeitos opostos no tempo gasto em atividade física (HUMPHREYS; RUSESKI, 2007, 2011; MCCONNELL, 1992). Outros estudos forneceram duas contribuições recentes que apoiam esta visão ao indicarem que rendimentos mais elevados podem levar a exercícios físicos mais intensos, e diminuição do tempo de prática de exercícios físicos (BROWN; ROBERTS, 2011; MELTZER; JENA, 2010). Outro estudo indicou que a atividade física diminuiu quando a economia se fortaleceu e que o maior desemprego estava relacionado com níveis mais elevados de atividade física (RUHM, 2000).

## 2.5 REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

O conhecimento dos fatores associados à SMet pode ter relevância prática na formulação de estratégias de promoção da saúde voltadas para a melhoria da qualidade de vida e prolongamento de estilos de vida mais saudáveis em adultos com 50 anos ou mais e idosos. Especialmente, a mudança desses fatores, ao longo de determinado período, pode permitir avaliar o impacto na saúde desses indivíduos e se ainda é possível intervir nesse momento da vida.

Ao considerar a síndrome metabólica e a cessação do tabagismo como elementos fundamentais à vigilância à saúde dos idosos, o presente estudo apresenta uma revisão sobre esta temática e sobre atividade física e renda.

### 2.5.1 Estratégia de busca

A busca foi realizada em dezembro de 2020 na base de dados eletrônicas PubMed/Medline e atualizada em novembro de 2023. Para a busca na base de dados, as chaves de pesquisas foram estabelecidas por meio da combinação entre os descritores ou empregando-os de forma isolada. Os operadores booleanos (“AND” e/ou “OR”) foram utilizados para estruturar as possíveis combinações. Utilizaram-se parênteses (para termos sinônimos) e aspas (para termos compostos por mais de uma palavra) para limitar a busca. Utilizaram-se descritores em inglês validados em *Medical Subject Headings (MeSH)* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>). A seguinte chave de busca foi utilizada:

*“( (“Metabolic Syndrome”[Mesh]) (metabolic syndrome [tiab]) AND “Tobacco Use Disorder”[Mesh]) (Tobacco Products[mh] OR Tobacco[mh] OR Tobacco Use[mh] OR Tobacco Use Disorder[mh] OR Smokers[mh] OR Cigarette Smoking[mh] OR Tobacco[tiab] OR Smok\*[tiab] OR Cigarette\*[tiab] OR Cigar\*[tiab]))”*.

Foram considerados artigos em inglês, espanhol e português. As buscas iniciais foram realizadas a partir da análise dos títulos e resumos. Quando eles não foram esclarecedores para a inclusão do artigo, buscou-se o estudo na íntegra.

Foram selecionados estudos que atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade: (i) artigo original (transversal, longitudinal ou ensaio clínico); (ii) estudos que apresentassem análise descritiva e/ou associação entre a cessação do tabagismo e síndrome metabólica. O ano de publicação não foi utilizado como filtro para seleção dos artigos. Os potenciais artigos identificados pelas estratégias de busca foram 9 referências. Após a leitura de títulos e resumos, foram excluídos 2 artigos por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade acima citados. Destes, 3 artigos foram lidos na íntegra, sendo que 1 se enquadrou nos critérios de elegibilidade. A partir desta seleção, checkou-se a lista de referências de cada artigo selecionado, com intuito de localizar artigos não encontrados na busca primária, resultando em mais 5 artigos selecionados. Ao final, 6 trabalhos foram selecionados. As características dos estudos encontrados estão apresentadas no Quadro 1.

**Quadro 1 - Busca sistemática da literatura para o estudo da cessação do tabagismo e síndrome metabólica**

<b>Autor/ano</b>	<b>País</b>	<b>Estudo/Tipo de estudo</b>	<b>Tamanho amostral</b>	<b>Idade</b>	<b>Crítérios para síndrome metabólica</b>	<b>Objetivo do estudo</b>	<b>Resultados principais</b>
Takayama S et al., 2017	Japão	Longitudinal	5702	55,2±11,5	Crítérios de diagnóstico japonês (circunferência da cintura ≥85 cm para homens e ≥ 90 cm para mulheres e dois ou mais dos três critérios: (1) triglicerídeos ≥150 mg/dL ou HDL <40 mg/dL; (2) pressão sistólica ≥130 mmHg e/ou pressão diastólica ≥85 mmHg; e (3) glicose em jejum ≥110 mg/dL)	Investigar a influência da cessação do tabagismo na incidência da SMet e seus componentes	A circunferência da cintura e as pressões sistólica e diastólica aumentaram significativamente durante o acompanhamento de dois anos no grupo de cessação do tabagismo
Ponciano-Rodriguez G et al, 2014	México	Ensaio clínico	48	49,40 ± 10,90	NCEP-ATPIII: Três ou mais alterações, entre cinco componentes: (a) glicemia de jejum ≥110mg/dL; (b) pressão arterial ≥130/85mmHg; (c) triglicerídeos ≥150mg/dL; (d) HDL <40mg/dL para homens e <50mg/dL para mulheres; (e) circunferência da cintura >102cm para homens e >88cm para mulheres	Estudar as mudanças iniciais nos componentes da SMet após a cessação do tabagismo	A prevalência de SMet foi de 31,25% na semana 1 e 29,16% na semana 10. Houve redução no número de indivíduos com hipertensão, alterações de glicose, hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL com a cessação do tabagismo
Song Y et al, 2015	Taiwan	Ensaio clínico	6	38,4 (31,3–44,9)	Não descrito	Investigar as mudanças em componentes da SMet em indivíduos após interrupção do tabagismo por um período de 3 meses	O peso corporal, o IMC, a glicose e a pressão arterial sistólica foram significativamente maiores após 3 meses da cessação do

							tabagismo
Wada T et al, 2007	Japão	Transversal	5824	50,9 ± 10,9	Definição e critérios da SMet na população japonesa: Circunferência da cintura ≥85 cm em homens e ≥90 cm em mulheres. E dois dos seguintes critérios: triglicerídeos ≥150 mg/dL ou HDL <40 mg/dL ou uso de medicação para dislipidemia; pressão arterial ≥130/85mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva; glicemia de jejum ≥110mg/dL ou uso de medicamentos hipoglicêmicos	Investigar se o tabagismo está correlacionado com a SMet e por quanto tempo a SMet permanece após a cessação do tabagismo	Após parar de fumar, o período de cessação mais longo está relacionado à menor chance de desenvolver SMet. A SMet permaneceu por pelo menos 10 anos ou mais nos indivíduos que fumaram 20 ou mais cigarros por dia, e por mais de 20 anos nos indivíduos que fumaram 40 cigarros e mais
Kim B et al, 2009	Coréia do Sul	Longitudinal	4542	42	Diretrizes da OMS - Região do Pacífico Ocidental: Três dos cinco fatores: (1) pré-diabetes (hemoglobina A <sub>1c</sub> ≥5,7%) ou história documentada de diabetes ou uso de medicação para diabetes; (2) obesidade (IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> ), (3) história de hipertensão ou uso de medicação anti-hipertensiva, (4) TG ≥150 mg/dL e (5) HDL <50 mg/dL para mulheres e <40 mg/dL para homens ou uso de medicação para dislipidemia com histórico de hipercolesterolemia	Investigar a incidência da SMet e avaliar o efeito do tabagismo e da mudança de peso na incidência de SMet	Ex-fumantes tiveram chances significativamente aumentadas de SMet em comparação com os fumantes (OR 1,45 [IC95%: 1,06–1,98])
Matsushita et al, 2012	Japão	Transversal	5697	52,7 ± 10,0	NCEP-ATPIII: Três ou mais alterações, entre cinco componentes: (a) glicemia de	Avaliar a prevalência de SMet em relação ao tempo	A cessação do tabagismo foi associada ao aumento da

					jejum $\geq 110$ mg/dL; (b) pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; (c) triglicérides $\geq 150$ mg/dL; (d) HDL $< 40$ mg/dL para homens e $< 50$ mg/dL para mulheres; (e) circunferência da cintura $> 102$ cm para homens e $> 88$ cm para mulheres	de cessação do tabagismo	prevalência de SMet e dos seus componentes. Após 15 anos de cessação do tabagismo, a prevalência da SMet voltou ao mesmo nível dos não fumantes
--	--	--	--	--	--	--------------------------	---

HDL = Lipoproteína de alta densidade; mmHg = Milímetros de mercúrio; mg/dL = Miligramas por decilitro; NCEP-ATPIII = National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III; SMet = Síndrome metabólica; IMC = Índice de massa corporal; cm = Centímetros; OMS = Organização Mundial da Saúde; OR = Odds Ratio; Hemoglobina A1c = Hemoglobina glicada; Kg/m<sup>2</sup> = Quilograma por metro quadrado; IC95% = Intervalo de 95% de confiança

## 2.5.2 Revisão de literatura

Em revisão sistemática sobre a prevalência de SMet em pesquisas realizadas em diferentes países do mundo, foram encontrados critérios distintos como delineamentos e estrutura etária nos estudos utilizados, além de variação na prevalência de SMet. Os menores valores foram encontrados na Índia, França, Austrália e Finlândia e os maiores nos Estados Unidos, Turquia e Irã. Em grupos etários entre 20 anos ou mais, que utilizaram o critério do NCEP-ATPIII, a prevalência variou de 8% (Índia), 7% (França), 24% (EUA) em homens e 43% nas mulheres (Irã). O aumento da idade demonstrou ser fator determinante para maior prevalência. Na França, a prevalência que é de 5% no grupo etário de 30 a 39 anos, passa para 17% entre 60 e 64 anos (CAMERON; SHAW; ZIMMET, 2004). As prevalências encontradas na população chinesa em estudo transversal com 1.290 indivíduos entre 20 e 74 anos utilizando o critério do NCEP-ATPIII foi de 15,8% (LI *et al.*, 2012).

Márquez-Sandoval e colegas (2011) em revisão sistemática para avaliar a prevalência de SMet em pesquisas conduzidas na América Latina, encontraram doze estudos realizados pelo critério NCEP-ATPIII em populações de indivíduos entre 18 e 65 anos. A prevalência encontrada foi de 24,9%, sendo mais frequente em mulheres e para indivíduos acima de 50 anos. Os componentes que apareceram com maior frequência foram o HDL (62,9%) e a obesidade abdominal (45,8%) (MÁRQUEZ-SANDOVAL *et al.*, 2011). Além da relação com o sexo feminino, foi observado aumento da prevalência conforme maior idade. Outros fatores de risco identificados foram o IMC (para o IMC >25 kg/m<sup>2</sup>, OR 21,4; [IC95%: 8,43-50,01]) a cor da pele branca e a menor nível socioeconômico. Entre os fatores de proteção, estão a maior escolaridade das mulheres e o consumo moderado de álcool (DE CARVALHO VIDIGAL *et al.*, 2013).

A literatura aponta que um dos fatores de risco modificáveis para o desencadeamento da SMet e de seus componentes são os hábitos de vida caracterizados principalmente pela atividade física insuficiente e dieta hipercalórica. Estes, por sua vez, desempenham papel importante na gênese da obesidade e representam uma cadeia causal bem estabelecida pela literatura, fazendo parte também da cadeia causal da síndrome metabólica, uma vez que a obesidade abdominal é um dos principais fatores predisponentes da SMet. Como já mencionado na fisiopatologia, o tecido adiposo contribui para as disfunções metabólicas, contudo, a sobrecarga calórica de uma dieta inadequada torna o quadro metabólico ainda mais exacerbado,

principalmente porque a superalimentação aumenta ainda mais os AGL circulantes (ALBERTI *et al.*, 2009).

Foi relatado que o ganho de peso após a cessação do tabagismo é a principal razão pela qual os fumantes, especialmente as mulheres, não conseguem interromper o hábito de fumar ou recaem após iniciar a cessação do tabagismo (SIAHPUSH *et al.*, 2014). Em análise transversal de 2008 a 2010 com 4.656 homens da Coreia do Sul, com idade entre 19 e 70 anos, tanto fumantes quanto ex-fumantes obtiveram mais tecido adiposo visceral do que aqueles que nunca fumaram. O aumento do tecido adiposo foi associado ao maior consumo diário de cigarros antes da cessação, maior duração do tabagismo e menor abstinência do fumo. O valor médio mais alto de gordura visceral em ex-fumantes ocorreu dentro de dois anos de abstinência. Não foi encontrada diferença significativa na média de tecido adiposo visceral entre indivíduos que se abstiveram de fumar por tempo superior a 20 anos e indivíduos que nunca fumaram (LEE, KIHEON *et al.*, 2012).

Ao avaliar a prevalência de SMet na população coreana por meio do *The Hitachi Health Study*, encontrou-se que indivíduos após a cessação do tabagismo, com exceção de indivíduos que se abstiveram de fumar por período acima de 15 anos, obtiveram maiores valores de tecido adiposo visceral e subcutâneo e incidência maior de níveis elevados de triglicerídeos, hiperglicemia e SMet do que os não fumantes (MATSUSHITA *et al.*, 2011). A cessação do tabagismo pode, portanto, desempenhar um papel importante no aumento dos componentes da SMet. No entanto, a observação de que os indivíduos que pararam de fumar experimentaram um aumento no peso corporal e no colesterol HDL difere em outros estudos (PONCIANO-RODRIGUEZ *et al.*, 2014; SONG *et al.*, 2015; WADA; URASHIMA; FUKUMOTO, 2007). É importante observar que os estudos são heterogêneos em relação aos períodos de seguimento, tamanho da amostra e análises estatísticas utilizadas.

Kim e colegas (2009) observaram em seu estudo com acompanhamento de três anos que o risco de incidência de SMet foi maior naqueles que pararam de fumar quando comparados aos indivíduos fumantes. A incidência de SMet foi de 8% para os não fumantes, 17,1% em ex-fumantes e 13,9% em fumantes ( $p=0,001$ ). Ao ajustar a análise pela idade, peso corporal, consumo de álcool, exercícios e número de componentes da síndrome metabólica, indivíduos que pararam de fumar obtiveram aumento significativo das chances de incidência de SMet em comparação com os não fumantes [OR 2,43 (IC95%: 1,80–3,29)] (KIM *et al.*, 2009).

No estudo de Takayama e colegas (2017) foi observado que a circunferência da cintura e as pressões sistólica e diastólica aumentaram significativamente durante o acompanhamento de dois anos no grupo de cessação do tabagismo, mas não nos grupos de não fumantes e

fumantes. Mudanças no peso corporal e na circunferência da cintura após a cessação do tabagismo também foram correlacionadas entre si ( $r=0,775$ ) e as mudanças na circunferência da cintura foram significativamente correlacionadas com alterações na pressão arterial sistólica ( $r=0,119$ ), pressão arterial diastólica ( $r=0,171$ ), triglicerídeos ( $r=0,200$ ) (TAKAYAMA *et al.*, 2018).

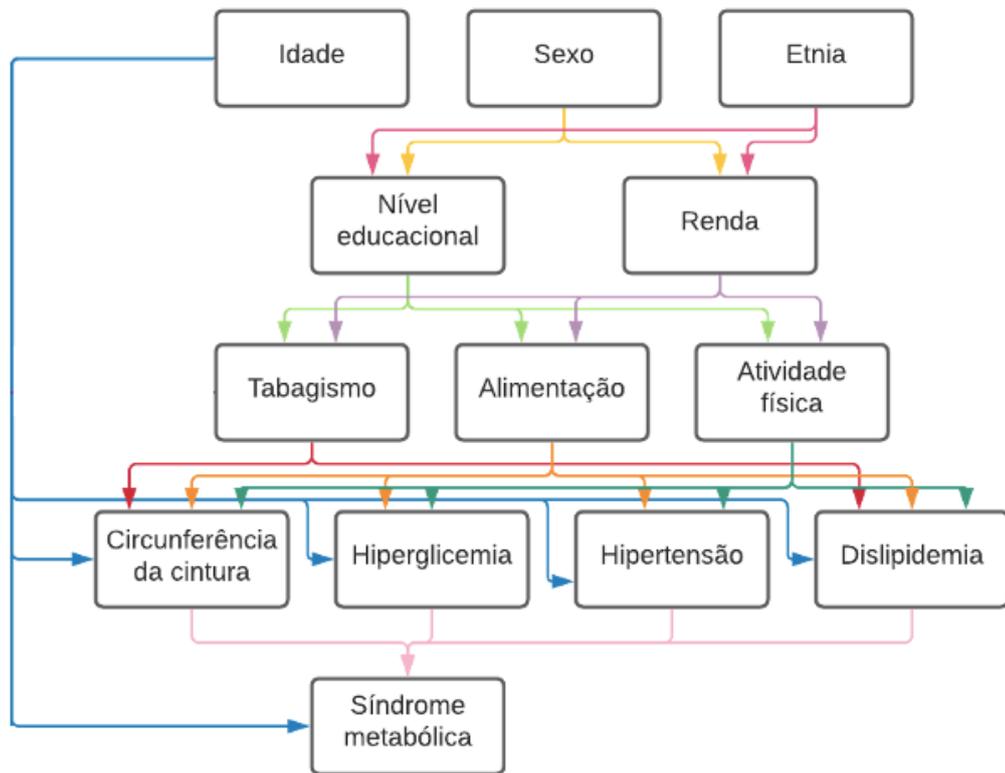
Para Song e colegas (2015), os valores de peso corporal, IMC, glicose plasmática e pressão arterial sistólica foram significativamente elevados nos participantes do estudo após três meses sem fumar. No entanto, o estudo apresentou pequeno tamanho amostral devido às limitações quanto à adesão da terapia para a cessação do tabagismo (SONG *et al.*, 2015).

A análise transversal de Wada e colegas (2007) investigou o risco do tabagismo sobre o impacto da SMet e encontrou que o maior período de cessação do tabagismo está relacionado à menor chance de desenvolver SMet e que essa relação depende do número de cigarros fumados diariamente. Para os participantes que fumaram mais de 40 cigarros por dia antes da cessação, o risco de SMet persistia por mais de 20 anos após a interrupção do hábito de fumar (WADA; URASHIMA; FUKUMOTO, 2007).

Por fim, Ponciano-Rodriguez e colegas (2014) mostraram que o peso corporal e o IMC encontrados em fumantes eram maiores quando comparados aos indivíduos não-fumantes da mesma idade e sexo. O estudo demonstrou que mesmo quando há aumento de peso após a cessação do tabagismo, o abandono do tabagismo reduz níveis elevados de triglicerídeos e glicose que têm sido envolvidos na patogênese do DM2 e de DCVs (PONCIANO-RODRIGUEZ *et al.*, 2014).

Apesar de não estar completamente elucidada, existe forte interação de múltiplos fatores incluindo a suscetibilidade genética/biológica, fatores individuais (idade, sexo e etnia), fatores comportamentais (dieta hipercalórica, baixo nível de atividade física e tabagismo), e características do ambiente físico e social. Assim, a partir do exposto, os fatores e suas inter-relações, a Figura 2 apresenta o modelo teórico proposto:

Figura 2 - Modelo teórico da possível relação entre tabagismo e síndrome metabólica



Fonte: elaborado pela autora

### 3 MÉTODOS

Neste capítulo são descritas a caracterização e procedimentos de coleta de dados do estudo ELSA, bem como a amostra que compôs os estudos desta tese. O modelo de análise estatística dos artigos originais e outros detalhes dos estudos de revisão são apresentados na sessão de resultados em cada manuscrito desenvolvido, facilitando a compreensão.

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo faz parte do *The English Longitudinal Study of Ageing* (ELSA) que está vinculado no Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública da *University College London* (UCL) na Inglaterra com dados provenientes do *The Health Survey for England* que contém parceria científica e apoio da UCL, do *Institute for Fiscal Studies*, da *University of Manchester* e do *National Centre for Social Research*.

Este estudo tem um desenho longitudinal, observacional, com dados de base populacional e domiciliar, e utilizará dados da coorte do ELSA com indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos, que residem na Inglaterra. A amostra do estudo é proveniente de dados coletados no ELSA. O período de seguimento do estudo iniciou em 2002 e, desde então, a amostra é acompanhada a cada dois anos. Os dados são coletados por meio de entrevistas pessoais assistidas por computador e questionários, além de visitas adicionais da equipe de enfermagem a cada quatro anos. A amostra original consistiu em 11.391 membros com idade entre 50 e 100 anos.

#### 3.2 PARTICIPANTES

##### 3.2.1 Amostra em estudo

Foram incluídos no estudo, os participantes das ondas 2 e 8 de coletas do ELSA, realizadas no período de 2002-03 a 2016-17, que possuem as informações da visita da enfermagem (coletas de amostras sanguíneas) e uso de tabaco. O período de seguimento do estudo iniciou em 2002 e, desde então, a amostra é acompanhada a cada dois anos. A amostra original foi extraída nos anos 1998, 1999 e 2001 de indivíduos que já haviam participado do *Health Survey for England* (HSE) e consistiu em 11.391 participantes. Na segunda onda, os participantes receberam a visita da equipe de enfermagem, além dos entrevistadores para

realização das entrevistas domiciliares e consistiu em 8.780 participantes. E assim ocorreu o acompanhamento ao longo dos anos com 7.223 entrevistados na oitava onda. Nas ondas 3, 4, 6, 7 e 9 ocorreu a reposição da amostra utilizando indivíduos do HSE (Quadro 2).

**Quadro 2 - Processo de coleta de dados do ELSA (Ondas 1 a 9)**

Ano	Modalidade	Tamanho da amostra		Origem da mostra
		Amostra Total	Visita da enfermagem	
Onda 1 (2002/03)	ETAC	11.391		Amostra original – HSE 1998, 1999 e 2001
Onda 2 (2004/05)	ETAC + visita da enfermagem	8.780	7.666	
Onda 3 (2006/07)	ETAC	8.810		Reposição da amostra – HSE 2001 a 2004
Onda 4 (2008/09)	ETAC + visita da enfermagem	9.886	8.643	Reposição da amostra – HSE 2006
Onda 5 (2010/11)	ETAC	9.090		
Onda 6 (2012/13)	ETAC + visita da enfermagem	9.169	7.721	Reposição da amostra – HSE 2009 a 2011
Onda 7 (2014/15)	ETAC	8.249		Reposição da amostra – HSE 2011 a 2012
Onda 8 (2016/17)	ETAC + visita da enfermagem	7.223	3.479	
Onda 9 (2018/19)	ETAC + visita da enfermagem	7.289	3.069	Reposição da amostra – HSE 2013 a 2015

ETAC = Entrevistas Telefônicas Assistidas por Computador; HSE = *Health Survey for England*

### 3.3 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

#### 3.3.1 Amostra inicial (onda 1)

A amostra inicial do ELSA foi extraída nos anos 1998, 1999 e 2001 de indivíduos que já haviam participado do *Health Survey for England (HSE)* – pesquisa nacional de saúde – que

a cada ano recruta uma amostra nacionalmente representativa por meio do uso de um projeto de probabilidade aleatória estratificada. O recrutamento da amostra foi realizado em duas etapas para garantir que cada endereço no Arquivo de Endereço de Código Postal (PAF) na Inglaterra obtivesse a mesma chance de inclusão no estudo.

Primeiramente, os setores de código postal foram selecionados no PAF. Os setores de código postal foram estratificados por autoridades de saúde e divididos em domicílios por grupo socioeconômico. Devido as entrevistas para cada ano de HSE ocorrerem continuamente ao longo de um período de doze meses, a amostra para cada ano foi sistematicamente subdividida, onde cada setor de código postal foi atribuído a um mês do ano. Posteriormente, uma quantidade pré-estabelecida de endereços de cada setor de código postal foi selecionada sistematicamente. Em cada endereço, os domicílios foram identificados e até três domicílios foram selecionadas aleatoriamente. Um número específico de adultos e crianças em cada domicílio são considerados elegíveis para a entrevista. Os indivíduos elegíveis foram convidados a participar de entrevista pessoal seguida de uma visita pela equipe de enfermagem.

O triênio 1998, 1999 e 2001 foi escolhido devido a possibilidade de fornecimento de tamanho de amostra suficientemente grande e representativo da população. Juntos, os três anos de HSE continham 23.132 domicílios. Os indivíduos elegíveis para a amostra inicial foram aqueles com data de nascimento correspondente ao período anterior ao dia 1º de março de 1952, ou seja, com idade superior a 50 anos e, no momento da entrevista de linha de base, residentes de moradia própria na Inglaterra<sup>133</sup>. Os domicílios onde não havia nenhum adulto com 50 anos ou mais que concordasse em manter contato para as ondas seguintes foram removidos da estrutura de amostragem do HSE para a primeira onda do estudo. Os indivíduos nos demais domicílios forneceram a linha de base para a amostra do ELSA com 11.578 domicílios contendo 18.813 indivíduos elegíveis, destes 11.391 indivíduos foram entrevistados e incluídos no estudo. O processo de coletas da onda 1 a onda 9 está sumarizado na Quadro 2.

### **3.3.2 Segunda onda**

Os entrevistados na linha de base do ELSA foram contatados após dois anos para participarem da segunda onda de coletas de dados (2004-05). Durante a segunda onda, os participantes receberam a visita da equipe de enfermagem, além dos entrevistadores para realização das entrevistas domiciliares e um questionário de autopreenchimento. O total de 8.781 entrevistas foram incluídas no estudo. O tempo médio entre as entrevistas da onda 1 e 2 foi de 27 meses.

Para a segunda onda foi adicionada a coleta de medidas de desempenho clínico e físico dos entrevistados pela equipe de enfermagem, que incluiu a coleta de amostras de sangue. As variáveis coletadas incluíam pressão arterial, amostras de sangue, altura em pé e sentado, peso e medidas de cintura e quadril para definir a variável “síndrome metabólica”. Os participantes que completaram a entrevista da onda 2 foram elegíveis para a visita de enfermagem, o que totalizou 7.666 visitas de enfermagem concluídas.

Uma entrevista de “fim de vida” foi desenvolvida na onda 2 para os membros da coorte que participaram da onda 1 e concordaram em serem contatados novamente, porém foram a óbito durante o período. Os entrevistadores abordaram o cônjuge, amigo próximo ou parente do membro principal para conduzir uma entrevista. O *US Health Retirement Study (HRS)* nos Estados Unidos adotou com sucesso essa abordagem, e o conteúdo da entrevista foi revisado para uso no ELSA. O objetivo da entrevista de fim de vida foi encerrar as informações coletadas na primeira onda. É possível vincular as respostas dadas pelo entrevistado na onda 1 àquelas dadas em sua entrevista de fim de vida para informações sobre a vida do participante nos dois anos anteriores à sua morte. O principal interesse é coletar informações sobre sua saúde, situação social e situação financeira durante esse período. Na segunda onda, 133 entrevistas de fim de vida foram realizadas.

### **3.3.3 Terceira onda**

Na terceira onda (2006/07), em um esforço para solucionar o viés de seleção em pesquisas longitudinais devido à perda dos membros do estudo por razões de morte, doença ou falta de interesse, pessoas nascidas entre 1 de março de 1952 e 1 março de 1956 foram inseridas à coorte original de modo que a amostra abrangesse novamente indivíduos com idade acima de 50 anos. Os novos entrevistados foram obtidos por meio do HSE no período entre 2001 e 2004.

Entrevistas assistidas por computadores foram realizadas, além de questionário de autopreenchimento em papel. Foram realizadas 392 entrevistas de fim de vida em um parente ou cuidador de entrevistados do ELSA que foram a óbito desde a última onda de entrevistas.

Ao todo, 9.771 entrevistas principais foram concluídas na onda 3, destas 7.535 pertenciam a linha de base e 1.276 entrevistas foram realizadas com novos participantes. Para a terceira onda, foram incluídas 8.810 entrevistas no estudo.

### **3.3.4 Quarta onda**

A onda 4 do ELSA ocorreu em 2008-09 e a coorte original foi complementada com nova amostra de entrevistados, nascidos entre 1 de março de 1933 e 28 de fevereiro de 1958, oriundos do HSE 2006.

Como nas ondas anteriores, as áreas temáticas cobertas na onda 4 foram características individuais e domiciliares; saúde física, cognitiva, mental e psicológica; participação social e apoio social; habitação e consumo, trabalho, pensões, rendimentos e bens; expectativas para o futuro e esforço e recompensa. Além disso, o tempo de caminhada foi uma medida objetiva de saúde adicionada por meio de uma caminhada cronometrada. Ainda, tópicos sobre sono, saúde da mulher (por exemplo, menstruação e menopausa) e financiamento privado para cirurgias (por exemplo, cataratas e artroplastias) foram adicionados.

Assim como na segunda onda, os entrevistados na onda 4 receberam a visita da equipe de enfermagem devidamente treinada para conduzir uma série de medidas de desempenho clínico e físico, incluindo a coleta de amostras de sangue. Foram realizadas 242 entrevistas de fim de vida com um parente ou cuidador de entrevistados do ELSA que morreram desde a última onda de entrevistas. O total de 9,886 entrevistas e 8,643 visitas de enfermagem foram incluídas na coorte.

### **3.3.5 Quinta onda**

A onda 5 foi realizada nos anos 2010-11. Novas perguntas sobre rastreamento de câncer de intestino, mama e próstata; animais de estimação; medida de bem-estar e personalidade; experiências de discriminação e religião foram acrescentadas. Na onda 5, 10.274 entrevistas foram realizadas. Destas, 9.090 foram incluídas no estudo.

Para a presente onda, não foram realizadas entrevistas de fim de vida. No entanto, a permissão foi obtida de familiares, o que possibilitou o acompanhamento desses indivíduos em ondas posteriores. As entrevistas de fim de vida foram incluídas novamente na onda 6.

### **3.3.6 Sexta onda**

Para a sexta onda, a coleta de dados foi realizada no período entre 2012 e 2013. Além dos participantes incluídos em ondas anteriores, foram adicionados indivíduos nascidos entre 1 de março de 1956 e 28 de fevereiro de 1962 que já haviam participado do HSE em 2009, 2010

ou 2011.

Novas perguntas sobre idade de aposentadoria, futuras necessidades de habitação e cuidados, assistência social, inclusão digital e experiência sexual foram adicionadas.

Foram realizadas 240 entrevistas de fim de vida com um parente ou cuidador de entrevistados do ELSA que morreram desde a última onda de entrevistas. Na onda 6, 10.601 entrevistas foram realizadas. Destas, 9.169 entrevistas e 7.721 visitas da equipe de enfermagem foram incluídas no estudo.

### **3.3.7 Sétima onda**

A amostra do estudo para a onda 7 que ocorreu em 2014 e 2015 também foi aumentada por novos participantes para garantir que ocorresse representação adequada das pessoas com idade entre 50 e 52 anos. Esses voluntários participaram do HSE 2011 e 2012 e nasceram entre 1º de março de 1962 e 28 de fevereiro de 1964.

Na sétima onda de coletas, novos tópicos incluíram um módulo revisado sobre saúde bucal, perguntas expandidas sobre audição, uma gama mais ampla de avaliações de função cognitiva, questões revisadas sobre percepções de assistência social e novas questões sobre os cuidados prestados a terceiros. O total de 9.666 entrevistas foram concluídas na onda 7, sendo 8.249 entrevistas incluídas no estudo.

### **3.3.8 Oitava onda**

A onda 8 foi coletada durante o período de 2016-17. Nesta onda, 8.445 pessoas participaram do ELSA, o que representou 7.223 membros da amostra elegíveis pela idade e que participaram da primeira vez que foram abordados para ingressar no estudo e 1.222 membros (indicados para compor a amostra principal por não estarem dentro da faixa etária de 50 anos ou mais quando entrevistados pela primeira vez, ou novos entrevistados). Não houve atualização da amostra, portanto a amostra total da oitava onda foi menor do que nas ondas anteriores. No ELSA, normalmente são realizadas visitas da enfermagem às casas dos participantes em ondas alternadas para a coleta de sangue e medidas de função física. A onda 8 foi uma onda designada a receber a visita da equipe de enfermagem, porém restrições financeiras impediram o financiamento da visita a todas as famílias. Portanto, as visitas foram realizadas com pouco menos de 50% da amostra (3.479).

### 3.3.9 Nona onda

Para a nona onda de coleta de dados que ocorreu entre julho de 2018 e julho de 2019, o total de 8.736 indivíduos participaram do ELSA, representando 7.289 membros elegíveis por idade que participaram pela primeira vez e que foram abordados para participar do estudo, e 1.447 indivíduos que não foram designados como membros da amostra central por não terem 50 anos ou mais quando foram entrevistados pela primeira vez ou por serem novos entrevistados. Na onda 9, as avaliações de enfermagem foram realizadas com os indivíduos que não obtiveram a visita na onda 8, e as medidas foram obtidas em mais 3.047 participantes.

## 3.4 INSTRUMENTOS DE PESQUISA

O processo de trabalho de campo para cada onda do ELSA é semelhante. Os indivíduos elegíveis recebem uma carta antecipada convidando-os a participar do estudo. Os entrevistadores agendam a visita por telefone ou visitam as residências para entrevistar os indivíduos que aceitam participar do estudo. A pesquisa consiste em uma entrevista pessoalmente assistida por um computador e um questionário de autopreenchimento. As ondas 2, 4, 6, 8 e 9 também incluíram uma visita de acompanhamento realizada pela equipe de enfermagem para coletas adicionais.

Os entrevistadores recebem treinamentos proporcionados pela equipe do ELSA, com instruções sobre os procedimentos de trabalho de campo, incluindo treinamento sobre como realizar as coletas de dados (velocidade de caminhada, aferição de peso e função cognitiva), os documentos necessários para o estudo e introdução a todas as questões da entrevista. Os entrevistadores receberam diretrizes de estudo escritas para reforçar o treinamento.

Para minimizar perda amostral ocasionada pela mudança de endereço dos participantes, procedimentos de rastreamento foram implementados no ELSA. Se todos os moradores do domicílio mudassem de endereço desde a última entrevista, ou um membro que havia consentido em ser contatado novamente em ondas futuras tivesse se mudado, os entrevistadores realizavam tentativas de contato telefônico com o entrevistado ou tentativa de obter o novo endereço por meio de vizinhos ou parentes próximos do entrevistado. A partir da onda 3, os entrevistadores passaram a ter permissão para abordar os novos moradores do endereço fornecido anteriormente pelo entrevistado. Desde a onda 2, os entrevistados foram solicitados a fornecer o nome e os detalhes de contato de alguém que poderia ser contatado em caso de mudança de endereço.

Nas ondas 3, 4, 5 e 6, foi realizado rastreamento com auxílio do *National Health Service Central Register (NHSCR)*. Para aqueles entrevistados que não puderam ser rastreados pelos entrevistadores do ELSA e que concordaram em ter seus dados vinculados ao NHSCR, foram obtidas informações acerca dos endereços dos entrevistados em serviços de saúde.

O trabalho de campo do ELSA em cada onda ocorreu ao longo de aproximadamente um ano para cada onda. Nas ondas longitudinais 2-9, os entrevistadores foram designados para os mesmos participantes que entrevistaram na onda anterior.

### 3.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

#### 3.5.1 Tabagismo

Os participantes foram classificados como fumantes, não-fumantes e ex-fumantes. O tabagismo foi avaliado em cada onda do ELSA por meio de questionário. Nas ondas de recrutamento, também foram registrados a idade em que os participantes começaram a fumar e o número de cigarros fumados por dia.

#### 3.5.2 Síndrome metabólica

A SMet foi definida baseando-se nos critérios estabelecidos pelo NCEP-ATPIII (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2003). Segundo esses critérios, a SMet é definida pela presença de, pelo menos, três alterações, entre cinco componentes, a saber: (a) glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dL; (b) pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg; (c) triglicérides  $\geq 150$  mg/dL; (d) HDL-colesterol  $< 40$  mg/dL para homens e  $< 50$  mg/dL para mulheres; (e) circunferência da cintura  $> 102$  cm para homens e  $> 88$  cm para mulheres. Adicionalmente, considerou-se também o tratamento com uso de medicamentos para controle de lipídeos, glicemia e pressão arterial.

Todos os critérios para definir a SMet foram coletados durante a visita da equipe de enfermagem. Os métodos de coleta da glicemia em jejum, dos triglicérides e do HDL dos participantes estão descritos no item 3.5.4.

A pressão arterial foi coletada durante a visita da enfermagem por meio do monitor digital de pressão arterial *Omron HEM 907*. O monitor é projetado para medir a pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência de pulso automaticamente em intervalos de tempo pré-selecionados. Neste estudo, três leituras foram coletadas em intervalos de um

minuto. Todos os participantes foram orientados a remover roupas externas e exporem o membro superior esquerdo. O teste foi realizado com o indivíduo sentado em cadeira confortável, com suporte adequado e membro superior em posição de repouso ao nível em que leve o cotovelo a estar aproximado ao nível do coração, pernas descruzadas e pés apoiados no chão. O teste foi iniciado após 5 minutos de repouso com o participante sentado.

A circunferência da cintura foi aferida duas vezes por meio do uso de fita métrica. A cintura foi definida como o ponto intermediário entre a crista ilíaca e a costela inferior. O participante foi orientado a respirar suavemente e olhar para frente para evitar que o informante contraia os músculos ou prenda a respiração, e ao final de uma expiração normal a medida é coletada. Os entrevistadores foram orientados a opinar se fatores como roupas, postura ou outros fatores pudessem estar afetando significativamente a medida.

A distribuição de gordura difere consideravelmente entre pessoas mais novas e mais velhas e a gordura abdominal tende a aumentar com a idade. Portanto, a circunferência da cintura pode ser considerada um indicador adequado da gordura corporal e da distribuição central de gordura entre os idosos (BANKS *et al.*, 2022).

### **3.5.3 Amostras sanguíneas**

Para analisar os componentes da SMet, foram coletadas amostras sanguíneas dos participantes do ELSA, exceto aqueles com algum diagnóstico de distúrbios de coagulação ou hemorragia (por exemplo, hemofilia ou nível baixo de plaquetas), aqueles que não consentiram a coleta por escrito ou em uso de terapia medicamentosa com anticoagulantes. As amostras de sangue foram realizadas em jejum, exceto para os indivíduos com idade superior a 80 anos, diagnóstico de DM, com distúrbios de coagulação ou hemorragia ou em terapia medicamentosa com anticoagulantes (por exemplo, varfarina) ou indivíduos que, a critério do(a) enfermeiro(a) pareciam frágeis. Considerou-se em jejum o período mínimo de cinco horas sem ingestão de alimentos ou bebidas, exceto água, antes da realização do exame.

### **3.5.4 Glicemia em jejum**

A análise da glicemia em jejum foi realizada pelo *Royal Victoria Infirmary* usando o método hexoquinase em um analisador Olympus 640.

#### 3.5.4.1 Triglicerídeos

Os triglicerídeos foram mensurados pelo *Royal Victoria Infirmary* utilizando o método enzimático, em que os triglicerídeos são hidrolisados pela lipase lipoproteica e o glicerol liberado é fosforilado pela glicerolquinase e detecta a peroxidase/4-aminoantipirina por meio do analisador Olympus 640.

#### 3.5.4.2 HDL

A análise do HDL foi realizada pelo *Royal Victoria Infirmary* usando o método direto sem precipitação em um analisador Olympus 640.

### 3.5.5 Características sociodemográficas

As características sociodemográficas incluídas foram idade, sexo e nível socioeconômico.

Para o nível socioeconômico, foram utilizados quintis da riqueza total. A variável do patrimônio total das famílias inclui a renda financeira (poupança e investimentos), o valor de qualquer casa e outra propriedade (menos hipoteca), o valor de quaisquer ativos de negócios e riqueza física, como obras de arte e joias. A renda é o indicador mais robusto de circunstâncias socioeconômicas no ELSA, e está mais fortemente associado ao risco de óbito do que qualquer outro indicador de posição socioeconômica em idades mais avançadas (DEMAKAKOS *et al.*, 2016).

### 3.5.6 Atividade física

A atividade física foi mensurada por meio de um questionário com as seguintes questões: “Gostaríamos de saber o tipo e a quantidade de atividade física envolvida no seu dia a dia. Você participa de esportes ou atividades vigorosas?”, “E você participa de esportes ou atividades que são moderadamente energéticas?”, com as opções mais de uma vez por semana, uma vez por semana, uma a três vezes por mês, quase nunca ou nunca de resposta. O nível de atividade física foi classificado por meio das informações autorreferidas quanto à frequência em atividade física vigorosa, moderada ou leve para indivíduos com prática acima de uma vez por semana e inatividade física (prática de atividade física inferior a uma vez por semana nos 12 meses anteriores). Para a categorização da variável, indivíduos classificados como nível de

atividade física leve e indivíduos classificados como inativos foram agrupados. O questionário utilizado pelo ELSA se encontra no ANEXO A.

### 3.6 FINANCIAMENTO E ASPECTOS ÉTICOS

O ELSA é resultado da colaboração entre a UCL, o *Institute for Fiscal Studies (IFS)*, a *University of Manchester* e a *NatCen Social Research*. Outros colaboradores acadêmicos das Universidades de *Cambridge*, *Exeter* e *University of East Anglia* fornecem consultorias especializadas em módulos específicos. O financiamento para as primeiras nove ondas do ELSA foi fornecido pelo Instituto Nacional do Envelhecimento dos EUA e um consórcio de departamentos do governo britânico. Muitas das medidas adotadas no ELSA são comparáveis às medidas usadas no *US Health Retirement Study (HRS)* e na *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE)*.

Todos os participantes do estudo assinaram os termos de consentimento (ANEXO B). O Serviço Nacional de Ética em Pesquisa do Reino Unido (*London Multicentre Research Ethics Committee* (MREC/01/2/91) aprovou o ELSA.

#### 4 RESULTADOS

Os produtos da tese são apresentados em formato de artigos. São eles:

Artigo 1 “*The association between former smokers and metabolic syndrome shows a direct and positive long-term effect in older adults: The English Longitudinal of Ageing*”. Esse artigo está em apreciação no *The Lancet Healthy Longevity* (Fator de impacto 13.4).

Artigo 2 “*Effect of household wealth on metabolic syndrome moderated by physical activity in older adults: ELSA Study*”, foi submetido à revista *International Journal of Epidemiology* (Fator de impacto 6.4).

A submissão é requisito necessário para a defesa.

## 4.1 ARTIGO 1

### **Impact of Former Smoking on Long-Term Metabolic Syndrome Risk in Older Adults: Insights from the English Longitudinal Study of Ageing**

Camila Thaís Adam<sup>1</sup>, Ione Jayce Ceola Schneider<sup>2</sup>, Gilciane Ceolin<sup>3</sup>, Cesar Messias de Oliveira<sup>4</sup>, Eleonora d’Orsi<sup>1,5</sup>

1 Postgraduate Program in Medical Sciences. Federal University of Santa Catarina, Florianopolis, Brazil.

2 Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences. Department of Sciences of Health. Federal University of Santa Catarina, Ararangua, Brazil.

3 Department of Nutrition. Federal University of Santa Catarina, Florianopolis, Brazil.

4 Postgraduate Program in Public Health. Department of Public Health. University College London, London, United Kingdom.

5 Postgraduate Program in Public Health. Department of Public Health. Federal University of Santa Catarina, Florianopolis, Brazil.

#### **Abstract**

**Background:** Smoking cessation reduce diseases and mortality risk but often leads to weight gain, which can cause health issues. Increased calorie intake after quitting smoking may affect Metabolic Syndrome (MetS) in older adults, though this relationship ins unclear. This study aims to investigate the association between smoking status and MetS later in life.

**Methods:** This is a longitudinal analysis of 2,989 participants of the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) aged 50 years or older. Participants who had smoking status data and MetS from waves 2 (2004/05) and 8 (2016/17) were included in the study. Structural equation modeling (SEM) was performed to analyze the total, direct, and indirect prospective effects of smoking status on MetS.

**Findings:** Being former smoker at baseline showed a direct positive effect on MetS at the baseline ( $\beta=0.06$ ;  $P<0.05$ ) and follow-up ( $\beta=0.05$ ;  $P<0.05$ ), with an indirect effect on MetS at wave 8 mediated by baseline MetS ( $\beta=0.03$ ;  $P<0.05$ ). Nonsmoker showed a small negative effect on MetS at baseline ( $\beta=-0.04$ ;  $P<0.05$ ) and a small indirect effect on MetS at follow-up mediated by baseline MetS ( $\beta=-0.02$ ;  $P<0.05$ ).

**Interpretation:** The English Longitudinal Study of Ageing shows a direct and positive long-term

association between former smoking and metabolic syndrome in older adults.

**Funding:** Funding was provided by the US National Institute on Aging and a consortium of UK government departments.

**Keywords:** Smoking cessation; Metabolic syndrome; Longitudinal studies

## 1. Introduction

Smoking is responsible for the largest single cause of preventable diseases and premature deaths in the world. Globally in 2019, 1.14 billion individuals were current smokers, who consumed 7.41 trillion cigarette-equivalents of tobacco in 2019. Smoking tobacco use accounted for more than seven million deaths and was the leading risk factor for death among males<sup>1</sup>.

Nicotine use can result in reduced body weight and other metabolic and endocrine effects. Smoking directly affects glucose metabolism and body weight through changes in metabolism, activation of lipoprotein lipase that breaks down triglycerides to form free fatty acids, activation of the sympathetic nervous system, and other changes that lead to increased consumption of energy and weight loss<sup>2,3</sup>.

On the other hand, while smoking cessation can reduce the risk of diseases and mortality, the increase in body weight related to this can interfere with the health of these individuals. Quitting smoking can lead to higher calorie intake and, consequently, accumulation of visceral fat, which is often accompanied by other risk factors, such as dyslipidemia, hypertension and diabetes, components related to the development of Metabolic Syndrome (MetS)<sup>4</sup>.

Despite several studies on body weight gain after stopping smoking, there are limited data on the subsequent development of MetS in studies<sup>5,6</sup> and inconsistent findings about the period of smoking cessation<sup>7,8</sup>. Therefore, it is difficult to draw clear conclusions about the association between smoking cessation and MetS. Our hypothesis is that quitting smoking has a positive effect on MetS. So, this study aimed to investigate the effects of smoking status on MetS in older adults over time.

## 2. Methods

### 2.1 Participants

Longitudinal study using data collected from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA), an ongoing panel study of community-dwelling men and women living in England aged 50 years and older that commenced in 2002. The ELSA sample was drawn from participants that had previously participated in the Health Survey for England. After baseline, follow-up interviews occur biannually and health examinations every four years. Participants (n = 2.989) who had smoking status data and MetS from waves 2 and 8 (2016/17) were included in the study. The data collection process and methodology are fully described elsewhere<sup>9</sup>. This study followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guideline<sup>10</sup>. The National Research Ethics Service (London Multicentre

Research Ethics Committee, MREC/01/2/91) approved the ELSA study. All participants gave written informed consent.

### *2.2 Outcome and exposure variables*

Smoking status was assessed at each ELSA wave by asking participants whether they had ever smoked, with those responding 'yes' further asked whether they smoked cigarettes at all nowadays.

Metabolic syndrome (MetS) was defined according to revised National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III criteria<sup>11</sup>. These were: high waist circumference (WC) ( $\geq 88$  cm for women,  $\geq 102$  cm for men); high blood pressure (BP) ( $\geq 130/85$  mmHg or treatment for previously diagnosed hypertension); high serum triglycerides (TG) ( $\geq 1.7$  mmol/L); low serum high density lipoprotein (HDL) ( $< 1.03$  mmol/L for men,  $< 1.3$  mmol/L for women); high serum fast blood glucose (FBG) ( $\geq 5.6$  mmol/L or treatment for previously diagnosed type 2 diabetes). The ATP III criteria consider the use of antilipemic drugs when defining hyperlipidemia. However, the ELSA study did not have data on antilipemic drugs, so only serum TG and HDL values were included in the definition here. The presence of three or more of these components defined MetS<sup>12</sup>.

### *2.3 Covariates*

We used graphical criteria to define the covariates by the Directed Acyclic Graph (DAG). The minimum set of adjustment covariates indicated by DAG from the back-door criterion was self-reported sex, age, household wealth, physical activity, and diagnosed cardiovascular diseases (CVDs). Physical activity was based on self-reported participation in vigorous, moderate and low-intensity physical activities at work and in free time. CVDs included self-reported but previously diagnosed by a doctor and defined as the presence of one or more cardiocirculatory diseases (angina, heart attack, congestive heart failure, heart murmur and abnormal heart rhythm).

### *2.4 Statistical analyses*

Descriptive analysis of the data is presented as absolute and relative frequencies. Structural equation modeling (SEM) was performed to analyze the total, direct, and indirect prospective effects of three categories of smoking habit (former smoker, current smoker and nonsmoker) on MetS using standardized coefficients.

The robust weighted least squares mean variance adjusted (WLSMV) and THETA

parameterization was used to control for differences in residual variances. The “modindices” command was used to indicate new paths in the initial theoretical model that would better fit the model. When the proposed modification suggestions were considered plausible from a theoretical point of view, a new model was developed and analyzed if the modification index value was  $>10^{13}$ . To determine whether the model presented a good fit, the following fit indices were considered:  $P > 0.05$  for the chi-square test ( $\chi^2$ ,  $P < 0.05$ ) and an upper limit of the 90% confidence interval  $< 0.08$  for the root mean square error of approximation (RMSEA)<sup>14</sup> values  $> 0.90$  for the comparative fit index (CFI), and the Tucker–Lewis Index (TLI)<sup>15</sup>, values  $< 0.05$  for the standardized root mean square residual (SRMR)<sup>14</sup>.

The analysis was performed using Stata 14.0 software (StataCorp, College Station, TX, USA), considering the sample weights. We used the DAGitty software to construct the DAG (version 3.0; Nijmegen, GE, The Netherlands)<sup>16</sup>. To perform SEM, the MPlus 8.4 software (Muthen & Muthen, Los Angeles, CA, USA) was used for all analyses, and a  $P$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

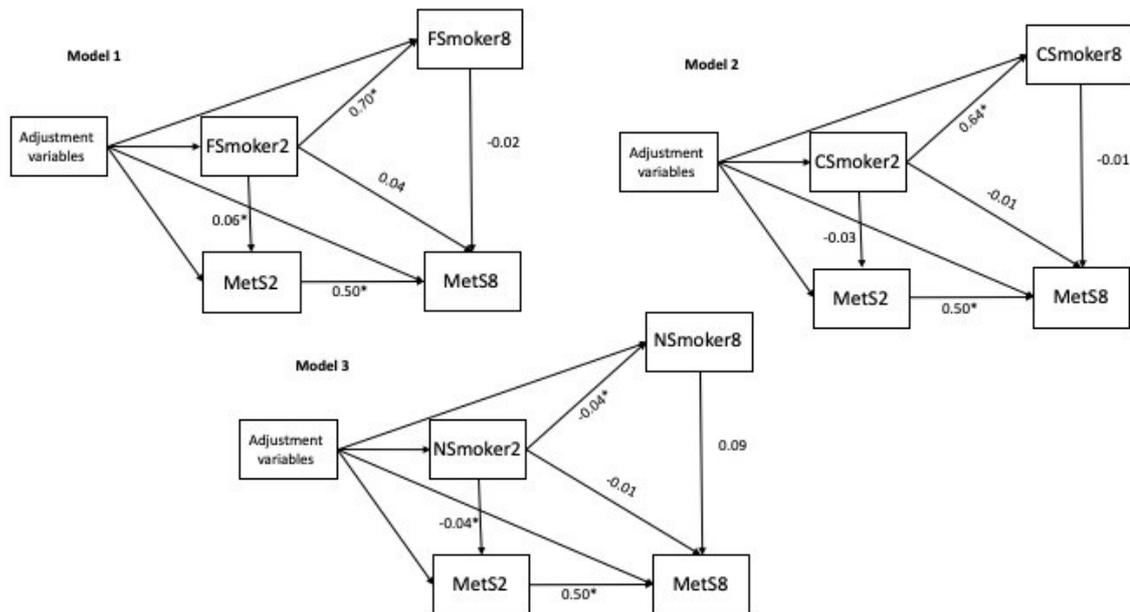
### 3. Results

In this analysis, a total of 2,989 participants were included. Among 56% were women. At baseline 14.05% of the participants had MetS, and at the last wave, 33.86% had the syndrome. Initially, 47.47% ( $n = 1,419$ ) of the participants were former smokers, while at the end of the follow-up, 57.85% ( $n = 1,729$ ) were former smokers. For further details and additional characteristics of the sample (Table S1). Figure 1 presents a simplified theoretical diagram model from SEM (the complete diagram can be found in Supplementary Figure S1). Table 1 provides the standardized coefficients of direct, indirect, and total effects of three categories of smoking status (former smoker, current smoker, and nonsmoker) on Metabolic Syndrome (MetS).

Model 1 demonstrated that being a former smoker at baseline had a small direct and positive effect in the MetS at the baseline ( $\beta = 0.06$ ;  $P < 0.05$ ), and a small total effect on MetS at follow-up ( $\beta = 0.05$ ;  $P < 0.05$ ). Additionally, there was a small indirect effect on MetS at follow-up, mediated by the MetS at baseline ( $\beta = 0.03$ ;  $P < 0.05$ ), indicating a long-term effect on MetS.

Model 2 indicated that being a current smoker had no effect on MetS at baseline or follow-up. Model 3 revealed that being a nonsmoker had a small negative effect on MetS at baseline ( $\beta = -0.04$ ;  $P < 0.05$ ) and a small indirect effect on MetS at follow-up, mediated by MetS at baseline ( $\beta = -0.02$ ;  $P < 0.05$ ), suggesting a long-term impact on MetS.

**Figure 1.** Simplified theoretical diagram model of the longitudinal direct effect of model 1 (former smoker), model 2 (current smoker) and model 3 (nonsmoker) on metabolic syndrome. The English Longitudinal Study of Ageing, England, 2002-2017.



The theoretical diagram model of the direct effect of variables was constructed by structural modeling equation analysis (SEM). Lines represent the direct effect. PA, physical activity; CVDs, cardiovascular diseases. FSmoker2, former smokers in wave 2; FSmoker8, former smokers in wave 8; NSmoker2, nonsmokers in wave 2; NSmoker8, nonsmokers in wave 8; MetS2, metabolic syndrome in wave 2; MetS8, metabolic syndrome in wave 8.

**Table 1.** Direct, indirect, and total effects on the association between former smokers, current smokers, and nonsmokers on metabolic syndrome. The English Longitudinal Study of Ageing, England, 2002-2017.

Pathways and estimates	Standardized coeficiente	Standard error	P-value
<i>Direct effects on MetS2 and MetS8</i>			
<b>Model 1</b>			
MetS2 → MetS8	0.50	0.03	<0.001
FSmoker2 → MetS2	0.06	0.02	<0.05
FSmoker2 → MetS8	0.04	0.03	0.27
FSmoker8 → MetS8	-0.02	0.03	0.48
<b>Model 2</b>			
MetS2 → MetS8	0.50	0.03	<0.001
CSmoker2 → MetS2	-0.03	0.01	0.08
CSmoker2 → MetS8	-0.01	0.03	0.80
CSmoker8 → MetS8	-0.01	0.03	0.57
<b>Model 3</b>			
MetS2 → MetS8	0.50	0.03	<0.001
NSmoker2 → MetS2	-0.04	0.01	<0.05
NSmoker2 → MetS8	-0.01	0.07	0.19
NSmoker8 → MetS8	0.09	0.07	0.19
<i>Indirect effects on MetS8</i>			
FSmoker2 → MetS2 → MetS8	0.03	0.01	<0.05
FSmoker2 → FSmoker8 → MetS8	-0.01	0.02	0.50
CSmoker2 → MetS2 → MetS8	-0.01	0.01	0.08
CSmoker2 → CSmoker8 → MetS8	-0.01	0.02	0.57
NSmoker2 → MetS2 → MetS8	-0.02	0.01	<0.05
NSmoker2 → NSmoker8 → MetS8	0.08	0.06	0.21
<i>Total effects on MetS8</i>			
FSmoker2	0.05	0.02	<0.05
CSmoker2	-0.03	0.02	0.15
NSmoker2	-0.03	0.02	0.14

SEM analysis results of the direct, indirect, and total effect of former smokers (Fsmoker) and covariables on Metabolic Syndrome in wave 2 (MetS2) and wave 8 (MetS8). The model was adjusted by sex, age, wealth, physical activity and cardiovascular diseases. Adjustment parameters that validated the models: **Model 1:**  $X^2 < 0.001$ , RMSEA < 0.05, 90% CI superior = 0.02, probability = 1.00, CFI = 0.99, TLI = 0.99, and SRMR = 0.014. **Model 2:**  $X^2 < 0.001$ , RMSEA < 0.05, 90% CI superior = 0.03, probability = 1.00, CFI = 0.98, TLI = 0.90, and SRMR = 0.011. **Model 3:**  $X^2 < 0.001$ , RMSEA < 0.05, 90% CI superior = 0.02, probability = 1.00, CFI = 0.99, TLI = 0.96, and SRMR = 0.008.

#### 4. Discussion

Using SEM analysis, our findings revealed that being a former smoker at baseline had a direct positive effect on MetS at baseline ( $\beta = 0.06$ ;  $P < 0.05$ ) and a total effect on MetS at follow-up. Additionally, there was an indirect effect on MetS at follow-up, mediated by MetS at baseline ( $\beta = 0.03$ ;  $P < 0.05$ ), indicating a long-term impact. Being a current smoker showed no effect on MetS at either baseline or follow-up. Conversely, being a nonsmoker had a negative effect on MetS at baseline ( $\beta = -0.04$ ;  $P < 0.05$ ) and an indirect effect on MetS at follow-up, mediated by MetS at baseline ( $\beta = -0.02$ ;  $P < 0.05$ ), also suggesting a long-term impact. These results partially align with our initial hypothesis.

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate total, direct, and indirect prospective effects of three categories of smoking status (former smoker, current smoker and nonsmoker) on MetS using standardized coefficients. Few studies have investigated the association between former smokers and MetS<sup>5-8,17</sup>. When assessing the prevalence of MetS using The Hitachi Health Study, it was found that individuals after smoking cessation (<15 years of cessation), had higher values of adipose tissue visceral and subcutaneous tissue and higher incidence of high levels of triglycerides, hyperglycemia and MetS than non-smokers<sup>17</sup>.

Kim and colleagues (2009) observed in their study with a three-year follow-up that the risk of MetS incidence was higher in those who stopped smoking when compared to smokers ( $p = 0.001$ ). When adjusting the analysis for age, body weight, alcohol consumption, exercise and number of metabolic syndrome components, individuals who stopped smoking had a significantly increased chance of MetS incidence compared to non-smokers [2,43 (1,80–3.29)]<sup>5</sup>. In the study by Takayama and colleagues (2017), it was observed that waist circumference and systolic and diastolic pressures increased significantly during the two-year follow-up in the smoking cessation group, but not in the non-smokers and current smoker groups. Changes in body weight and waist circumference after smoking cessation were also correlated with each other ( $r = 0.775$ ), and changes in waist circumference were significantly correlated with changes in systolic blood pressure ( $r = 0.119$ ), diastolic blood pressure ( $r = 0.171$ ), triglycerides ( $r = 0.200$ ) and HDL ( $r = \pm 0.109$ )<sup>6</sup>.

Some hypotheses have been proposed to explain the increase in food consumption after smoking cessation. One of them presupposes that nicotine's ability to suppress appetite is reversed through an effect known as replacement reinforcement that occurs in the nucleus accumbens (NA), the brain's reward center, where, in the absence of nicotine, food becomes rewarding value. Reward circuits in the brain, like those activated by smoking, are activated by increased intake of foods rich in sugar and fat<sup>18</sup>. In addition, smoking helps to control food

compulsion and after smoking cessation, these activities are inhibited. The prohibition of smoking, both in public spaces and at home, is also associated with the development of obesity because of replacing nicotine with food through compensatory behavior<sup>19</sup>.

To corroborate the hypothesis of increased weight in ex-smokers as a cause of increased risk of MetS, we performed a new analysis using Generalized Estimating Equations (GEE) using the “xtgee” command. The variables used were obesity ( $>30\text{kg}/\text{m}^2$ , measured through BMI) and waist circumference ( $>102\text{cm}$  for men and  $>88\text{cm}$  for women) in waves 1, 2 and 6. The results demonstrate that ex-smokers have a greater chance of obesity [1.15 (1.05-1.26)] ( $p = 0.002$ ) and increased waist circumference [1.14 (1.05-1.23)] ( $p = 0.0001$ ) in relation to smokers [0.74 (0.64-0.85)] ( $P < 0.0001$ ); [0.85 (0.76-0.94)] ( $p = 0.002$ ) and non-smokers over the years during follow-up.

Our study had some limitations. First, ELSA study did not collect BMI and waist circumference data in wave 8, which reduced the sample size of individuals with MetS at the end of follow-up and may have limited some of the analyses; however, a higher power of the sample was achieved to support the results. Second, we did not investigate the number of cigarettes consumed by smokers and former smokers during the follow-up period.

Our study has the following strengths. First, a DAG was created to represent the theoretical model and to elucidate the involvement of covariates in the association between the categories of smoking habit and MetS and the back-door criterion for the selection of the minimum set of adjusted covariates, which was essential to reduce confounding and selection bias. Second, this study followed a highly accurate method for the data quality as the trained and supervised interviewers, pilot study, face-to-face interviews, and interview quality control from a large population-based and nationally representative cohort of English adults aged 50 years and older. Finally, to the best of our knowledge, this is the first study to use SEM analysis to investigate the direct and indirect effects of former smokers and MetS in older adults.

## **5. Conclusion**

Our findings showed that former smokers at baseline had a direct and positive effect on MetS. Additionally, there was a total effect on MetS in the follow-up. Moreover, this model demonstrated an indirect effect on MetS at follow-up, which mediated by MetS at baseline. This suggested that being a former smoker influenced MetS over time. Therefore, smoking cessation offers multiple potential benefits, and it is important to advise all users to quit. To address weight gain and prevent other health issues in this population, a proper diet and a physical exercise program should be formulated for those interested in smoking cessation.

### **Acknowledgment**

We declare that Camila Thaís Adam received a scholarship from the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), (Financial Code 001).

Ione Jayce Ceola Shneider acknowledge the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq - grant 307848/2021-3).

### **Sources of Support**

This study was supported by partnerships established with the UFSC, UCL and assistance from students and teachers involved in this research. All the infrastructure and instruments needed to carry out the research were made available by the ELSA. ELSA is the result of collaboration between University College London (UCL), the Institute for Fiscal Studies (IFS), the University of Manchester and NatCen Social Research. Other academic collaborators from the Universities of Cambridge, Exeter and the University of East Anglia provide specialist advice on specific modules. Funding for the first nine waves of ELSA was provided by the US National Institute on Aging and a consortium of UK government departments.

### **Author contributions**

All authors contributed to the study conception and design and take full responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Camila Thaís Adam, conceptualization, methodology, formal analysis, writing – original draft, visualization, and validation; Ione Jayce Ceola Schneider, conceptualization, methodology, writing – review and editing, and validation; Gilciane Ceolin, conceptualization, methodology, formal analysis, writing – review and editing, and validation; Cesar Messias de Oliveira, funding acquisition, project administration, conceptualization, methodology, investigation, writing – review and editing, and validation; and Eleonora d’Orsi, supervision, conceptualization, methodology, writing – review and editing, and validation. All authors read and approved the final manuscript.

### **Author Declarations**

The authors declare no financial support or relationship that may represent a conflict of interest. The analyzed datasets from the study are available from the corresponding author upon reasonable request.

### **Competing interests**

All authors declare no financial relationships with any organisation that might have an

interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

### **Ethical approval**

ELSA receives ethical approval from the National Research Ethics Service and all participants provided informed consent (<http://www.nres.npsa.nhs.uk/>) (MREC/01/2/91).

### **Data Sharing**

The English Longitudinal Study of Ageing data are available to the scientific community from the UK Data Service for researchers who meet the criteria for access to confidential data, under conditions of the End User License <http://ukdataservice.ac.uk/media/455131/cd137-enduserlicence.pdf>. The data can be accessed from: <https://beta.ukdataservice.ac.uk/datacatalogue/series/series?id=200011#!/access-data>.

Contact with the UK Data Service regarding access to the English Longitudinal Study of Ageing can be made through the website <https://www.ukdataservice.ac.uk/about-us/contact>, by phone +44 (0)1206 872143 or by email at [help@ukdataservice.ac.uk](mailto:help@ukdataservice.ac.uk).

### **Licence**

The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, a worldwide licence to the Publishers and its licensees in perpetuity, in all forms, formats, and media (whether known now or created in the future), to i) publish, reproduce, distribute, display and store the Contribution, ii) translate the Contribution into other languages, create adaptations, reprints, include within collections and create summaries, extracts and/or, abstracts of the Contribution and convert or allow conversion into any format including without limitation audio, iii) create any other derivative work(s) based in whole or part on the on the Contribution, iv) to exploit all subsidiary rights to exploit all subsidiary rights that currently exist or as may exist in the future in the Contribution, v) the inclusion of electronic links from the Contribution to third party material where-ever it may be located; and, vi) licence any third party to do any or all of the above. All research articles will be made available on an open access basis.

### **References**

- 1 Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, et al. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204

countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2021; 397: 2337–60.

2 Liu R-H, Mizuta M, Matsukura S. Long-term oral nicotine administration reduces insulin resistance in obese rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 458: 227–34.

3 Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette Smoking, Nicotine, and Body Weight. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 164–8.

4 Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking Cessation and Severity of Weight Gain in a National Cohort. *New England Journal of Medicine* 1991; 324: 739–45.

5 Kim BJ, Kim BS, Sung KC, Kang JH, Lee MH, Park JR. Association of Smoking Status, Weight Change, and Incident Metabolic Syndrome in Men: A 3-Year Follow-Up Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1314–6.

6 Takayama S, Takase H, Tanaka T, Sugiura T, Ohte N, Dohi Y. Smoking Cessation without Educational Instruction could Promote the Development of Metabolic Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 90–7.

7 Wada T, Urashima M, Fukumoto T. Risk of Metabolic Syndrome Persists Twenty Years after the Cessation of Smoking. *Internal Medicine* 2007; 46: 1079–82.

8 Song Y-M, Chang W-D, Hsu H-Y, Chen M-D. A short-term smoking cessation may increase the risk of developing metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2015; 9: 135–7.

9 Banks J, Batty GD, Breedvelt J, et al. English Longitudinal Study of Ageing: Waves 0-9, 1998-2019. 2022.

10 Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 335: 806–8.

11 Lipy R. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2003; 9: 2–5.

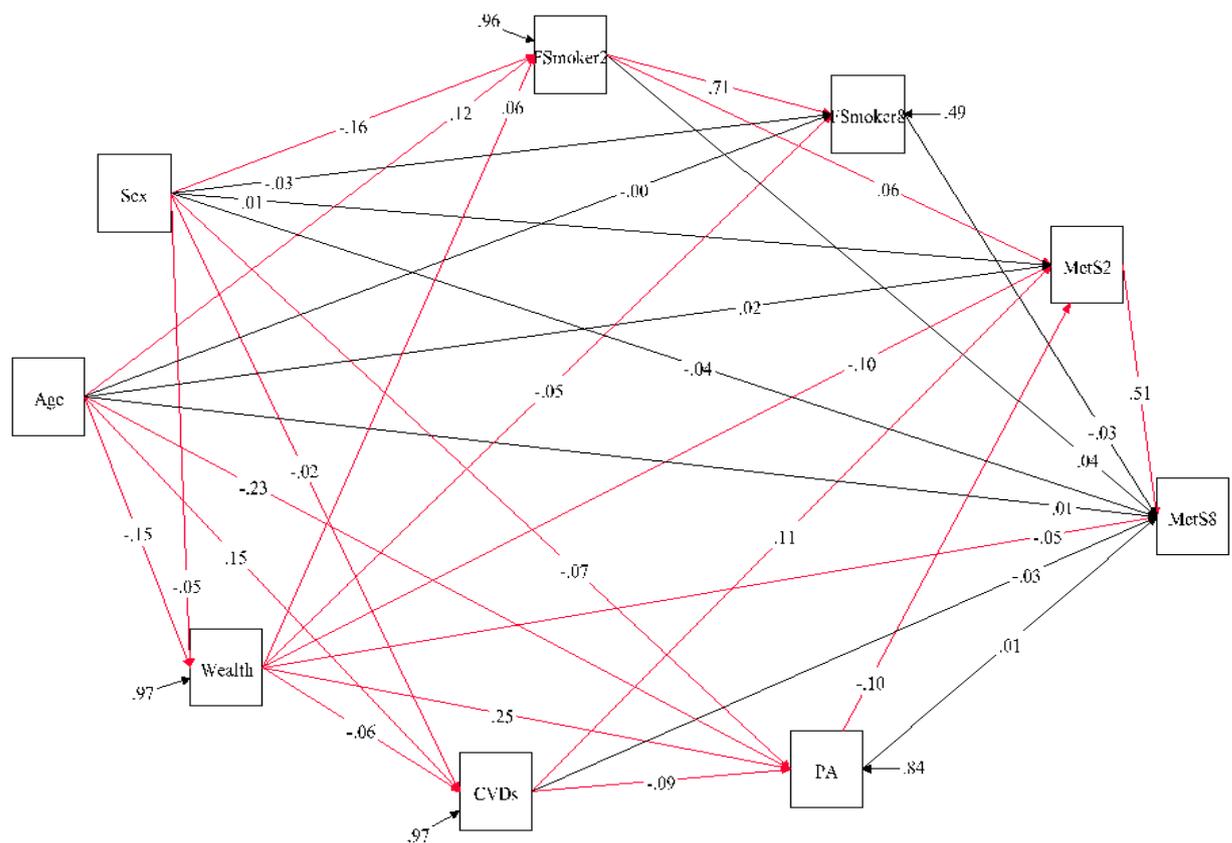
12 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–414.

13 Wang J, Wang X. *Structural Equation Modeling*. Wiley, 2019  
DOI:10.1002/9781119422730.

- 14 Kline RB. Principles and practice of structural equation modeling, 4th ed. New York, NY, US: Guilford Press, 2016.
- 15 Marôco J. Análise de Equações Estruturais: Fundamentos teóricos, software & Aplicações. ReportNumber, Lda, 2010  
<https://books.google.com.br/books?id=oYK1MG8tc3UC>.
- 16 Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liśkiewicz M, Ellison GTH. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package ‘dagitty’. *Int J Epidemiol* 2017; : dyw341.
- 17 Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Noda M, Mizoue T. Associations of Smoking Cessation With Visceral Fat Area and Prevalence of Metabolic Syndrome in Men: The Hitachi Health Study. *Obesity* 2011; 19: 647–51.
- 18 Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2008; 363: 3191–200.
- 19 Brook JS, Zhang C, Brook DW, Finch SJ. Voluntary Smoking Bans at Home and in the Car and Smoking Cessation, Obesity, and Self-Control. *Psychol Rep* 2014; 114: 20–31.

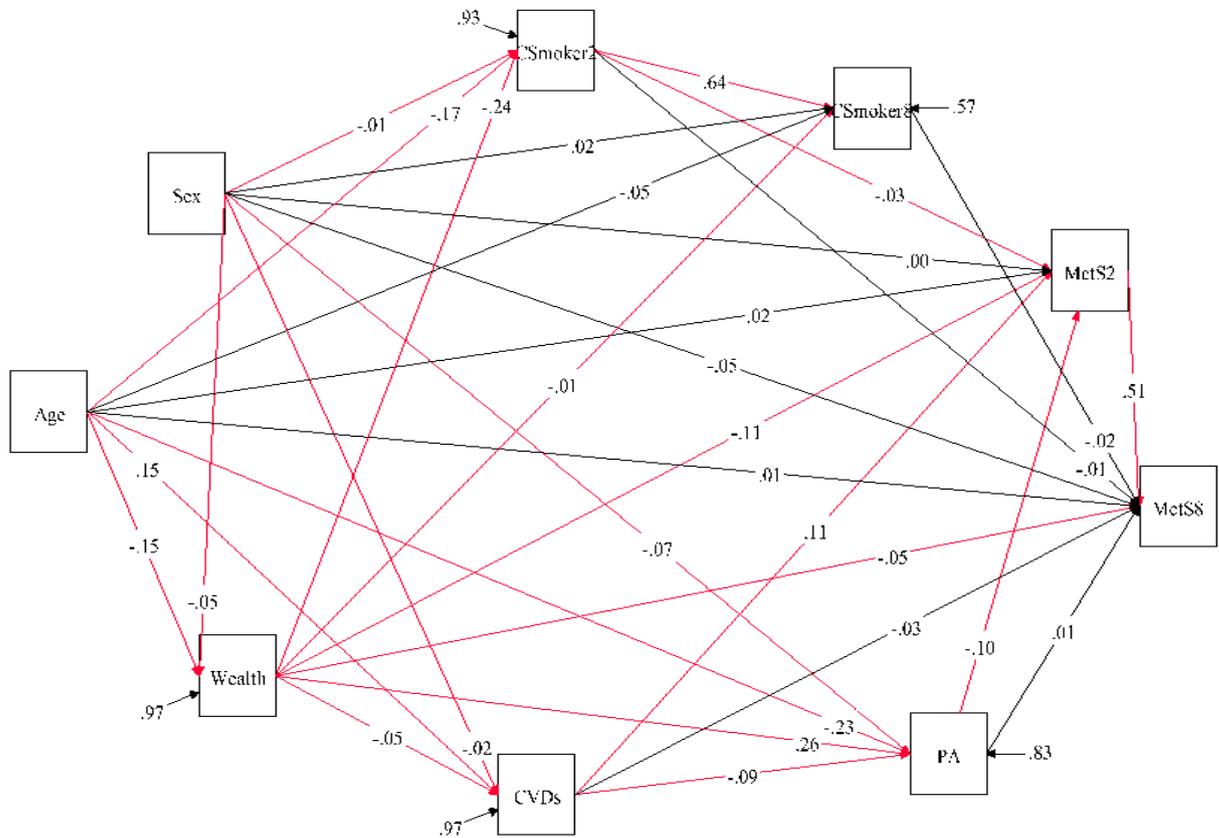
[Supplementary figures and tables]

**Figure S1.** Theoretical model of the longitudinal direct effect of former smokers on metabolic syndrome with covariates. The English Longitudinal Study of Ageing, England, 2002-2017.



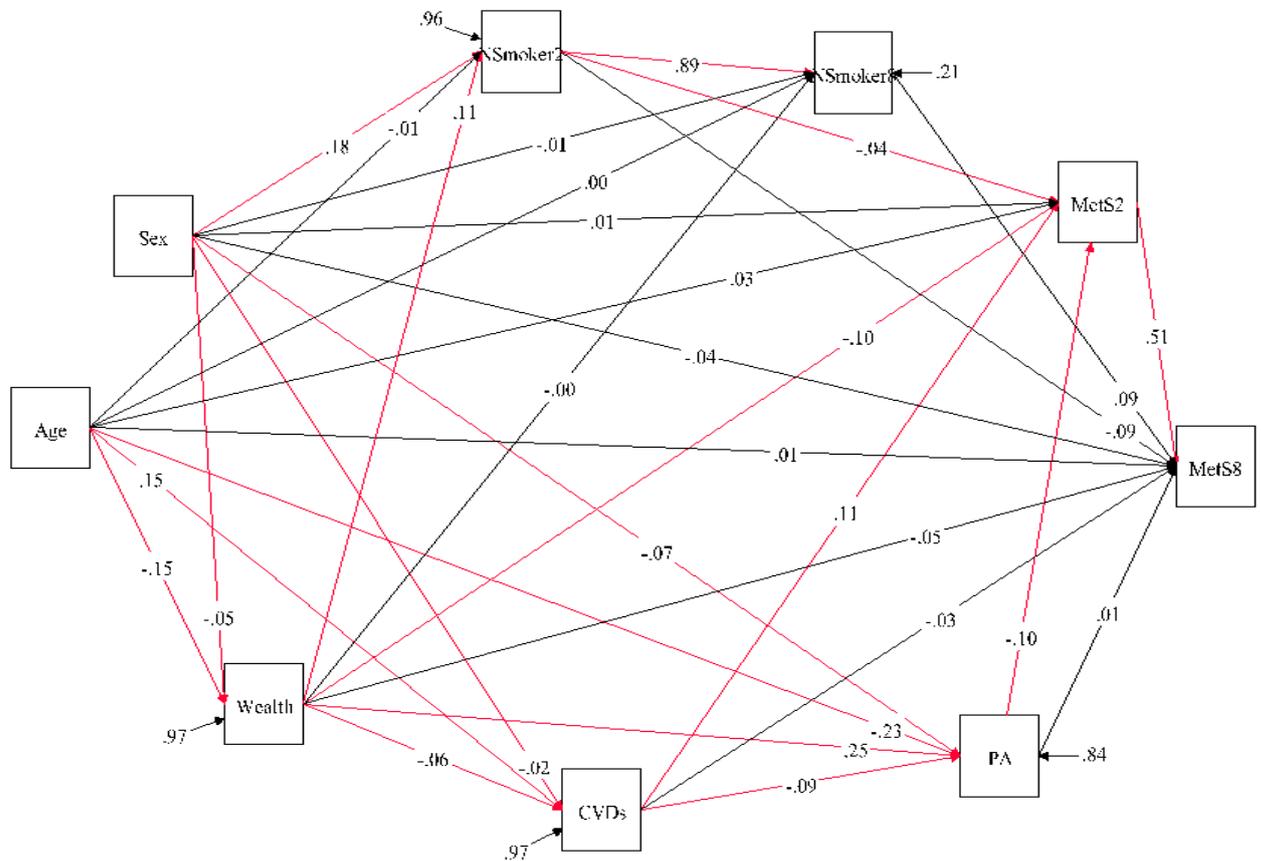
The theoretical model of the direct effect of variables was constructed by structural modeling equation analysis (SEM). Former smoker in the wave 2 is the exposure (FSmoker2); Metabolic syndrome in wave 8 is the outcome (MetS8); The other variables were used as adjustments. Lines represent the direct effect and those in red are statistically significant ( $p < 0.05$ ) with the standard coefficient. PA, physical activity; CVDs, cardiovascular diseases.

**Figure S2.** Theoretical model of the longitudinal direct effect of current smokers on metabolic syndrome with covariates. The English Longitudinal Study of Ageing, England, 2002-2017.



The theoretical model of the direct effect of variables was constructed by structural modeling equation analysis (SEM). Current smoker in the wave 2 is the exposure (CSmoker2); Metabolic syndrome in wave 8 is the outcome (MetS8); The other variables were used as adjustments. Lines represent the direct effect and those in red are statistically significant ( $p < 0.05$ ) with the standard coefficient. PA, physical activity; CVDs, cardiovascular diseases.

**Figure S3.** Theoretical model of the longitudinal direct effect of non-smokers on metabolic syndrome with covariates. The English Longitudinal Study of Ageing, England, 2002-2017.



The theoretical model of the direct effect of variables was constructed by structural modeling equation analysis (SEM). Non-smoker in the wave 2 is the exposure (NSmoker2); Metabolic syndrome in wave 8 is the outcome (MetS8); The other variables were used as adjustments. Lines represent the direct effect and those in red are statistically significant ( $p < 0.05$ ) with the standard coefficient. PA, physical activity; CVDs, cardiovascular diseases.

**Table S1.** Characteristics of the older adults according to the wave 2 and wave 8 (n=2.989), The English Longitudinal Study of Ageing, England, 2004 to 2017.

<b>Variables</b>	<b>Wave 2</b>	<b>Wave 8</b>
Sex		
Male	1.314 (43.96)	1.314 (43.96)
Female	1.675 (56.04)	1.675 (56.04)
Age (years)		
50-59	1.245 (41.65)	-
60-69	1.198 (40.08)	949 (31.75)
70-79	512 (17.13)	1.277 (42.72)
80+	34 (1.14)	763 (25.53)
Household wealth		
Lowest quintile (poorest)	315 (10.54)	417 (13.95)
2nd quintile	513 (17.16)	575 (19.24)
3rd quintile	620 (20.74)	682 (22.82)
4th quintile	709 (23.72)	678 (22.68)
Highest quintile (richest)	832 (27.84)	637 (21.31)
Physical exercise		
Sedentary	52 (1.74)	224 (7.49)
Low	343 (11.48)	561(18.77)
Moderate	1.595 (50.02)	1.461 (48.88)
High	1.099 (36.77)	743 (24.86)
Cardiovascular diseases		
No	2.789 (93.31)	2.092 (69.99)
Yes	200 (6.69)	914 (30.01)
Metabolic syndrome		
No	2.569 (85.95)	1.977 (66.14)
Yes	420 (14.05)	1.012 (33.86)
Smoking status		
Non-smoker	1.215 (40.65)	1.064 (35.60)
Former smoker	1.419 (47.47)	1.729 (57.85)
Current smoker	355 (11.88)	196 (6.56)

**Table S2.** The direct, indirect, and total effects of covariates on metabolic syndrome (MetS) and former smokers. The English Longitudinal Study of Ageing, England, 2002-2017.

Pathways and estimates	Standardized coefficient	Standard error	p-value
<b><i>Direct effects ON MetS2 and MetS8</i></b>			
Sex → MetS2	0.01	0.01	0.47
Sex → MetS8	-0.04	0.02	0.06
Age → MetS2	0.02	0.01	0.29
Age → MetS8	0.01	0.03	0.73
Wealth → MetS2	-0.10	0.01	<0.001
Wealth → MetS8	-0.05	0.02	<0.05
PA → MetS2	-0.10	0.01	<0.001
PA → MetS8	0.01	0.02	0.73
CVDs → MetS2	0.10	0.01	<0.001
CVDs → MetS8	-0.02	0.02	0.35
<b><i>Direct effects ON FSmoker2</i></b>			
Sex	-0.16	0.03	<0.001
Age	0.12	0.02	<0.001
Wealth	0.06	0.01	<0.05
<b><i>Direct effects ON FSmoker8</i></b>			
FSmoker2	0.70	0.12	<0.001
Sex	-0.03	0.04	0.48
Age	-0.00	0.03	0.92
Wealth	-0.04	0.02	<0.05
<b><i>Direct effects ON PA</i></b>			
Sex	-0.06	0.01	<0.001
Age	-0.23	0.01	<0.001
Wealth	0.25	0.01	<0.001
CVDs	-0.08	0.00	<0.001
<b><i>Direct effects ON CVDs</i></b>			
Sex	-0.02	0.01	<0.05
Age	0.14	0.01	<0.001
Wealth	-0.05	0.01	<0.001
<b><i>Indirect effects on MetS8</i></b>			
PA → MetS2 → MetS8	-0.05	0.01	<0.001
Wealth → MetS2 → MetS8	-0.05	0.01	<0.001
Wealth → PA → MetS2 → MetS8	-0.01	0.00	<0.001
CVDs → MetS2 → MetS8	0.05	0.00	<0.001
CVDs → PA → MetS2 → MetS8	0.00	0.00	<0.001
<b><i>Indirect effects on FSmoker8</i></b>			
Sex → FSmoker2 → FSmoker8	-0.11	0.05	<0.05
Age → FSmoker2 → FSmoker8	0.04	0.02	<0.05
Wealth → FSmoker2 → FSmoker8	0.01	0.00	<0.05
<b><i>Total effects on MetS8</i></b>			
PA	-0.04	0.02	0.10
Wealth	-0.11	0.02	<0.001

SEM analysis results of the direct effects of covariates. PA, physical activity; CVDs, cardiovascular diseases.

**Table S3.** The direct, indirect, and total effects of covariates on metabolic syndrome and current smokers. The English Longitudinal Study of Ageing, England, 2002-2017.

Pathways and estimates	Standardized coefficient	Standard error	p-value
<b><i>Direct effects ON MetS2 and MetS8</i></b>			
Sex → MetS2	0.00	0.01	0.89
Sex → MetS8	-0.04	0.02	<0.05
Age → MetS2	0.02	0.01	0.23
Age → MetS8	0.00	0.03	0.76
Wealth → MetS2	-0.11	0.01	<0.001
Wealth → MetS8	-0.05	0.02	<0.05
PA → MetS2	-0.09	0.01	<0.001
PA → MetS8	0.01	0.02	0.70
CVDs → MetS2	0.11	0.01	<0.0001
CVDs → MetS8	-0.02	0.02	0.35
<b><i>Direct effects ON CSmoker2</i></b>			
Sex	-0.01	0.01	0.23
Age	-0.16	0.01	<0.001
Wealth	-0.23	0.01	<0.001
<b><i>Direct effects ON CSmoker8</i></b>			
CSmoker2	0.64	0.02	<0.001
Sex	0.01	0.01	0.28
Age	-0.04	0.02	<0.05
Wealth	-0.01	0.01	0.05
<b><i>Direct effects ON PA</i></b>			
Sex	-0.06	0.01	<0.001
Age	-0.23	0.01	<0.001
Wealth	0.26	0.01	<0.001
CVDs	-0.08	0.00	<0.001
<b><i>Direct effects ON CVDs</i></b>			
Sex	-0.02	0.01	<0.05
Age	0.14	0.01	<0.001
Wealth	-0.05	0.01	<0.001
<b><i>Indirect effects on MetS8</i></b>			
PA → MetS2 → MetS8	-0.05	0.01	<0.001
Wealth → MetS2 → MetS8	-0.05	0.01	<0.001
Wealth → PA → MetS2 → MetS8	-0.01	0.00	<0.001
CVDs → MetS2 → MetS8	0.05	0.00	<0.001
CVDs → PA → MetS2 → MetS8	0.00	0.00	<0.001
<b><i>Indirect effects on CSmoker8</i></b>			
Sex → CSmoker2 → CSmoker8	-0.00	0.00	0.23
Age → CSmoker2 → CSmoker8	-0.10	0.01	<0.001
Wealth → CSmoker2 → CSmoker8	-0.15	0.01	<0.001
<b><i>Total effects on MetS8</i></b>			
PA	-0.04	0.02	0.12
Wealth	-0.11	0.02	<0.001

SEM analysis results of the direct effects of covariates. PA, physical activity; CVDs, cardiovascular diseases.

**Table S4.** The direct, indirect, and total effects of covariates on metabolic syndrome and non-smokers. The English Longitudinal Study of Ageing, England, 2002-2017.

Pathways and estimates	Standardized coefficient	Standard error	p-value
<b><i>Direct effects ON MetS2 and MetS8</i></b>			
Sex → MetS2	0.01	0.01	0.54
Sex → MetS8	-0.04	0.02	0.06
Age → MetS2	0.02	0.01	0.13
Age → MetS8	0.01	0.03	0.66
Wealth → MetS2	-0.09	0.01	<0.001
Wealth → MetS8	-0.04	0.02	0.06
PA → MetS2	-0.10	0.01	<0.001
PA → MetS8	0.00	0.02	0.72
CVDs → MetS2	0.10	0.01	<0.001
CVDs → MetS8	-0.02	0.02	0.35
<b><i>Direct effects ON NSmoker2</i></b>			
Sex	0.18	0.02	<0.001
Age	-0.00	0.01	0.67
Wealth	0.11	0.01	<0.001
<b><i>Direct effects ON NSmoker8</i></b>			
NSmoker2	0.89	0.05	<0.001
Sex	-0.01	0.02	0.49
Age	0.00	0.01	0.92
Wealth	-0.00	0.01	0.82
<b><i>Direct effects ON PA</i></b>			
Sex	0.06	0.01	<0.001
Age	-0.23	0.01	<0.001
Wealth	0.25	0.01	<0.001
CVDs	-0.08	0.00	<0.001
<b><i>Direct effects ON CVDs</i></b>			
Sex	-0.02	0.01	<0.05
Age	-0.14	0.01	<0.001
Wealth	-0.05	0.01	<0.001
<b><i>Indirect effects on MetS8</i></b>			
PA → MetS2 → MetS8	-0.05	0.01	<0.001
Wealth → MetS2 → MetS8	-0.04	0.01	<0.001
Wealth → PA → MetS2 → MetS8	-0.01	0.00	<0.001
CVDs → MetS2 → MetS8	0.05	0.00	<0.001
CVDs → PA → MetS2 → MetS8	0.00	0.00	<0.001
<b><i>Indirect effects on NSmoker8</i></b>			
Sex → NSmoker2 → NSmoker8	0.16	0.02	<0.001
Age → NSmoker2 → NSmoker8	-0.00	0.01	0.67
Wealth → NSmoker2 → NSmoker8	0.10	0.01	<0.001
<b><i>Total effects on MetS8</i></b>			
PA	-0.04	0.02	0.10
Wealth	-0.01	0.02	<0.001

SEM analysis results of the direct effects of covariates. PA, physical activity; CVDs, cardiovascular diseases.

## 4.2 ARTIGO 2

### **Effect of household wealth on metabolic syndrome mediated by physical activity in older adults: ELSA Study**

Camila Thaís Adam<sup>1</sup>, Ione Jayce Ceola Schneider<sup>2</sup>, Gilciane Ceolin<sup>3</sup>, Cesar Messias de Oliveira<sup>4</sup>, Eleonora d’Orsi<sup>1,5</sup>

1 Postgraduate Program in Medical Sciences. Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil.

2 Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences. Department of Sciences of Health. Federal University of Santa Catarina, Araranguá, Brazil.

3 Department of Nutrition. Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil  
Brazil.

4 Postgraduate Program in Public Health. Department of Public Health. University College London, London, United Kingdom.

5 Postgraduate Program in Public Health. Department of Public Health. Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil.

#### **Abstract**

**Background:** Regular exercise reduces the risk developing metabolic syndrome (MetS) and its components. Studies have also shown that sociodemographic inequalities are associated with the occurrence of MetS. This study aimed to investigate the effects of household wealth on MetS, mediated by physical activity, in older adults over time.

**Methods:** Longitudinal study using data collected from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA), an ongoing panel study of community-dwelling men and women living in England aged 50 years and older that commenced in 2002. Participants who had household wealth and physical activity data and MetS from waves 2 (2004/05) and 8 (2016/17) were included in the study (n= 2.989). Physical activity was based on self-reported participation in vigorous, moderate and low-intensity physical activities. MetS was defined according to revised National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III criteria. The adjustment covariates were sex, self-reported age and diagnosed CVDs. Structural equation

modeling (SEM) was performed to analyze the total, direct, and indirect prospective effects of household wealth on MetS mediated by physical activity using standardized coefficients ( $\beta$ ).

Results: Our findings showed that poorest household wealth quintiles had a direct positive effect on the development of MetS in older adults ( $\beta= 0.09$ ;  $P<0.05$ ). However, when wealth is mediated by physical activity practice, it has an indirect negative effect, reducing MetS rates over the years ( $\beta= -0.01$ ;  $P<0.001$ ).

Conclusion: The results of this study reinforce the importance of physical activity as a modifiable outcome factor, regardless of family income. Given the high prevalence of MetS, these findings are relevant to develop strategies that increase physical activity levels in adults and elderly to prevent MetS.

Keywords: Metabolic syndrome; Household wealth; Physical activity; Longitudinal studies

## **1. Introduction**

In the last two decades, rapid economic growth, changes in lifestyle and increasing life expectancy have led to an increase in the world's geriatric population. In addition, cardiovascular and cerebrovascular problems with high morbidity and mortality are frequently observed in this population, including the grouping of several metabolic and cardiovascular risk factors called metabolic syndrome (MetS), of which abdominal obesity, arterial hypertension, increased glucose concentration and dyslipidemia are the most important components<sup>1-3</sup>.

The diseases that are components of MetS arise from modifiable risk factors that result in the increase of adipose tissue and the progression of obesity. Thus, studies have shown that adherence to healthy lifestyles, including the practice of physical activity, is associated with a lower risk of developing chronic degenerative diseases, such as diabetes, hypertension and, consequently, MetS. Regular exercise can reduce the chance of developing MetS by 31%. However, the increase in physical inactivity after the age of 40 and the lower adherence to programs that encourage the practice of physical activities among the elderly contribute to the increased prevalence of MetS in this group<sup>4</sup>.

Additionally, factors related to lifestyle different studies have shown that there are socioeconomic inequalities associated with the occurrence of MetS. The need to assess the impact of socioeconomic conditions on the development of chronic diseases was recently reinforced in a study that found that, among the risk factors proposed by the World Health Organization (WHO) for the prevention of chronic noncommunicable diseases (NCDs), the socioeconomic status had the third greatest impact on risk of death<sup>5</sup>.

Despite the association between MetS, physical activity and socioeconomic conditions being consistently described, no studies investigate the effect of household wealth on MetS mediated of physical activity on the relationship between socioeconomic factors and MetS. This study aimed to investigate the effects of household wealth on metabolic syndrome mediated by physical activity in older adults over time.

## **2. Methods**

### *2.1 Participants*

A longitudinal study was conducted using the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA), a dataset of people aged 50 years and older. ELSA was designed to collect data on a range of multidisciplinary topics relevant to the ageing process. Data collection was carried out every two years, with refreshment samples joining the study at different stages.

All participants gave written informed consent. Participants who had household wealth and physical activity data and MetS from waves 2 (2004/05) and 8 (2016/17) were included in the study. The National Research Ethics Service (London Multicentre Research Ethics Committee, MREC/01/2/91) approved the ELSA study. The data collection process and methodology are fully described elsewhere<sup>6</sup>. This study followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guideline<sup>7</sup>.

### *2.2 Outcome and exposure variables*

Self-reported physical activity was collected at baseline and categorized into three groups, as previously described<sup>8</sup>: inactive (no moderate or vigorous activity on a weekly); moderate activity at least once a week and vigorous activity at least once a week.

MetS was defined according to revised National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III criteria<sup>9</sup>. These were: high waist circumference (WC) ( $\geq 88$  cm for women,  $\geq 102$  cm for men); high blood pressure (BP) ( $\geq 130/85$  mmHg or treatment for previously diagnosed hypertension); high serum triglyceride (TG) ( $\geq 1.7$  mmol/L); low serum HDL ( $< 1.03$  mmol/L for men,  $< 1.3$  mmol/L for women); high serum fast glucose blood (FGB) ( $\geq 5.6$  mmol/L or treatment for previously diagnosed type 2 diabetes). The ATP III criteria consider the use of antilipemic drugs when defining hyperlipidaemia. However, the ELSA study did not have data on antilipemic drugs, so only serum TG and HDL values were included in the definition here. The presence of three or more of these components defined MetS<sup>10</sup>.

### *2.3 Covariates*

We used a directed acyclic graph to define the minimum set of adjustment covariates, using the back-door criterion. The variables suggested by the DAG were sex, self-reported age, and diagnosed cardiovascular diseases (CVDs). CVDs included self-reported but previously diagnosed by a doctor was measured as the presence of one or more cardiocirculatory diseases (angina, heart attack, congestive heart failure, heart murmur and abnormal heart rhythm).

### 2.4 Statistical analyses

Descriptive analysis of the data is presented as absolute and relative frequencies. Structural equation modeling (SEM) was performed to analyze the total, direct, and indirect prospective effects of household wealth on MetS mediated by physical activity using standardized coefficients ( $\beta$ ). We used the DAGitty software to construct the DAG (version 3.0; Nijmegen, GE, The Netherlands)<sup>11</sup>.

The robust weighted least squares mean variance adjusted (WLSMV) and THETA parameterization was used to control for differences in residual variances. The “modindices” command was used to indicate new paths in the initial theoretical model that would better fit the model. When the proposed modification suggestions were considered plausible from a theoretical point of view, a new model was developed and analyzed if the modification index value was  $>10^{12}$ . To determine whether the model presented a good fit, the following fit indices were considered:  $P > 0.05$  for the chi-square test ( $\chi^2$ ,  $P < 0.05$ )<sup>13</sup> and an upper limit of the 90% confidence interval  $< 0.08$  for the root mean square error of approximation (RMSEA)<sup>12</sup>, values  $> 0.90$  for the comparative fit index (CFI), and the Tucker–Lewis Index (TLI)<sup>14</sup>, values  $< 0.05$  for the standardized root mean square residual (SRMR)<sup>13</sup>.

The analysis was performed using Stata 14.0 software (StataCorp, College Station, TX, USA), considering the sample weights. To perform SEM, the MPlus 8.4 software (Muthen & Muthen, Los Angeles, CA, USA) was used for all analyses, and a P-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## 3. Results

Characteristic of the sample ( $n = 2.989$ ) are presents in Table 1. Women comprised 56% of the participants. The distribution across household wealth quintile was similar, with 10.54% in the poorest category and 27.84% in the richest categories at baseline, and 13.95% in the poorest quintiles and 21.31% in the richest quintile at the end of the study. Moderate physical activity was reported by 50.02% of participants at baseline and 48.88% at follow-up. MetS was diagnosed in 14.05% of participants at baseline and 33.85% at the final follow-up.

**Table 1.** Characteristics of the older adults according to the wave 2 and wave 8 (n=2.989), The English Longitudinal Study of Ageing, England, 2004 to 2017.

Variables	Wave 2	Wave 8
Sex		
Male	1.314 (43.96)	1.314 (43.96)
Female	1.675 (56.04)	1.675 (56.04)
Age (years)		
50-59	1.245 (41.65)	-
60-69	1.198 (40.08)	949 (31.75)
70-79	512 (17.13)	1.277 (42.72)
80+	34 (1.14)	763 (25.53)
Cardiovascular diseases		
No	2.789 (93.31)	2.092 (69.99)
Yes	200 (6.69)	914 (30.01)
Household wealth		
Lowest quintile (poorest)	315 (10.54)	417 (13.95)
2nd quintile	513 (17.16)	575 (19.24)
3rd quintile	620 (20.74)	682 (22.82)
4th quintile	709 (23.72)	678 (22.68)
Highest quintile (richest)	832 (27.84)	637 (21.31)
Physical exercise		
Sedentary	52 (1.74)	224 (7.49)
Low	343 (11.48)	561(18.77)
Moderate	1.595 (50.02)	1.461 (48.88)
High	1.099 (36.77)	743 (24.86)
Metabolic syndrome		
No	2.569 (85.95)	1.977 (66.14)
Yes	420 (14.05)	1.012 (33.86)

Using SEM analyses, the results showed that household wealth at baseline had a direct positive effect on MetS at follow-up ( $\beta = 0.09$ ;  $P < 0.05$ ). When analyzing the indirect effect, wealth mediated by MeTs at baseline had an indirect negative effect on MetS at follow-up ( $\beta = -0.06$ ;  $P < 0.001$ ). Additionally, household wealth at baseline, mediated by wealth at wave 8, had an indirect negative effect on MetS at follow-up ( $\beta = -0.13$ ;  $P = 0.001$ ).

In line with our hypothesis, the findings showed an indirect negative effect of wealth at wave 2, mediated by physical activity, on MeTs at wave 2 and wave 8 ( $\beta = -0.01$ ;  $P < 0.001$ ). This indicate both short- and a long-term effect of wealth, mediated by physical activity, on MetS (Table 2).

**Table 2.** Direct, indirect, and total effects on the association between wealth on metabolic syndrome mediated by physical activity. English Longitudinal Study of Ageing, United Kingdom, 2002-2017.

<b>Pathways and estimates</b>	<b>Standardized coefficient (<math>\beta</math>)</b>	<b>Standard error</b>	<b>P-value</b>
<b><i>Direct effects of Wealth on PA</i></b>			
Wealth2 → PA2	0.25	0.01	<0.001
Wealth2 → PA8	0.01	0.02	0.54
Wealth8 → PA8	0.17	0.02	<0.001
<b><i>Direct effects of Wealth on MetS</i></b>			
Wealth2 → MetS2	-0.01	0.02	<0.001
Wealth2 → MetS8	0.09	0.04	<0.05
Wealth8 → MetS8	-0.15	0.04	0.001
<b><i>Direct effects of PA on MetS</i></b>			
PA2 → MetS2	-0.11	0.01	<0.001
PA2 → MetS8	0.02	0.02	0.29
PA8 → MetS8	-0.04	0.02	0.15
<b><i>Indirect effect of Wealth on MetS</i></b>			
Wealth2 → MetS2 → MetS8	-0.06	0.01	<0.001
Wealth2 → Wealth8 → MetS8	-0.13	0.03	0.001
Wealth2 → PA2 → MetS8	0.00	0.00	0.29
Wealth2 → PA8 → MetS8	-0.00	0.00	0.58
Wealth8 → PA8 → MetS8	-0.01	0.01	0.57
Wealth2 → PA2 → MetS2 → MetS8	-0.01	0.00	<0.001
Wealth2 → PA2 → PA8 → MetS8	-0.00	0.00	0.15
Wealth2 → Wealth8 → PA8 → MetS8	-0.00	0.00	0.15
<b><i>Total effects</i></b>			
Wealth2 → MetS8	-0.11	0.02	<0.001
Wealth8 → MetS8	-0.16	0.04	0.001
<b><i>Total indirect effects</i></b>			
Wealth2 → MetS8	-0.20	0.04	<0.001
Wealth8 → MetS8	-0.01	0.00	0.16

SEM analysis results of the direct, indirect, and total effect of wealth on metabolic syndrome (MetS) mediated by physical activity (PA) in wave 2 and wave 8. The model was adjusted by sex, self-reported age and diagnosed cardiovascular diseases. The arrows indicate the direction of the association. Adjustment parameters that validated the models:  $X^2 < 0.001$ , RMSEA < 0.05, 90% CI superior = 0.02, probability = 1.00, CFI = 0.99, TLI = 0.99, and SRMR = 0.015.

#### 4. Discussion

Our findings showed that the poorest household wealth quintiles had a direct positive effect on the development of MetS in older adults ( $\beta = 0.09$ ;  $P < 0.05$ ). However, when wealth is mediated by physical activity practice, it had an indirect negative effect, reducing MetS rates over the years ( $\beta = -0.01$ ;  $P < 0.001$ ).

Although many studies have found an association between lower income and a higher chance of MetS over time, to the best of our knowledge, this is the first longitudinal study to investigate the effect of household wealth on MetS mediated by physical activity in a population aged 50 years or older. Previous research showed that lower socioeconomic groups are at a higher risk of developing all components of MetS. The association between socioeconomic conditions and MetS can be partly explained in part by their direct relationship with unhealthy lifestyles<sup>15,16</sup>.

Wealth is associated with health status, and as wealth decreases, worse health conditions are observed, with higher risk of developing chronic diseases and premature mortality. Dallongeville et al. (2005)<sup>17</sup>, in a study based on data from the World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease survey conducted in France, assessed the relationship between family income and MetS in adult men and women (aged 34-65 years). The results indicated a higher prevalence of MetS among women belonging to the lowest quartile of family income. Gustafsson, Persson, and Hammarstrom (2011)<sup>18</sup> found that among middle-aged women, poorer socioeconomic conditions during adolescence were significantly associated with MetS in adulthood.

Research consistently show that regular physical activity is essential for the prevention and treatment of MeTs and its related morbidities. Churilla and Zoeller (2008)<sup>19</sup>, using data from The Third National Health and Nutrition Examination Survey demonstrated that regular physical activity with moderate frequency ( $\geq 3$  times/week) and either moderate (3-6 MET/minute) or vigorous ( $>6$  MET/minute) intensity helps prevent MetS in adult men.

Wu et al. (2016) found 31% lower risk of MetS (OR = 0.69; 95%CI: 0.54-0.88) among Hispanic individuals aged 18 years and older who engaged in 150 minutes or more of moderate to vigorous physical activity per week compared to those who were not physically active. Among older adults Swedes, a study showed that individuals who met the recommendations for regular physical activity, ranging from moderate (1-2 times per week/30 minutes) to high (more than 2 times per week/30 minutes) intensity, reduced their risk of MetS by about two-

thirds compared to sedentary individuals, even after adjusting for potential confounding factors<sup>4</sup>.

The results of this study reinforce the importance of physical activity as a modifiable outcome factor, despite family income. Given the high prevalence of MetS, these findings are relevant to develop strategies that increase the level of physical activity in adults and elderly people with the aim of preventing MetS and its components.

Our study has a limitation. It is important to mention that the ELSA study did not collect BMI and waist circumference data in wave 8, which reduced the sample size of individuals with MetS at the end of follow-up and may have limited some of the analyses. However, a higher power of the sample was achieved to support the results. This study also has strengths. This study followed a highly accurate method for the data quality as the trained and supervised interviewers, pilot study, face-to-face interviews, and interview quality control from a large population-based and nationally representative cohort of English adults aged 50 years and older. Finally, to our knowledge, this is the first study to use SEM analysis to investigate the direct and indirect effects of wealth mediated by physical activity on MetS in older adults over time.

## **5. Conclusion**

Our findings showed that household wealth has an indirect negative effect on metabolic syndrome moderated by physical activity in older adults. Given the high prevalence of metabolic syndrome, these findings were relevant in this population. Strategies to increase the physical activity level are essential for the prevention of well-known components of this syndrome. However, further studies in diverse populations are needed to validate these findings.

## **Declarations**

### **Author Declarations**

The authors declare no financial support or relationship that may represent a conflict of interest. The analyzed datasets from the study are available from the corresponding author upon reasonable request.

### **Competing interests**

All authors declare no financial relationships with any organisation that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities

that could appear to have influenced the submitted work.

### **Ethical approval**

ELSA receives ethical approval from the National Research Ethics Service and all participants provided informed consent (<http://www.nres.npsa.nhs.uk/>) (MREC/01/2/91).

### **Data Sharing**

The English Longitudinal Study of Ageing data are available to the scientific community from the UK Data Service for researchers who meet the criteria for access to confidential data, under conditions of the End User License <http://ukdataservice.ac.uk/media/455131/cd137-enduserlicence.pdf>. The data can be accessed from: <https://beta.ukdataservice.ac.uk/datacatalogue/series/series?id=200011#!/access-data>.

Contact with the UK Data Service regarding access to the English Longitudinal Study of Ageing can be made through the website <https://www.ukdataservice.ac.uk/about-us/contact>, by phone +44 (0)1206 872143 or by email at [help@ukdataservice.ac.uk](mailto:help@ukdataservice.ac.uk).

### **Licence**

The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, a worldwide licence to the Publishers and its licensees in perpetuity, in all forms, formats, and media (whether known now or created in the future), to i) publish, reproduce, distribute, display and store the Contribution, ii) translate the Contribution into other languages, create adaptations, reprints, include within collections and create summaries, extracts and/or, abstracts of the Contribution and convert or allow conversion into any format including without limitation audio, iii) create any other derivative work(s) based in whole or part on the on the Contribution, iv) to exploit all subsidiary rights to exploit all subsidiary rights that currently exist or as may exist in the future in the Contribution, v) the inclusion of electronic links from the Contribution to third party material where-ever it may be located; and, vi) licence any third party to do any or all of the above. All research articles will be made available on an open access basis.

## References

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005 Oct 25;**112**(17):2735–2752.
2. Zhou B-F. Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence of cardiovascular diseases--report for meta-analysis of prospective studies open optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults. *Biomed Environ Sci*. 2002 Sep;**15**(3):245–52.
3. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program Versus World Health Organization Metabolic Syndrome in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004 Sep 7;**110**(10):1251–1257.
4. Wu S, Fisher-Hoch SP, Reininger B, McCormick JB. Recommended Levels of Physical Activity Are Associated with Reduced Risk of the Metabolic Syndrome in Mexican-Americans. *PLoS One*. 2016 Apr 7;**11**(4):e0152896.
5. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1·7 million men and women. *The Lancet*. 2017 Mar;**389**(10075):1229–1237.
6. Banks J, Batty GD, Breedvelt J, et al. English Longitudinal Study of Ageing: Waves 0-9, 1998-2019. *UK Data Service* 2022.
7. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007 Oct 20;**335**(7624):806–808.
8. Hamer M, Molloy GJ, Oliveira C de, Demakakos P. Leisure time physical activity, risk of depressive symptoms, and inflammatory mediators: The English Longitudinal Study of Ageing. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Aug;**34**(7):1050–1055.
9. Lippy RJ. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2003 Jan;**9**(1 Supp A):2–5.
10. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007 May 4;**28**(19):2375–2414.
11. Textor J, Zander B van der, Gilthorpe MS, Liśkiewicz M, Ellison GTH. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package ‘dagitty’. *Int J Epidemiol*. 2017 Jan 15;dyw341.

12. Wang J, Wang X. Structural Equation Modeling. Wiley; 2019.
13. Kline RB. Principles and practice of structural equation modeling, 4th ed. *Principles and practice of structural equation modeling, 4th ed.* New York, NY, US: Guilford Press; 2016.
14. Marôco J. Análise de Equações Estruturais: Fundamentos teóricos, software & Aplicações [Internet]. ReportNumber, Lda; 2010. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=oYK1MG8tc3UC>
15. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017 Jun;**120**:34–42.
16. Lim H, Nguyen T, Choue R, Wang Y. Sociodemographic Disparities in the Composition of Metabolic Syndrome Components Among Adults in South Korea. *Diabetes Care.* 2012 Oct 1;**35**(10):2028–2035.
17. Dallongeville J, Cottel D, Ferrières J, et al. Household Income Is Associated With the Risk of Metabolic Syndrome in a Sex-Specific Manner. *Diabetes Care.* 2005 Feb 1;**28**(2):409–415.
18. Gustafsson PE, Persson M, Hammarström A. Life Course Origins of the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Women and Men: The Role of Socioeconomic Status and Metabolic Risk Factors in Adolescence and Early Adulthood. *Ann Epidemiol.* 2011 Feb;**21**(2):103–110.
19. Churilla JR, Zoeller RF. *Physical Activity* : Physical Activity and the Metabolic Syndrome: A Review of the Evidence. *Am J Lifestyle Med.* 2008 Mar 12;**2**(2):118–125.



**Table S1:** The direct, indirect, and total effects of covariates. English Longitudinal Study of Ageing, United Kingdom, 2002-2017.

<b>Pathways and estimates</b>	<b>Standardized coefficient</b>	<b>Standard error</b>	<b>p-value</b>
<b><i>Direct effects on Wealth2</i></b>			
Age → Wealth2	-0.14	0.01	<0.001
Sex → Wealth2	-0.05	0.01	<0.001
CVD → Wealth2	-0.05	0.01	<0.001
<b><i>Direct effects on Wealth8</i></b>			
Wealth2 → Wealth8	0.83	0.00	<0.001
Age → Wealth8	-0.04	0.01	0.01
Sex → Wealth8	-0.04	0.01	0.001
CVD → Wealth8			
<b><i>Direct effects on PA2</i></b>			
Age → PA2	-0.23	0.01	<0.001
Sex → PA2	-0.06	0.01	<0.001
CVD → PA2	-0.08	0.00	<0.001
<b><i>Direct effects on PA8</i></b>			
PA2 → PA8	0.30	0.01	<0.001
Age → PA8	-0.27	0.01	<0.001
Sex → PA8	-0.03	0.01	0.01
CVD → PA8	-0.03	0.01	0.01
<b><i>Direct effects on MetS2</i></b>			
Age → MetS2	-0.12	0.02	<0.001
Sex → MetS2	0.00	0.01	0.97
CVD → MetS2	0.10	0.01	<0.001
<b><i>Direct effects on MetS8</i></b>			
MetS2 → MetS8	0.51	0.03	<0.001
Age → MetS8	-0.00	0.03	0.976
Sex → MetS8	-0.05	0.02	0.020
CVD → MetS8	-0.03	0.03	0.318
<b><i>Direct effects on CVD</i></b>			
Age → CVD	0.15	0.01	<0.001
Sex → CVD	-0.02	0.01	0.05

SEM analysis results of the direct effects of covariates. The arrows indicate the direction of the association. CVD: cardiovascular diseases; PA: physical activity

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 5.1 CONCLUSÕES DOS ESTUDOS

A presente tese de doutorado utilizou dados provenientes do ELSA, estudo de coorte de indivíduos com mais de 50 anos com o objetivo de investigar associação longitudinal entre o status tabágico e o desenvolvimento de SMet, além de avaliar os efeitos da riqueza mediada pela atividade física na SMet. A revisão bibliográfica embasou a perspectiva teórica do tema e a partir dos estudos empíricos desta tese, foi possível delinear uma linha entrelaçando os resultados evidenciados, iniciando pela análise exploratória da associação entre tabagismo e SMet, evidenciando que indivíduos que cessaram o tabagismo obtiveram maiores taxas de síndrome metabólica de maneira transversal e longitudinal, levando em consideração fatores demográficos, socioeconômicos, comportamentais e de saúde, o que vai de encontro ao sugerido na hipótese do estudo. Ainda, os resultados do segundo estudo reforçam a importância da atividade física como fator modificável de desfecho, apesar da renda familiar. Nossos resultados mostraram que a riqueza tem um efeito indireto na redução da SMet mediada pela atividade física na população acima de 50 anos, o que significa que pessoas idosas mais ativas tem menos síndrome metabólica, independente da renda. Dada a alta prevalência de SMet, esses achados são relevantes promover maiores níveis de atividade física entre adultos mais velhos, com intuito de prevenir a SMet, independente da idade. O conhecimento dos fatores que associam a cessação do tabagismo e outros fatores de risco à SMet, tem importância prática na formulação de estratégias de promoção da saúde voltadas para a melhoria da qualidade de vida e prolongamento de estilos de vida mais saudáveis nessa população. Especialmente, a mudança desses fatores, ao longo de determinado período, permitiu avaliar o impacto na saúde desses indivíduos e a possibilidade de intervir nesse momento da vida.

A partir dos resultados produzidos nessa tese, pode-se elencar implicações teóricas e práticas. No ponto de vista teórico, foi possível contribuir com dados de uma grande coorte internacional ao analisar moderadores nas relações estabelecidas. Priorizou-se a submissão em periódicos internacionais para dar visibilidade ampla aos achados que contribuem para temas que ainda não estão estabelecidos, como a associação da síndrome com a cessação do tabagismo.

Do ponto de vista prático, devido a prevalência do tabagismo mundialmente, sugere-se o monitoramento mais frequente dessa população de risco, com atenção aos programas de cessação de tabagismo que priorizem maior controle de medidas para redução de obesidade e

do incentivo à prática de atividade física como fator de redução da SMet.

Por fim, acrescentam-se as parcerias formalizadas ao longo da produção destes resultados, que envolveu a multidisciplinariedade, contanto com profissionais locais, nacionais e internacionais, e contribuiu para a discussão ampliada de cada resultado encontrado, além de cada produto desenvolvido ter incluído abordagens metodológicas de análise de dados adequadas para cada objetivo. Fortaleceu-se o vínculo internacional para desenvolvimento de estudos bilaterais e disseminação do conhecimento adquirido ao longo da produção dos estudos.

Considera-se como limitações da tese, o viés de seguimento devido à morte, doença ou falta de interesse, inerente ao desenho longitudinal. Entretanto, não invalida a realização das análises devido às reposições de participantes que ocorreram durante o seguimento do estudo, mantendo a amostra representativa. Em relação à variável tabagismo, pode ser considerado como limitação não ter dados sobre a carga tabágica (maços/dia) utilizados pelos participantes.

Todavia, a presente tese possui pontos fortes que precisam ser elencados, como o rigor metodológico da fonte de dados e o extenso período de seguimento do estudo com oito ondas de coletas. O ELSA possui qualidade reconhecida mundialmente e é fonte de inúmeras publicações em periódicos de relevância internacional. Tem entrevistadores com experiência em pesquisa, treinados e supervisionados, entrevistas face a face, controle de qualidade das entrevistas e amostra significativa e representativa de indivíduos com 50 anos ou mais, o que irá fortalecer a literatura científica da área para essa população específica, pois a população é distinta, considerando as alterações metabólicas e aspectos do ciclo de vida. Outro ponto, é o uso de instrumentos de pesquisa validados com coleta de dados padronizada que fornece informações valiosas sobre diagnóstico e prognóstico da população inglesa. Por fim, a metodologia de análise de dados por meio de modelagem de equações estruturais, que é um método sofisticado e emergente na análise de dados de saúde.

## 5.2 CONCLUSÕES SOBRE O PERCURSO DE FORMAÇÃO

Ao longo do período de realização do doutorado, foram adquiridas habilidades importantes para o amadurecimento e para a formação de um perfil de doutora. Pode-se citar a desenvoltura para tomada de decisões, autonomia no desenvolvimento e discussões das análises estatísticas, conhecimentos necessários para realização de análises estatísticas robustas, postura crítica e dinâmica acadêmica nas discussões temáticas, trabalho em equipe, realização de treinamentos e orientação de trabalhos, entre outros.

O treinamento teve início com a realização de disciplinas necessárias para a construção

do projeto, de conhecimento e de pensamento crítico para o desenvolvimento da pesquisa, cursando disciplinas no PPGCM e em outros programas de pós-graduação da UFSC e da UFMA. É importante também destacar a participação no grupo de pesquisa EpiFloripa Idoso, o engajamento em todas as etapas de planejamento, discussões, treinamentos e coleta de dados que propiciou amadurecimento, dinâmica de trabalho em grupo multiprofissional e tomadas de decisões. Ao longo de dois anos de pandemia, apesar de ser um período desafiador, foi um período importante de desenvolvimento de parcerias, desenvolvimento dos estudos e participação na construção dos resultados dos estudos desta tese. Também se destaca a participação no Laboratório de Epidemiologia da UFSC (LabEPI) que contribuiu para o desenvolvimento dos estudos da tese, postura dinâmica nas discussões de estudos e resultados dos estudos dos participantes.

Ao longo do período também foi possível participar de seminários e reuniões do estudo ELSA, por meio do doutorado sanduíche na UCL. A experiência do estágio de doutorado sanduíche no exterior foi importante e impactou positivamente o desenvolvimento da tese, formação pessoal, profissional, como propiciou uma parceria bilateral, contribuindo para o avanço científico do programa de pós-graduação e do país. A oportunidade de desenvolver pesquisa com profissionais de outros locais e nacionalidades em uma das mais conceituadas universidades do Reino Unido foi realizadora.

Finalmente, é importante enaltecer a atuação de mulheres na ciência, que foram importantes para construção dessa tese, bem como auxiliaram no percurso do doutorado com incentivo e exemplo: a orientadora Prof. Dra. Eleonora d'Orsi e a coorientadora Prof. Dra. Ione Jayce Ceola Schneider, dentre outros profissionais e pesquisadores pelo auxílio durante todo esse processo de elaboração da tese, bem como construção profissional e pessoal da formação de doutora.

## REFERÊNCIAS

ALBERTI, K.G.M.M. *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 20 out. 2009.

ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, v. 15, n. 7, p. 539–553, jul. 1998.

ALEMÁN MATEO, Heliodoro. Prevalence of metabolic syndrome and its determinants in older Mexican non-diabetic adults. *Nutrición Hospitalaria*, 27 fev. 2018.

ARTESE, Ashley; STAMFORD, Bryant A.; MOFFATT, Robert J. Cigarette Smoking: An Accessory to the Development of Insulin Resistance. *American Journal of Lifestyle Medicine*, v. 13, n. 6, p. 602–605, 23 nov. 2019.

AUBIN, H.-J. *et al.* Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ*, v. 345, n. jul10 2, p. e4439–e4439, 10 jul. 2012.

AUDRAIN-MCGOVERN, J; BENOWITZ, N L. Cigarette Smoking, Nicotine, and Body Weight. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 90, n. 1, p. 164–168, 1 jul. 2011.

AZIZI, Fereidoun *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 61, n. 1, p. 29–37, jul. 2003.

BAJAJ, Mandeep. Nicotine and Insulin Resistance: When the Smoke Clears. *Diabetes*, v. 61, n. 12, p. 3078–3080, 1 dez. 2012.

BAKHURU, Arvind; ERLINGER, Thomas P. Smoking Cessation and Cardiovascular Disease Risk Factors: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Medicine*, v. 2, n. 6, p. e160, 28 jun. 2005.

BALFOUR, D.J.K. The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 16, n. 2, p. 269–282, jan. 1982.

BALKAU, Beverley *et al.* Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes & metabolism*, v. 28, n. 5, p. 364–76, nov. 2002.

BANKS, J. *et al.* *English Longitudinal Study of Ageing: Waves 0-9, 1998-2019*. UK Data Service. [S.l: s.n.], 2022.

BELTRÁN-SÁNCHEZ, Hiram *et al.* Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999–2010. *Journal of the American College of Cardiology*, v.

62, n. 8, p. 697–703, ago. 2013.

BIEDERMANN, Luc *et al.* Smoking Cessation Induces Profound Changes in the Composition of the Intestinal Microbiota in Humans. *PLoS ONE*, v. 8, n. 3, p. e59260, 14 mar. 2013.

BLAUM, C. S.; WEST, N. A.; HAAN, M. N. Is the Metabolic Syndrome, With or Without Diabetes, Associated With Progressive Disability in Older Mexican Americans? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 62, n. 7, p. 766–773, 1 jul. 2007.

BODEN, G.; SHULMAN, G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 32, n. s3, p. 14–23, 16 jun. 2002.

BOLINDER, Gunilla *et al.* Smokeless tobacco use and atherosclerosis: an ultrasonographic investigation of carotid intima media thickness in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis*, v. 132, n. 1, p. 95–103, jul. 1997.

BONORA, Enzo *et al.* Carotid Atherosclerosis and Coronary Heart Disease in the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, v. 26, n. 4, p. 1251–1257, 1 abr. 2003.

BOTOSENEANU, Anda *et al.* Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Association with Physical Capacity, Disability, and Self-Rated Health in Lifestyle Interventions and Independence for Elders Study Participants. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 63, n. 2, p. 222–232, 30 fev. 2015.

BROOK, Judith S. *et al.* Voluntary Smoking Bans at Home and in the Car and Smoking Cessation, Obesity, and Self-Control. *Psychological Reports*, v. 114, n. 1, p. 20–31, 1 fev. 2014.

BROWN, Heather; ROBERTS, Jennifer. Exercising choice: The economic determinants of physical activity behaviour of an employed population. *Social Science & Medicine*, v. 73, n. 3, p. 383–390, ago. 2011.

BURNS, David M. Cigarette Smoking among the Elderly: Disease Consequences and the Benefits of Cessation. *American Journal of Health Promotion*, v. 14, n. 6, p. 357–361, 26 jul. 2000.

CAMERON, Adrian J; SHAW, Jonathan E; ZIMMET, Paul Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 33, n. 2, p. 351–375, jun. 2004.

CANKURTARAN, Mustafa *et al.* Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 42, n. 1, p. 35–45, jan. 2006.

CANOY, Dexter *et al.* Cigarette Smoking and Fat Distribution in 21, 828 British Men and Women: A Population-based Study. *Obesity Research*, v. 13, n. 8, p. 1466–1475, 6 ago. 2005.

CARMELLI, D. *et al.* Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins. *Neurology*, v. 52, n. 6, p. 1119–1119, abr. 1999.

CHEN, Ching-Chu *et al.* Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. *Metabolism*, v. 57, n. 4, p. 544–548, abr. 2008.

CHEN, Hui *et al.* Long-term cigarette smoke exposure increases uncoupling protein expression but reduces energy intake. *Brain Research*, v. 1228, p. 81–88, set. 2008.

CHIOLERO, Arnaud *et al.* Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 87, n. 4, p. 801–809, abr. 2008.

DAI, Yao *et al.* LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 437, n. 1, p. 62–66, jul. 2013.

DANI, John A; HEINEMANN, Steve. Molecular and Cellular Aspects of Nicotine Abuse. *Neuron*, v. 16, n. 5, p. 905–908, maio 1996.

DE CARVALHO VIDIGAL, Fernanda *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health*, v. 13, n. 1, p. 1198, 18 dez. 2013.

DEEPA, R *et al.* Prevalence of insulin resistance syndrome in a selected south Indian population--the Chennai urban population study-7 [CUPS-7]. *The Indian journal of medical research*, v. 115, p. 118–27, mar. 2002.

DEMAKAKOS, Panayotes *et al.* Wealth and mortality at older ages: a prospective cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, v. 70, n. 4, p. 346–353, abr. 2016.

DOMINGUEZ, Ligia J.; BARBAGALLO, Mario. The Cardiometabolic Syndrome and Sarcopenic Obesity in Older Persons. *Journal of the CardioMetabolic Syndrome*, v. 2, n. 3, p. 183–189, 4 jun. 2007.

ECKEL, Robert H *et al.* The metabolic syndrome. *The Lancet*, v. 375, n. 9710, p. 181–183, jan. 2010.

FAGERSTROM, Karl -Oiov; SCHNEIDER, Nina G. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine*, v. 12, n. 2, p. 159–182, abr. 1989.

FILOZOF, C.; FERNÁNDEZ PINILLA, M. C.; FERNÁNDEZ-CRUZ, A. Smoking cessation and weight gain. *Obesity Reviews*, v. 5, n. 2, p. 95–103, 15 maio 2004.

FORD, Earl S.; GILES, Wayne H. A Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome Using Two Proposed Definitions. *Diabetes Care*, v. 26, n. 3, p. 575–581, 1 mar. 2003.

FURUKAWA, Shigetada *et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, v. 114, n. 12, p. 1752–1761, 15 dez. 2004.

GARDNER, Jeffrey P. *et al.* Rise in Insulin Resistance Is Associated With Escalated Telomere Attrition. *Circulation*, v. 111, n. 17, p. 2171–2177, 3 maio 2005.

GOBAL, Freij *et al.* Triad of Metabolic Syndrome, Chronic Kidney Disease, and Coronary Heart Disease With a Focus on Microalbuminuria. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 57, n. 23, p. 2303–2308, jun. 2011.

GREEN, Thomas A *et al.* Contributory role for nornicotine in nicotine neuropharmacology: nornicotine-evoked [3H]dopamine overflow from rat nucleus accumbens slices. Abbreviations: DA, dopamine; and DH $\beta$ E, dihydro- $\beta$ -erythroidine. *Biochemical Pharmacology*, v. 62, n. 12, p. 1597–1603, dez. 2001.

GRUNDY, Scott M. *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 25 out. 2005.

GU, Dongfeng *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *The Lancet*, v. 365, n. 9468, p. 1398–1405, abr. 2005.

GUPTA, Ritesh; GURM, Hitinder; BARTHOLOMEW, John R. Smokeless Tobacco and Cardiovascular Risk. *Archives of Internal Medicine*, v. 164, n. 17, p. 1845, 27 set. 2004.

HALL, W; MADDEN, P; LYNSKEY, M. The genetics of tobacco use: methods, findings and policy implications. *Tobacco Control*, v. 11, n. 2, p. 119–124, jun. 2002.

HALLAL, Pedro C *et al.* Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *The Lancet*, v. 380, n. 9838, p. 247–257, jul. 2012.

HE, Yao *et al.* Prevalence of the Metabolic Syndrome and its Relation to Cardiovascular Disease in an Elderly Chinese Population. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 47, n. 8, p. 1588–1594, abr. 2006.

HEALY, Karen; HAYNES, Michele; HAMPSHIRE, Anne. Gender, social capital and location: understanding the interactions. *International Journal of Social Welfare*, v. 16, n. 2, p. 110–118, 30 abr. 2007.

HENLEY, S. Jane *et al.* Smoking cessation behaviors among older U.S. adults.

*Preventive Medicine Reports*, v. 16, p. 100978, dez. 2019.

HOU, Lu *et al.* Two-Hour Nicotine Withdrawal Improves Inhibitory Control Dysfunction in Male Smokers: Evidence from a Smoking-Cued Go/No-Go Task ERP Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. Volume 20, p. 863–875, abr. 2024.

HUMPHREYS, Brad R; RUSESKI, Jane E. An Economic Analysis of Participation and Time Spent in Physical Activity. *The B.E. Journal of Economic Analysis & Policy*, v. 11, n. 1, 8 ago. 2011.

HUMPHREYS, BRAD R.; RUSESKI, JANE E. PARTICIPATION IN PHYSICAL ACTIVITY AND GOVERNMENT SPENDING ON PARKS AND RECREATION. *Contemporary Economic Policy*, v. 25, n. 4, p. 538–552, 29 out. 2007.

HUNT, Kelly J. *et al.* National Cholesterol Education Program Versus World Health Organization Metabolic Syndrome in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*, v. 110, n. 10, p. 1251–1257, 7 set. 2004.

HUR, Young-Na *et al.* High Fat Diet Altered the Mechanism of Energy Homeostasis Induced by Nicotine and Withdrawal in C57BL/6 Mice. *Molecules and Cells*, v. 30, n. 3, p. 219–226, set. 2010.

ISOMAA, Bo *et al.* Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, v. 24, n. 4, p. 683–689, 1 abr. 2001.

JOEL G. HARDMAN; LEE E. LIMBIRD; ALFRED GOODMAN GILMAN. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics - Hardcover*. New York: McGraw-Hill Professional, 2001.

JUHAN-VAGUE, I. *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 1, n. 7, p. 1575–1579, jul. 2003.

KATO, Masahiko *et al.* The effects of short-term passive smoke exposure on endothelium-dependent and independent vasodilation. *Journal of Hypertension*, v. 17, n. 10, p. 1395–1401, out. 1999.

KATZMARZYK, Peter T.; JANSSEN, Ian. The Economic Costs Associated With Physical Inactivity and Obesity in Canada: An Update. *Canadian Journal of Applied Physiology*, v. 29, n. 1, p. 90–115, 1 fev. 2004.

KHURANA, M; SHARMA, D; KHANDELWAL, P D. Lipid profile in smokers and tobacco chewers--a comparative study. *The Journal of the Association of Physicians of India*, v. 48, n. 9, p. 895–7, set. 2000.

KIM, Byung Jin *et al.* Association of Smoking Status, Weight Change, and Incident

Metabolic Syndrome in Men: A 3-Year Follow-Up Study. *Diabetes Care*, v. 32, n. 7, p. 1314–1316, 1 jul. 2009.

KIVIPELTO, Miia; MANGIALASCHE, Francesca; NGANDU, Tiia. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 11, p. 653–666, 5 nov. 2018.

KOHL, Harold W *et al.* The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *The Lancet*, v. 380, n. 9838, p. 294–305, jul. 2012.

KUZUYA, Masafumi *et al.* Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis*, v. 191, n. 2, p. 305–312, abr. 2007.

LAAKSONEN, M. Income and health behaviours. Evidence from monitoring surveys among Finnish adults. *Journal of Epidemiology & Community Health*, v. 57, n. 9, p. 711–717, 1 set. 2003.

LAI, S.-W. *et al.* Metabolic syndrome in older people in Taiwan: a hospital-based study. *Internal Medicine Journal*, v. 36, n. 10, p. 648–651, 4 out. 2006.

LAKKA, Hanna-Maaria. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA*, v. 288, n. 21, p. 2709, 4 dez. 2002.

LANDO, H. *et al.* Predictors of quitting in hospitalized smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, v. 5, n. 2, p. 215–222, 1 jan. 2003.

LAVIOLETTE, Steven R.; VAN DER KOOY, Derek. The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 5, n. 1, p. 55–65, 1 jan. 2004.

LEE, I-Min *et al.* Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*, v. 380, n. 9838, p. 219–229, jul. 2012.

LEE, Kiheon *et al.* Associations of smoking and smoking cessation with CT-measured visceral obesity in 4656 Korean men. *Preventive Medicine*, v. 55, n. 3, p. 183–187, set. 2012.

LEONE, Aurelio. Smoking, Haemostatic Factors, and Cardiovascular Risk. *Current Pharmaceutical Design*, v. 13, n. 16, p. 1661–1667, 1 jun. 2007.

LERMAN, Caryn *et al.* Changes in food reward following smoking cessation: a pharmacogenetic investigation. *Psychopharmacology*, v. 174, n. 4, 27 ago. 2004.

LI, S-L *et al.* Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Yan-an Region of Northwest China. *Journal of International Medical Research*, v. 40, n. 2, p. 673–680, 1 abr. 2012.

LINDAHL, Bernt *et al.* Trends in lifestyle 1986 - 99 in a 25- to 64-year-old population of the Northern Sweden MONICA project. *Scandinavian Journal of Public Health*, v. 31, n. 61\_suppl, p. 31–37, 25 nov. 2003.

LINDSAY, Robert S *et al.* Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *The Lancet*, v. 360, n. 9326, p. 57–58, jul. 2002.

LIU, Miao *et al.* Increasing Prevalence of Metabolic Syndrome in a Chinese Elderly Population: 2001–2010. *PLoS ONE*, v. 8, n. 6, p. e66233, 18 jun. 2013.

LIU, Run-Hua; MIZUTA, Masanari; MATSUKURA, Shigeru. Long-term oral nicotine administration reduces insulin resistance in obese rats. *European Journal of Pharmacology*, v. 458, n. 1–2, p. 227–234, jan. 2003.

LOZANO, Rafael *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, v. 380, n. 9859, p. 2095–2128, dez. 2012.

LYCETT, Deborah *et al.* Associations between weight change over 8 years and baseline body mass index in a cohort of continuing and quitting smokers. *Addiction*, v. 106, n. 1, p. 188–196, jan. 2011.

MAHMUD, Azra; FEELY, John. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults – influence of gender. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 57, n. 1, p. 37–43, 16 jan. 2004.

MALIK, Shaista *et al.* Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. *Circulation*, v. 110, n. 10, p. 1245–1250, 7 set. 2004.

MÁRQUEZ-SANDOVAL, F *et al.* The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutrition*, v. 14, n. 10, p. 1702–1713, 13 out. 2011.

MATSUSHITA, Yumi *et al.* Associations of Smoking Cessation With Visceral Fat Area and Prevalence of Metabolic Syndrome in Men: The Hitachi Health Study. *Obesity*, v. 19, n. 3, p. 647–651, 6 mar. 2011.

MCCONNELL, K. E. On-Site Time in the Demand for Recreation. *American Journal of Agricultural Economics*, v. 74, n. 4, p. 918–925, nov. 1992.

MCNEILL, Ann Marie *et al.* Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Older People: The Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 54, n. 9, p. 1317–1324, 7 set. 2006.

MEHTA, Puja K.; GRIENGLING, Kathy K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American Journal of*

*Physiology-Cell Physiology*, v. 292, n. 1, p. C82–C97, jan. 2007.

MEIGS, James B. *et al.* Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*, v. 52, n. 8, p. 2160–2167, 1 ago. 2003.

MELTZER, David O.; JENA, Anupam B. The economics of intense exercise. *Journal of Health Economics*, v. 29, n. 3, p. 347–352, maio 2010.

MITCHELL, S.N. Role of the locus coeruleus in the noradrenergic response to a systemic administration of nicotine. *Neuropharmacology*, v. 32, n. 10, p. 937–949, out. 1993.

MIYATAKE, Nobuyuki *et al.* Relationship between Metabolic Syndrome and Cigarette Smoking in the Japanese Population. *Internal Medicine*, v. 45, n. 18, p. 1039–1043, 2006.

MULLER, Majon *et al.* Metabolic Syndrome and Dementia Risk in a Multiethnic Elderly Cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 24, n. 3, p. 185–192, 2007.

NAKASHITA, Yumiko *et al.* Relationships of Cigarette Smoking and Alcohol Consumption to Metabolic Syndrome in Japanese Men. *Journal of Epidemiology*, v. 20, n. 5, p. 391–397, 2010.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, v. 106, n. 25, p. 3143–421, 17 dez. 2002.

NAVARRO, Edgar; MORANTH, Rusvelt. Metabolic syndrome in the southeast of Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte*, v. 24, jul. 2008.

NORBERG, Margareta *et al.* Contribution of Swedish moist snuff to the metabolic syndrome: A wolf in sheep's clothing? *Scandinavian Journal of Public Health*, v. 34, n. 6, p. 576–583, 5 dez. 2006.

ODA, Eiji; KAWAI, Ryu. Significance of Heart Rate in the Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Related Risk Factors in Japanese. *Circulation Journal*, v. 73, n. 8, p. 1431–1436, 2009.

OH, Sang Woo *et al.* Association Between Cigarette Smoking and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, v. 28, n. 8, p. 2064–2066, 1 ago. 2005.

OTINIANO, M. E. *et al.* Effect of Metabolic Syndrome on Heart Attack and Mortality in Mexican-American Elderly Persons: Findings of 7-Year Follow-Up From the Hispanic

Established Population for the Epidemiological Study of the Elderly. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 60, n. 4, p. 466–470, 1 abr. 2005.

OUCHI, Noriyuki *et al.* Association of Hypoadiponectinemia With Impaired Vasoreactivity. *Hypertension*, v. 42, n. 3, p. 231–234, set. 2003.

OWEN, Neville *et al.* Too Much Sitting. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 38, n. 3, p. 105–113, jul. 2010.

PALATINI, Paolo *et al.* Relationship of Tachycardia With High Blood Pressure and Metabolic Abnormalities. *Hypertension*, v. 30, n. 5, p. 1267–1273, nov. 1997.

PANAGIOTAKOS, Demosthenes B *et al.* Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study. *The American Journal of Medicine*, v. 116, n. 3, p. 145–150, fev. 2004.

PANT, Sadip *et al.* Inflammation and Atherosclerosis—Revisited. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, v. 19, n. 2, p. 170–178, 31 mar. 2014.

PARK, Yong-Woo *et al.* The Metabolic Syndrome. *Archives of Internal Medicine*, v. 163, n. 4, p. 427, 24 fev. 2003.

PARKS, S E. Differential correlates of physical activity in urban and rural adults of various socioeconomic backgrounds in the United States. *Journal of Epidemiology & Community Health*, v. 57, n. 1, p. 29–35, 1 jan. 2003.

PASQUALI, R; VICENNATI, V. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, v. 24 Suppl 2, p. S47-9, jun. 2000.

PERKINS, Kenneth A. Chronic tolerance to nicotine in humans and its relationship to tobacco dependence. *Nicotine & Tobacco Research*, v. 4, n. 4, p. 405–422, 1 nov. 2002.

PICCIOTTO, M. Nicotinic Receptors in the Brain Links between Molecular Biology and Behavior. *Neuropsychopharmacology*, v. 22, n. 5, p. 451–465, maio 2000.

PISCHON, Tobias. Plasma Adiponectin Levels and Risk of Myocardial Infarction in Men. *JAMA*, v. 291, n. 14, p. 1730, 14 abr. 2004.

PONCIANO-RODRIGUEZ, Guadalupe *et al.* Early Changes in the Components of the Metabolic Syndrome in a Group of Smokers After Tobacco Cessation. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, v. 12, n. 4, p. 242–250, maio 2014.

PRETORIUS, Etheresia *et al.* Smoking and Coagulation: The Sticky Fibrin Phenomenon. *Ultrastructural Pathology*, v. 34, n. 4, p. 236–239, ago. 2010.

PRIMATESTA, Paola *et al.* Association Between Smoking and Blood Pressure. *Hypertension*, v. 37, n. 2, p. 187–193, fev. 2001.

RAVAGLIA, Giovanni *et al.* Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, v. 29, n. 11, p. 2471–2476, 1 nov. 2006.

REICHERT, Jonatas *et al.* Diretrizes para cessação do tabagismo - 2008. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 34, n. 10, p. 845–880, out. 2008.

RIGO, Julio Cesar *et al.* Prevalência de síndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, n. 2, p. 85–91, ago. 2009.

RORIZ-CRUZ, Matheus *et al.* Stroke-Independent Association Between Metabolic Syndrome and Functional Dependence, Depression, and Low Quality of Life in Elderly Community-Dwelling Brazilian People. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 55, n. 3, p. 374–382, 2 mar. 2007.

ROSE, J. E.; CORRIGALL, William A. Nicotine self-administration in animals and humans: similarities and differences. *Psychopharmacology*, v. 130, n. 1, p. 28–40, 6 mar. 1997.

ROSMOND, R; BJÖRNTORP, P. Psychosocial and socio-economic factors in women and their relationship to obesity and regional body fat distribution. *International Journal of Obesity*, v. 23, n. 2, p. 138–145, 25 fev. 1999.

RUHM, C. J. Are Recessions Good for Your Health? *The Quarterly Journal of Economics*, v. 115, n. 2, p. 617–650, 1 maio 2000.

RUPPRECHT, Laura E. *et al.* Behavioral Mechanisms Underlying Nicotine Reinforcement. [S.l: s.n.], 2015. p. 19–53.

SAAD, Maria Auxiliadora Nogueira *et al.* Prevalence of Metabolic Syndrome in Elderly and Agreement among Four Diagnostic Criteria. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2014.

SAWANT, Apurva *et al.* Prevalence of Metabolic Syndrome in Urban India. *Cholesterol*, v. 2011, p. 1–7, 19 maio 2011.

SIAHPUSH, Mohammad *et al.* It is better to be a fat ex-smoker than a thin smoker: findings from the 1997–2004 National Health Interview Survey–National Death Index linkage study. *Tobacco Control*, v. 23, n. 5, p. 395–402, set. 2014.

SONG, Yuh-Min *et al.* A short-term smoking cessation may increase the risk of developing metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 9, n. 2, p. 135–137, abr. 2015.

SOUZA, B. B. D. *Associação entre o ambiente alimentar e fatores de risco*

*cardiometabólicos*. 2018. Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. , 2018.

STADLER, Marietta *et al.* Effects of smoking cessation on  $\beta$ -cell function, insulin sensitivity, body weight, and appetite. *European Journal of Endocrinology*, v. 170, n. 2, p. 219–227, fev. 2014.

STOLERMAN, I. P.; JARVIS, M. J. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology*, v. 117, n. 1, p. 2–10, jan. 1995.

SUMNER, Andrew D.; SARDI, Gabriel L.; REED, James F. Components of the Metabolic Syndrome Differ Between Young and Old Adults in the US Population. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 14, n. 8, p. 502–506, 21 ago. 2012.

TAKAYAMA, Shin *et al.* Smoking Cessation without Educational Instruction could Promote the Development of Metabolic Syndrome. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, v. 25, n. 1, p. 90–97, 2018.

TAKEUCHI, Hiroshi *et al.* Metabolic Syndrome and Cardiac Disease in Japanese Men: Applicability of the Concept of Metabolic Syndrome Defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese Men-The Tanno and Sobetsu Study. *Hypertension Research*, v. 28, n. 3, p. 203–208, 2005.

TAKEUCHI, T. *et al.* Association of metabolic syndrome with smoking and alcohol intake in Japanese men. *Nicotine & Tobacco Research*, v. 11, n. 9, p. 1093–1098, 1 set. 2009.

TRIPATHY, Devjit *et al.* Elevation of Free Fatty Acids Induces Inflammation and Impairs Vascular Reactivity in Healthy Subjects. *Diabetes*, v. 52, n. 12, p. 2882–2887, 1 dez. 2003.

TUDOR-LOCKE, Catrine; BASSETT, David R. How Many Steps/Day Are Enough? *Sports Medicine*, v. 34, n. 1, p. 1–8, 2004.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General* . . Washington (DC): [s.n.], 2020.

U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE REPORT. *U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff*. . [S.l: s.n.], 2008.

VANĚČKOVÁ, Ivana *et al.* Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *Journal of Endocrinology*, v. 223, n. 3, p. R63–R78, dez. 2014.

VISSER, Marjolein *et al.* High body fatness, but not low fat-free mass, predicts disability in older men and women: the Cardiovascular Health Study. *The American Journal of*

*Clinical Nutrition*, v. 68, n. 3, p. 584–590, set. 1998.

VOLKOW, Nora D *et al.* Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 363, n. 1507, p. 3191–3200, 12 out. 2008.

WADA, Takashi; URASHIMA, Mitsuyoshi; FUKUMOTO, Tsutomu. Risk of Metabolic Syndrome Persists Twenty Years after the Cessation of Smoking. *Internal Medicine*, v. 46, n. 14, p. 1079–1082, 2007.

WALLACE, A. Michael *et al.* Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*, v. 104, n. 25, p. 3052–3056, 17 dez. 2001.

WANG, Christina *et al.* Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 34, n. 7, p. 1669–1675, 1 jul. 2011.

WARBURTON, D. E.R. Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, v. 174, n. 6, p. 801–809, 14 mar. 2006.

WEITZMAN, Michael *et al.* Tobacco Smoke Exposure Is Associated With the Metabolic Syndrome in Adolescents. *Circulation*, v. 112, n. 6, p. 862–869, 9 ago. 2005.

WILLIAMS, Carla D *et al.* Environmental influences, employment status, and religious activity predict current cigarette smoking in the elderly. *Addictive Behaviors*, v. 26, n. 2, p. 297–301, mar. 2001.

WILSGAARD, Tom; JACOBSEN, Bjarne K. Lifestyle factors and incident metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 78, n. 2, p. 217–224, nov. 2007.

WOODWARD, Mark *et al.* C-reactive protein: associations with haematological variables, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *British Journal of Haematology*, v. 122, n. 1, p. 135–141, 20 jul. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. [S.l: s.n.], 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence*. . [S.l: s.n.], 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Fact Sheet on Tuberculosis and Tobacco*.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, fourth edition*. . [S.l: s.n.], 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO report on the global tobacco epidemic*,

2023: protect people from tobacco smoke. . [S.l: s.n.], 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2011). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. . [S.l: s.n.], 2011.

XIE, Bin *et al.* Environmental tobacco use and indicators of metabolic syndrome in Chinese adults. *Nicotine & Tobacco Research*, v. 12, n. 3, p. 198–206, mar. 2010.

YILDIZ, Deniz. Comparision of Pure Nicotine and Smokeless Tobacco Extract Induced Formation of 8-OH-dG. *Toxicology Mechanisms and Methods*, v. 14, n. 4, p. 253–256, 19 jan. 2004.

ZHOU, Bei-Fan. Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence of cardiovascular diseases--report for meta-analysis of prospective studies open optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults. *Biomedical and environmental sciences : BES*, v. 15, n. 3, p. 245–52, set. 2002.

## ANEXO A – Questionário de Atividade Física do ELSA

We would like to know the type and amount of physical activity involved in your daily life. Do you take part in sports or activities that are vigorous

- 1 more than once a week,
- 2 once a week,
- 3 one to three times a month,
- 4 hardly ever, or never?

And do you take part in sports or activities that are moderately energetic

- 1 more than once a week,
- 2 once a week,
- 3 one to three times a month,
- 4 hardly ever, or never?

And do you take part in sports or activities that are mildly energetic

- 1 more than once a week,
- 2 once a week,
- 3 one to three times a month,
- 4 hardly ever, or never?

Would you say your health is

- 1 excellent,
- 2 very good,
- 3 good,
- 4 fair,
- 5 or, poor?

How is your health in general? Would you say it was

- 1 very good,
- 2 good,
- 3 fair,
- 4 bad,
- 5 or, very bad?

## ANEXO B – Termos de consentimento

Serial number	DxL	PartNo.	Interviewer ID No.	Point No.
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>



**NatCen**  
Social Research that works for society



**ELSA**  
50+ Health & Life

## Consent Form: Health & Social Care Information Centre

- The Health and Social Care Information Centre lists all the people in the country and their National Health Service (NHS) number.
- We would like to ask for your consent for us to send your name, address and date of birth to The Health and Social Care Information Centre. A marker will be put against your name to show that you took part in the English Longitudinal Study of Ageing.
- If a person who took part in the English Longitudinal Study of Ageing gets cancer, or dies, the type of cancer or cause of death will be linked with their answers to the survey. By linking this information the research is more useful as we can look at how people's lifestyle can have an impact on their future health.
- This information will be confidential and used for research purposes only.
- By signing this form you are only giving permission for the linking of this routine administrative information and nothing else. We will not be able to obtain any other details from your medical records.

- You do not have to give your consent if you don't want to. Please ask the interviewer about anything that concerns you or you can call the ELSA team on 0800 652 4574.
- You can cancel this permission at any time in the future by writing to:  
Pauline Burge, NatCen Social Research, Kings House, 101-135 Kings Road, Brentwood, Essex CM14 4LX

I consent to the NatCen Social Research passing my name, address and date of birth to The Health and Social Care Information Centre. I understand that information held and managed by The Health and Social Care Information Centre may be used to keep in touch with me and to provide information about my health status. I understand that these details will be used for statistical and research purposes only.

Respondent signature	Respondent name	Date
Interviewer signature	Interviewer name	Date



**UCL**

CONFIDENTIAL  
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT



**Institute for Fiscal Studies**



**MANCHESTER**  
1824

the University of Manchester

P10456.02.  
27\_W7\_ELSA NHSCR Consent

Serial number	OKL	ParNo.	Interviewer ID No.	Point No.
<input type="text"/>				

**NatCen**  
Social Research that works for society

**ELSA**  
50+ Health & Life

## Consent form: Health and economic records

We have asked about your health and economic circumstances. To make this information complete we would like to find out

- more about your health and treatment from NHS health records and,
- more about your National Insurance Contributions, benefits, tax records, savings and pensions from data held by Her Majesty's Revenue and Customs (which now incorporates the Inland Revenue) and the Department for Work and Pensions (formerly the DSS).

We need your written permission for any information to be released. Like everything else you have told us, the information will be completely confidential and will be used for research purposes only. It will be used by academic or policy researchers under restricted access arrangements which make sure that the information is used responsibly and safely. Names and addresses are never included in the results and no individual can be identified from the research. You do not have to give your consent for us to collect this data if you don't want to. Please ask the interviewer about anything that concerns you or you can call the ELSA team on 0800 652 4574. You can cancel this permission by writing to Pauline Burge, NatCen Social Research, Kings House, 101-135 Kings Road, Brentwood, Essex CM14 4LX.

I have read or heard this information and have had the opportunity to ask questions. I understand that all the information about me will be treated in strict confidence and used solely for the purpose of research. Please initial the boxes to indicate that you give permission.

### HEALTH DATA

A. I authorise The Health and Social Care Information Centre to disclose to NatCen Social Research a link to information about my health and treatment held on the Hospital Episodes database. I understand that the information the ELSA research team obtains will be limited to the purposes of this study and will cover dates of admission to and discharge from hospital, diagnoses received and treatments given. The full information from the Hospital Episodes database will only be available to the ELSA research team. Other researchers must gain approval for analysing this database and will only be given a link to a subset of information which would not allow individuals to be identified. This consent will remain valid until revoked by me in writing.

### NATIONAL INSURANCE CONTRIBUTIONS, BENEFITS AND TAX RECORDS

B. I authorise the Department for Work and Pensions and Her Majesty's Revenue and Customs to disclose to NatCen Social Research information about my National Insurance Contributions, benefits, tax records, savings and pensions. This consent will remain valid until revoked by me in writing.

If you agreed to part B it will help us if you provide us with your National Insurance number in the space provided, but you do not have to do so.

If you give permission for us to collect any of this information please sign below.

Respondent signature

Respondent name

Date

Interviewer signature

Interviewer name

Date



CONFIDENTIAL  
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P10456.02.  
28\_W7\_ELSA HES and NI Consent

Serial number	DxL	ParNo.	Interviewer ID No.	Point No.
<input type="text"/>				

**NatCen**  
Social Research that works for society

**ELSA**  
50+ Health & Life

## Consent form: Primary Care records

We have asked about your health and economic circumstances. To make this information complete we would like to find out more about your health and treatment from NHS primary health care records (about doctor and nurse consultations).

You have already given permission for linkage with data about your health and treatment in hospital.

We need your written permission for any information from primary care records to be released. Like everything else you have told us, the information will be completely confidential and will be used for **research purposes only**. It will be used by academic or policy researchers under restricted access arrangements which make sure that the information is used responsibly and safely. Names and addresses are never included in the results and no individual can be identified from the research. You do not have to give your consent for us to collect this data if you don't want to. Please ask the interviewer about anything that concerns you or you can call the ELSA team on 0800 652 4574. You can cancel this permission by writing to Pauline Burge, NatCen Social Research, Kings House, 101-135 Kings Road, Brentwood, Essex CM14 4LX.

I have read or heard this information and have had the opportunity to ask questions. I understand that all the information about me will be treated in strict confidence and used solely for the purpose of research. **Please initial the box to indicate that you give permission.**

### PRIMARY HEALTH CARE DATA

I authorise The Health and Social Care Information Centre to disclose to NatCen Social Research a link to information about my health and treatment held in primary care data which will be available in the future. I understand that the information the ELSA research team obtains will be limited to the purposes of this study and will cover dates of doctor and nurse consultations, diagnoses received, treatments given and referrals made.

The full information from the Primary Care database will only be available to the ELSA research team. Other researchers must gain approval for analysing this database and will only be given a link to a sub-set of information which would not allow individuals to be identified. This consent will remain valid until revoked by me in writing.

If you give permission for us to collect this information please sign below.

Respondent signature

Respondent name

Date

Interviewer signature

Interviewer name

Date



CONFIDENTIAL  
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P10456202  
29\_W7\_ELSA Primary Care Consent

Serial number	ORL	PerNo.	Interviewer ID No.	Point No.
<input type="text"/>				

**NatCen**  
Social Research that works for society

**ELSA**  
50+ Health & Life

## Consent withdrawal form: Health and economic records

In a past ELSA interview we asked about your health and economic circumstances. Our records show that you previously gave us your consent to find out

- more about your health and treatment from NHS health records and/or,
- more about your National Insurance Contributions, benefits and tax credits from data held by the Inland Revenue (now part of Her Majesty's Revenue and Customs) and the Department for Work and Pensions (formerly the DSS).

We only use the information from these records for research purposes. Names and addresses are never included in the results and no individual can be identified from the research.

Please indicate which consent you wish to withdraw by putting your initials in the appropriate box(es) below. Withdrawing your consent will mean that your information will not be made available in the future to anyone wishing to carry out analyses of this data. Please ask the interviewer about anything that concerns you or call the ELSA team on 0800 652 4574.

### A. HEALTH DATA

I withdraw my consent for The Health and Social Care Information Centre (previously the Department of Health) to disclose to NatCen Social Research a link to information about my health and treatment held on the Hospital Episodes database.

### B. NATIONAL INSURANCE CONTRIBUTIONS, BENEFITS AND TAX CREDITS

I withdraw my consent for the Department for Work and Pensions and the Inland Revenue (now part of Her Majesty's Revenue and Customs) to disclose to NatCen Social Research information about my National Insurance Contributions, benefits and tax credit records.

\_\_\_\_\_  
Respondent signature

\_\_\_\_\_  
Respondent name

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Interviewer signature

\_\_\_\_\_  
Interviewer name

\_\_\_\_\_  
Date

Please keep the bottom (white) copy and return the top (green) copy of this form to:  
Pauline Burge, Kings House, 101-135 Kings Road, Brentwood, Essex CM14 4LX,  
Telephone 0800 652 4574, Fax 01277 214 117



CONFIDENTIAL  
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P10456.02.  
30\_W7\_M5\_ELSA Consent withdrawal form (HES & NI)

Serial number						OKL	Partic.	Interviewer ID No.				Point No.	
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>										

**NatCen**  
Social Research that works for society

**ELSA**  
50+ Health & Life

## Consent withdrawal form: Primary Care records

In a past ELSA interview we asked about your health and economic circumstances. Our records show that you previously gave us your consent to find out more about your health and treatment from NHS primary health care records.

We only use the information from these records for research purposes. Names and addresses are never included in the results and no individual can be identified from the research.

Please indicate that you wish to withdraw your consent by putting your initials in the box below. Withdrawing your consent will mean that your information will not be made available in the future to anyone wishing to carry out analyses of this data. Please ask the interviewer about anything that concerns you or call the ELSA team on 0800 652 4574.

### PRIMARY HEALTH CARE DATA

I withdraw my consent for The Health and Social Care Information Centre (previously the Department of Health) to disclose to NatCen Social Research a link to information about my health and treatment held in primary care data.

Respondent signature _____	Respondent name _____	Date _____
Interviewer signature _____	Interviewer name _____	Date _____

Please keep the bottom (white) copy and return the top (purple) copy of this form to:  
Pauline Burge, Kings House, 101-135 Kings Road, Brentwood, Essex CM14 4LX,  
Telephone 0800 652 4574, Fax 01277 214 117



CONFIDENTIAL  
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P10456.00.  
31\_W7\_M5\_ELSA Consent withdrawal form (Primary Care)

Serial number										CKL	Partia	Interviewer ID No.					Point No.		
<input type="text"/>																			

**NatCen**  
Social Research that works for society

**ELSA**  
50+ Health & Life

## 50+ Health & Life Consultee Declaration Form

Respondent's Name: \_\_\_\_\_

The above named person has previously participated in an important research project called the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). ELSA explores the health, lifestyles and financial situation of people as they grow older. We are hoping to revisit everyone who participated previously to conduct an interview to see how their lives have changed or stayed the same.

In accordance with the Mental Capacity Act (2005) we need advice from someone who knows the respondent, this could be next of kin, other relative, a close friend or unpaid carer, to act as a personal consultee and advise on whether the respondent would wish to be involved in the seventh wave of ELSA. If no personal consultee is available we may consult a nominated consultee who knows the participant in a professional capacity.

I have been consulted about \_\_\_\_\_ participating in this research project.  
I have had the opportunity to ask questions about the study and understand what is involved.

Please initial box:

I understand that I can request that he/she is withdrawn from the study at any time without giving any reason.

In my opinion \_\_\_\_\_ would want to take part in ELSA at this time.

Print Consultee name: \_\_\_\_\_

Relationship of consultee to respondent \_\_\_\_\_

Signed by consultee \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Would you be willing to give answers in the ELSA interview on behalf of the above named person? All your answers will be treated in strict confidence in accordance with the Data Protection Act 1998.

Yes, I would be willing to participate in ELSA on behalf of the above named person

No, I will not participate in ELSA on behalf of the above named person



Information Classification: Level 3  
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P10456.02.  
33\_W7\_M5\_ELSA Consultee declaration form