

**Ministério da Saúde**  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Instituto René Rachou**  
**Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva**

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS ÀS QUEDAS EM IDOSOS:  
COORTE DE BASE POPULACIONAL DE BAMBUÍ**

Por  
Juleimar Soares Coelho de Amorim

**Belo Horizonte**

**2018**

**TESE DSC - IRR**

**J. S. C. AMORIM 2018**

**Juleimar Soares Coelho de Amorim**

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS ÀS QUEDAS EM IDOSOS:  
COORTE DE BASE POPULACIONAL DE BAMBUÍ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Orientação: Prof. Dr. Sérgio William Viana Peixoto

**Belo Horizonte**

**2018**

Catálogo-na-fonte  
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ  
Biblioteca do IRR  
CRB/6 1975

A524m Amorim, Juleimar Soares Coelho de  
2018

Marcadores inflamatórios associados às quedas em idosos: Coorte de Base Populacional de Bambuí / Juleimar Soares Coelho de Amorim. – Belo Horizonte, 2018.

XII, 122 f: il.; 210 x 297 mm.

Bibliografia: 107-120

Tese para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós - Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou. Área de concentração: Epidemiologia.

1. Inflamação/epidemiologia 2. Envelhecimento/  
metabolismo 3. Acidentes por Quedas /tendências 4. Idoso.  
I. Título. II. Peixoto, Sérgio William Viana (Orientação).

CDD – 22. ed. – 617.2

**Juleimar Soares Coelho de Amorim**

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS ÀS QUEDAS EM IDOSOS:  
COORTE DE BASE POPULACIONAL DE BAMBUÍ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Sérgio Viana Peixoto (IRR/Fiocruz) – Presidente

Profa. Dra. Leani Souza Máximo Pereira (UFMG) – Titular

Profa. Dra. Mônica Rodrigues Perracini (UNICID) – Titular

Profa. Dra. Mirela Castro Santos Camargos (UFMG) - Titular

Prof. Dr. Antônio Ignácio Loyola Filho (IRR/Fiocruz) – Titular

Profa. Dra. Luciana Souza Braga (UFMG) – Suplente

Tese defendida e aprovada em Belo Horizonte, 17/12/2018

## AGRADECIMENTOS

O caminho trilhado até aqui é tão grande, mas tão grande, que nem caberia descrevê-lo nesse pequeno volume de tese. Ele é permeado por muitos detalhes estimados. Desde ser criança, os sonhos já se configuravam verdadeiros ensaios dessa realidade agora posta. Sou imensamente grato pela liberdade nas escolhas e no ensinamento constante da desnecessidade na aprovação de outrem; sempre bastou seguir o coração, a índole e a persistência herdada. Alguém já disse que a gratidão é a lembrança do coração. No meu caso, faz todo sentido. Por isso, agradeço a Deus, que sempre me proporcionou muito mais do que sonhei; à minha Graça, de nome e de mãe, por ter sido sempre meu maior alicerce; e, à minha família, que intencionalmente subsidiou a conquista de todos os passos dados e os alcances auferidos.

Fechada a tríade primária da minha vida pessoal, a profissional finda com chave de ouro. Sem dúvidas de dizer sobre a felicidade com o que faço, profissionalmente me sinto realizado. Nesse momento, cabe agradecer ao Professor Sérgio Peixoto. Além de agradecer os conhecimentos, que superaram totalmente o esperado, também quero saudar a pessoa coerente que ele representa, com uma humildade inacreditável, cabível de admiração por tanta competência, objetividade e diligência. Desde o processo seletivo até esse último momento, todas as vírgulas, pontos, parágrafos e desenhos tem sua representação, sua dedicação, seus ensinamentos. Me deu a honra de trabalhar, apanhar e aprender muito.

Esta pesquisa só foi possível porque muito esforço e dedicação foram aplicados por parte de profissionais empenhados no desenvolvimento científico de nosso país. Assim, se faz necessário reverenciar os professores do Instituto René Rachou, pois sempre dispostos, colaborativos e críticos no ensinar, motivar e inspirar a pesquisa epidemiológica. Muito além de pesquisa, com vocês eu aprendi a refletir sobre o saber fazer e saber ser. Junto a eles também devo agradecer a cada idoso que aceitou participar da pesquisa, por ter dado subsídio para a construção de toda a compreensão da problemática envolvida nesta tese.

Nessa jornada acadêmica me senti pleno, porque no caminho Deus guiou as escolhas e as conquistas, mas também me deu colegas, conhecidos, amigos e familiares, de perto e de longe. Ao longo da minha jornada apareceram “anjos da guarda” que me ajudou e sem os quais alguns objetivos seriam muito difíceis de alcançar, ou seriam até inatingíveis. O que seria dessa minha jornada aqui se não fosse o dedo da Cláudia Di Lorenzo, lá da UFSJ, que abriu meus olhos para uma grande oportunidade? O que seria de mim se meus companheiros de trabalho na UEL, lá em Londrina, não tivessem despertado o gozo pela Saúde Coletiva?

Compreenderam que era aqui o meu lugar. Como poderia trilhar nesse trem da alegria se não pudesse contar com os apoiadores do Pentágono, pesquisadores de Aparas do Filé e pessoas de Evidências. Agradeço aos meus colegas de turma Saúde Coletiva no IRR pelas trocas de experiências e saberes, não só em sala de aula ou laboratórios, mas também em cenários de vida.

Finalmente, faço questão de agradecer de coração a todas as pessoas que torceram ou intercederam por mim, mesmo que de forma anônima ou discreta. Com toda essa turma aqui apresentada, posso dizer que no caminho não houve pedra; só luz para alumiar. E foi com a contribuição de todos que vim buscar meu presente no Instituto René Rachou.

**SUPORTE FINANCEIRO:**

Instituto René Rachou/FIOCRUZ

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, FAPEMIG

## RESUMO

Os marcadores inflamatórios como contribuintes de quedas em idosos ainda não foram detalhadamente explorados na literatura e esse conhecimento pode contribuir na compreensão do *inflammaging*, tratando-se de importante abordagem nas práticas de saúde pública. O objetivo deste trabalho foi explorar os marcadores inflamatórios associados às quedas gerais, recorrentes e graves, em idosos vivendo na comunidade. Estudo de delineamento transversal, utilizando dados da linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí, um estudo de base populacional conduzido entre moradores da cidade de Bambuí (MG), com 60 anos ou mais. As informações a respeito de quedas nos últimos 12 meses, gerais, recorrentes ( $\geq 2$ ) e graves (procura por serviços de saúde), foram consideradas variáveis dependentes. Os biomarcadores séricos foram as exposições investigadas e incluíram interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e IL-10), receptor solúvel do fator de necrose tumoral (TNF), quimiocinas (CXCL8, CXCL9, CXCL10 e CCL5) e Proteína C-Reativa Ultra-Sensível (PCRus). Para essas dosagens foi realizada coleta de cinco mL de sangue por punção venosa por meio do sistema de coleta a vácuo e analisados por citometria de fluxo em ensaios multiplex. Foram incluídas como potenciais variáveis de confusão as características sociodemográficas (idade, sexo e escolaridade), comportamentos em saúde (consumo de álcool, tabagismo, nível de atividade física), condições de saúde (multimorbidade e incapacidade funcional) e uso de medicamentos. Foi realizada estatística descritiva da amostra total e segundo os desfechos analisados, além de análise múltipla por meio de regressão logística, estimando-se os valores de *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança (95%). Todas as análises foram realizadas no *software* Stata 13.0, considerando-se o nível de significância de 5%. A prevalência de alguma queda nos últimos 12 meses foi de 27,1%, de queda recorrente foi igual a 10,7% e 9,0% de queda grave. Após todos os ajustes, permaneceram associados às quedas gerais os níveis elevados de PCRus (OR: 1,46; IC95%: 1,04-2,03), CCL5 (OR: 1,38; IC95%: 1,01-1,90) e CXCL9 (OR: 1,43; IC95%: 1,02-2,02), à queda recorrente níveis séricos superiores de IL-12 (OR: 1,92; IC95%: 1,09-3,37) e CXCL9 (OR: 1,67; IC95%: 1,05-2,66), e por fim, os maiores níveis de TNF (OR: 1,58; IC95%: 1,01-2,50), IL-12 (OR: 2,04; IC95%: 1,13-3,70), CXCL10 (OR: 1,75; IC95%: 1,04-2,92) e CCL5 (OR: 1,90; IC95%: 1,18-3,07) com o relato de queda grave. Esses resultados revelam novos marcadores associados, além dos já classicamente descritos na literatura, podendo contribuir para o adequado entendimento do perfil de biomarcadores séricos associados a quedas em idosos.

**Palavras-Chave:** Quedas; Idosos; Inflamação; Envelhecimento.

## ABSTRACT

Inflammatory markers as contributors to falls in the older adults have not yet been explored in detail in the literature and this knowledge may contribute to the understanding of inflammaging, being an important approach in public health practices. The objective of this study was to explore the inflammatory markers associated with general, recurrent and severe falls in older adults community-dwelling. Cross-sectional study using data from the Bambuí Elderly Cohort, a population-based study conducted among residents of the city of Bambuí (MG) aged 60 and over. Data on falls in the last 12 months, general, recurrent ( $\geq 2$ ) and severe (health care demand) were considered dependent variables. Serum biomarkers were the investigated exposures and included interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 and IL-10), soluble tumor necrosis factor receptor (TNF), chemokines (CXCL8, CXCL9, CXCL10 and CCL5) and Ultra Sensitive C-Reactive Protein (PCRus). For these dosages, five mL of blood was collected by venipuncture through the vacuum collection system and analyzed by flow cytometry in multiplex assays. Potential confounding variables included socio-demographic characteristics (age, sex and schooling), health behaviors (alcohol consumption, smoking, physical activity level), health conditions (multimorbidity and functional disability) and medication use. Descriptive statistics of the total sample and the outcomes analyzed were performed, as well as multiple analysis using logistic regression, estimating the odds ratio and respective confidence intervals (95%). All analyzes were performed in the Stata 13.0 software, considering the significance level of 5%. The prevalence of some fall in the last 12 months was 27.1%, recurrent fall was equal to 10.7% and 9.0% of severe fall. After all adjustments, elevated CRP levels (OR: 1.46; 95%CI: 1.04-2.03), CCL5 (OR: 1.38; 95%CI: 1.01-1.90) and CXCL9 (OR: 1.43; 95%CI: 1.02-2.02), to the recurrent decrease in serum levels of IL-12 (OR: 1.92; 95%CI: 1.09-3.37) and CXCL9 (OR: 1.67; 95%CI: 1.05-2.66), and finally, higher levels of TNF (OR: 1.58; 95%CI: 1.01-2.50), IL-12 (OR: 2.04; 95%CI: 1.13-3.70), CXCL10 (OR: 1.75; 95%CI: 1.04-2.92) and CCL5 (OR: 1.90; 95%CI: 1.18-3.07) with the report of severe fall. These results reveal new associated markers, in addition to those already classically described in the literature, and may contribute to the adequate understanding of the profile of serum biomarkers associated with falls in the older adults.

**Keywords:** Falls; Older Adults; Inflammation; Ageing.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Modelo de interação e fatores múltiplos das causas de queda.....22
- Figura 2 - Alterações relacionadas ao *inflammaging* e efeitos prejudiciais associados..... 31
- Figura 3 - Modelo conceitual de fatores associados à ocorrência de quedas em idosos.... 47

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 (Artigo 2) - Figura 1. Odds ratio (OR) e intervalos de confiança de 95% dos marcadores imunológicos associados à queda recorrente e à queda grave nos últimos 12 meses. Coorte de Idosos de Bambuí..... 104

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Síntese dos fatores de risco a partir de revisão sistemática com metanálise de estudos prospectivos com idosos vivendo na comunidade.....24

Quadro 2. Descrição das variáveis originais e reclassificadas, utilizadas nos modelos de ajustes progressivos para análises estatísticas, de acordo com os blocos.....50

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

Tabela 1 - Condições sociodemográficas, comportamentos em saúde, condições de saúde e uso de medicamentos, de acordo com o relato de quedas no último ano. Linha de base da Coorte de Bambuí.....	75
Tabela 2 - Distribuição dos marcadores inflamatórios em relação à ocorrência de quedas no último ano. Linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí.....	76
Tabela 3 - Associação entre o relato de quedas no último ano e marcadores inflamatórios. Linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí.....	77
Tabela 4 - Associação entre o relato de quedas no último ano e número de marcadores com valores aumentados (acima do terceiro intervalo interquartil). Linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí.....	78

### Artigo 2

Tabela 1: Características sociodemográficas, comportamentos em saúde, condições de saúde e uso de medicamentos na população estudada e segundo a ocorrência de queda recorrente e grave nos últimos 12 meses (Coorte de Idosos de Bambuí).....	100
Tabela 2. Distribuição dos marcadores inflamatórios e segundo a ocorrência de queda recorrente e grave nos últimos 12 meses (Coorte de Idosos de Bambuí).....	101
Tabela 3. Associações entre queda recorrente nos últimos 12 meses e marcadores inflamatórios. Coorte de Idosos de Bambuí.....	102
Tabela 4. Associações entre queda grave nos últimos 12 meses e marcadores inflamatórios. Coorte de Idosos de Bambuí.....	103

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AINEs – Antiinflamatórios Não Esteroides
- ABVD – Atividade Básica de Vida Diária
- AIVD – Atividade Instrumental de Vida Diária
- AVD – Atividade de Vida Diária
- AVE – Acidente Vascular Encefálico
- CCL5/rantes – Ligante 5 de Quimiocina/regulado por ativação, células T normais expressas e segregadas
- CXCL10 – quimiocina 10 ou proteína interferon-gama induzida (IP-10)
- CTSIB - Teste Clínico de Integração Sensorial e Equilíbrio
- DA – Demência de Alzheimer
- DAC - Doença Arterial Coronariana.
- DM - Diabetes Mellitus
- DP – Desvio Padrão
- DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- EEB – Escala de Equilíbrio de Berg
- HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica
- IC95% - intervalo de confiança de 95%
- IL – Interleucina
- ILPI – Instituição de Longa Permanência para Idosos
- IMC – Índice de Massa Corpórea
- IP-10 – Interferon Gama-Induzido por Proteína
- IIQ – Intervalo Interquartilico
- MCP1 - Proteína Quimioatrativa de Monócitos 1
- MEEM – Mini Exame do Estado Mental
- MHC - Complexo de Histocompatibilidade Humana
- MIG – Monócito Induzido por Interferon Gama
- OR – *odds ratio*
- PCR - Proteína C-Reativa
- PPA – *Physiological Profile Assessment*
- ROSPA - Sociedade Real para a Prevenção de Acidentes
- ROS - Espécie Reativa de Oxigênio
- TNF – Fator de Necrose Tumoral

TUG – *Timed Up and Go*

WHO – Organização Mundial de Saúde (OMS)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
	2.1 <i>Objetivo geral.....</i>	15
	2.2 <i>Objetivos específicos... ..</i>	15
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
	3.1 <i>Epidemiologia do envelhecimento.....</i>	16
	3.2 <i>Quedas: teoria, conceituação, epidemiologia e consequências.....</i>	17
	3.3 <i>Marcadores inflamatórios e agravos do envelhecimento.....</i>	28
	3.4 <i>Associação entre marcadores inflamatórios e quedas.....</i>	42
<b>4</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>48</b>
	4.1 <i>Delineamento do Estudo e População.....</i>	48
	4.2 <i>Variáveis e Procedimentos de Coleta.....</i>	48
	4.2.1 <i>Variável dependente do estudo.....</i>	48
	4.2.2 <i>Variáveis explicativas (perfil de biomarcadores séricos) .....</i>	49
	4.2.3 <i>Seleção das variáveis de ajuste.....</i>	49
	4.3 <i>Procedimentos de coleta.....</i>	54
	4.4 <i>Análise estatística.....</i>	55
<b>5</b>	<b>APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS.....</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>105</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>106</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>107</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>121</b>
	Apêndice A – Carta de aprovação do artigo: Marcadores inflamatórios e ocorrência de quedas em idosos: Coorte de idosos de Bambuí.....	121
	Apêndice B – Carta de submissão do manuscrito: Marcadores inflamatórios associados à recorrência e gravidade de quedas: Coorte de idosos de Bambuí.....	121

## 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Diferentes aspectos do envelhecimento populacional têm sido frequentemente discutidos no âmbito das políticas sociais, econômicas e de saúde, uma vez que o prolongamento da vida é uma aspiração de qualquer sociedade, se apresentando como importante desafio para a saúde pública, principalmente a respeito da carga de adoecimento (Minayo, 2012). O desenvolvimento de pesquisas que abordem a saúde do idoso se faz muito mais frequente e necessário, principalmente aquelas sobre as alterações que acompanham a senescência que predispõem à senilidade e às incapacidades físicas, cognitivas e emocionais. Essa linha tênue que separa o envelhecimento saudável do patológico é responsável pelo desencadeamento de eventos complexos, tais como a inflamação crônica e as quedas.

As quedas representam um importante problema entre idosos, com relevante impacto no que tange à sua elevada prevalência no mundo e no Brasil, por sua natureza multifatorial, consequências e dificuldades na identificação de medidas preventivas e reabilitadoras (Perracini et al, 2002; Reyes-Ortiz et al, 2005; Siqueira et al, 2007; WHO, 2007; Ribeiro et al, 2008; Shumway-Cook et al, 2009; Cina-Tschumi et al, 2009; Heinrich et al, 2010; Bergland, 2012; Gasárotto et al, 2014). Estudos populacionais estimam que cerca de 30% a 60% dos idosos caem ao menos uma vez ao ano, entre 5% e 20% caem recorrentemente e 10% das quedas resultam em algum tipo de lesão, das quais entre 5% e 10% são graves, incluindo fraturas de quadril ou fêmur (Anderson et al, 2003; Pluijm et al, 2006; Lloyd et al, 2009; Morrison et al, 2013; Okubo et al, 2015).

Esse evento é um marcador de risco para mortalidade, forte preditor de incapacidade funcional e a principal causa de lesões não intencionais, resultando em restrição de atividades por piora da autoeficácia, medo de queda, piora da qualidade de vida, isolamento social e institucionalização (Perracini et al, 2002; Ribeiro et al, 2008; Shumway-Cook et al, 2009; Deandrea et al, 2010; Davis et al, 2010; Dias et al, 2011; Deandrea et al, 2013). As características associadas às quedas são diversas, podendo destacar a idade (mais longevos), o ambiente onde vivem (urbano), sexo (mulheres), condição clínica (comorbidades, polifarmácia, visão comprometida), condição funcional (limitação em atividade de vida diária, mobilidade e equilíbrio), doenças específicas (diabetes, síndrome da fragilidade, demências), estilos de vida (baixo nível de atividade física, etilismo), comportamentos de risco em atividades domésticas e a própria condição biológica (sarcopenia) (Hauer et al, 2006; Han et al, 2014). Por fim, as medidas preventivas incluem a redução dos riscos iminentes (controle

na saúde do idoso), orientações comportamentais, mudança no estilo de vida e ações de reabilitação (Hauer et al, 2006; Gates et al, 2008; Davis et al, 2010; Choi e Hector, 2012).

As alterações biológicas que acompanham o envelhecimento também dizem respeito ao perfil inflamatório humano, tais como as alterações latentes e crônicas nos níveis de mediadores, fenômeno conhecido como *inflammaging* (Franceschi et al, 2000). O grau elevado de inflamação por longo prazo associado à longevidade é alvo de pesquisas científicas para compreensão de desfechos em saúde da população, tais como déficit cognitivo, sarcopenia, fragilidade, depressão, doenças cardiovasculares, câncer e até mesmo a mortalidade precoce (Pallis et al, 2014; Baylis et al, 2013; Harris et al, 1999; Kaptoge et al, 2010; Di Napoli et al, 2011; Rocha et al, 2014; Cesari et al, 2003; Mekli et al, 2016). Alterações nos níveis da tríade IL-6, PCR e TNF são comumente descritos na literatura como parte da senescência mas também da senilidade, estão associados aos mais variados desfechos negativos em saúde e podem sofrer alterações conforme a idade, a condição socioeconômica, condição de saúde e o estilo de vida (Naughton et al, 2006; Maia et al, 2006; Geib, 2012; Pallis et al, 2014). Entretanto, devido ao custo elevado na obtenção, análise e interpretação, às limitações metodológicas em delineamentos de estudos populacionais e a complexidade da inflamação com o envelhecimento, frequentemente os dados relativos aos perfis inflamatórios em idosos limitam-se principalmente a este pequeno subconjunto de citocinas (Cesari et al, 2004; Singh e Newman, 2011). Contudo, ainda assim podem ser úteis na compreensão da ocorrência de eventos complexos em saúde, tais como as quedas entre idosos.

Os marcadores inflamatórios podem se apresentar como determinantes biológicos para as quedas, pois frequentemente determinam eventos que as precedem, tais como os declínios de funcionalidade, o desenvolvimento de fragilidade, sarcopenia e transtornos cognitivos (Esch e Stefano, 2002; Baylis et al, 2013; Stepanova et al, 2015; Mekli et al, 2016; Lima-Costa et al, 2017). Na literatura, ainda permanece incerta a associação entre inflamação e quedas, mas a sua elucidação contribuirá no conhecimento epidemiológico da determinação desse evento, na construção de modelos multidimensionais explicativos e na proposição de medidas de intervenção clínica, coletiva e política. Assim, são necessários investimentos financeiros, científicos e esforços coletivos para explorar esses e outros marcadores imunológicos e investigá-los quanto à associação com quedas em populações de idosos da comunidade. Apesar da complexidade da temática, os estudos atuais sugerem medidas protetivas com efeitos potenciais de regular o *inflammaging* tais como os exercícios físicos supervisionados, a prática regular de atividades físicas, suplementação de vitamina D,

alimentação adequada e medicamentos antiinflamatórios não esteroidais que, possivelmente, reduzem a carga alostática que determinam as quedas (Schacht et al, 2005; Petersen et al, 2005; Bischoff-Ferrari et al, 2009; Ogawa et al, 2010; Saboori et al, 2015; Pereira et al, 2013). A implementação dessas práticas, consideradas de baixo custo, podem ser incentivadas por políticas de saúde específicas para a população de idosos.

## **2 OBJETIVOS**

### ***2.1 Objetivo geral***

- Explorar os marcadores inflamatórios associados a quedas em idosos vivendo na comunidade na Coorte de Idosos de Bambuí.

### ***2.2 Objetivos específicos***

- Descrever a ocorrência e gravidade das quedas na linha de base da coorte de Bambuí.
- Investigar a associação entre marcadores inflamatórios e quedas na linha de base.
- Investigar a associação entre marcadores inflamatórios e queda recorrente e grave nos idosos participantes do estudo.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### *3.1 Epidemiologia do envelhecimento*

Atualmente, chegar à velhice é uma realidade mesmo nos países mais pobres. São notórios os progressos da medicina, das políticas sociais e demográficas no incremento proporcional de pessoas que vivem até 65 ou 70 anos de idade no Brasil (Veras, 2009; Minayo, 2012). Entretanto, permanece inalterada a época que surgem as doenças crônicas e incapacidades, de modo que os anos de vida ganhos só fazem aumentar a proporção de incapacitados, elevando, por consequência, o custo para o sistema de saúde (Kalache, 2008; Veras, 2009; Geib, 2012). Segundo Camargos e Gonzaga (2015), com o aumento da longevidade brasileira os anos vividos com doença crônica aumentam mas esses anos são reduzidos com incapacidade, entretanto, o que se observa é um aumento absoluto no número de idosos incapacitados.

O número de idosos no Brasil passou de 3 milhões, em 1960, para 7 milhões, em 1975, e 20 milhões em 2008 – um aumento de quase 700% em menos de 50 anos. Atualmente, 14,3% da população brasileira pertence a esse grupo populacional (IBGE, 2016) e, por consequência, doenças frequentemente associadas ao envelhecimento passaram a ganhar maior expressão no conjunto da sociedade (Lima-Costa et al, 2011a). A velocidade do processo de transição demográfica e epidemiológica vivido pelo país nas últimas décadas traz uma série de questões cruciais para gestores e pesquisadores dos sistemas de saúde (Minayo, 2012), especialmente em um país que não esteve preparado para essa nova realidade, com repercussões para a sociedade como um todo, num contexto de acentuada desigualdade social, pobreza e ineficiência dos serviços (Lima-Costa et al, 2006). O país vive, portanto, uma situação de transição. Do ponto de vista demográfico, existe uma superposição de uma população jovem, de dimensão relevante; e, uma população envelhecida igualmente expressiva (Lima-Costa et al, 2011a). Assim se configura um “país jovem de cabelos brancos” (Veras, 2009).

Em relação à morbimortalidade, observa-se uma carga tripla de doenças. O perfil da mortalidade aproxima-se do apresentado em países desenvolvidos, com predomínio das doenças cardiovasculares e das neoplasias, de um lado, e por outro, a persistência das doenças infecciosas e parasitárias. Acrescenta-se a esse quadro, a crescente contribuição das causas externas, consideradas um problema de saúde global e uma ameaça ao desenvolvimento humano. Em todos os casos, o perfil de morbimortalidade brasileiro se reflete em morte

prematura, incapacidade em idade produtiva, sobrecarga da demanda de trabalho pelos serviços de saúde e aumento dos custos assistenciais (Campolina et al, 2013; Giacomini e Firmo, 2015). A adoção do Envelhecimento Ativo como uma política de saúde, constitui um processo de otimização das oportunidades de saúde, participação e segurança, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida à medida que as pessoas ficam mais velhas, e permitir que elas percebam seu potencial para o bem-estar físico, social e mental ao longo de toda a vida (WHO, 2005).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, os aspectos envolvidos no processo de envelhecimento são: i) Biologia humana: constituição orgânica do indivíduo (teorias de determinação genética, processo natural de senescência, mecanismo de defesa, suscetibilidades, resistência); ii) Ambiente: dimensão física (organização urbana, clima, acesso à serviços essenciais), exposição social (nível sócio econômico, raça/etnia, renda, escolaridade, ocupação); iii) Estilo de vida: decisões a respeito da saúde como lazer, hábitos alimentares, cultura, prática regular de atividade física; e, iv) Organização da atenção à saúde: disponibilidade, quantidade e a qualidade dos recursos destinados aos cuidados com a saúde como avanços tecnológicos em ferramentas diagnósticas, curativas e de sobrevivência na medicina (WHO, 2005).

Evidências científicas têm considerado que o conceito de saúde do idoso também está orientado pelo paradigma do conceito de capacidade funcional (Rebouças et al, 2008), o que implica em conhecer o agravamento da saúde, as características do indivíduo e do ambiente para compreender eventos adversos (Uchôa et al, 2011), tais como as quedas. Nesse caso, medidas preventivas clínicas, ambientais e políticas tem potencial contribuição em refrear esse importante problema de saúde pública e coletiva (Veras, 2012).

### ***3.2 Quedas: conceituação, epidemiologia e consequências***

As quedas não são um resultado inevitável do envelhecimento, mas representam uma séria preocupação para muitos longevos e para o sistema de saúde. As pessoas mais velhas têm um maior risco de lesão acidental que resulta em hospitalização ou morte, em comparação aos demais grupos etários (Fabrício et al, 2004; Ensrud et al, 2007; Bran e Sundararajan, 2010; Tanaka et al, 2012; Vries et al, 2013; Vieira et al, 2018). A Sociedade Real para a Prevenção de Acidentes (ROSPA) estima que uma em cada três pessoas com 65 anos ou mais experimente uma queda pelo menos uma vez por ano, aumentando para um em cada dois idosos entre 80 anos de idade e mais. Embora a maior parte das quedas não resulte

em lesões graves, aproximadamente 5% das pessoas vivendo em residências comunitárias que caem num determinado ano sofrem uma fratura ou necessitam de hospitalização (Rubenstein et al, 2001; Morrison et al, 2013).

As quedas são também tema de ampla investigação científica, seja por sua natureza multifatorial, por suas repercussões na saúde da população, nos gastos com tratamento de saúde, na identificação de medidas preventivas e reabilitadoras ou até mesmo na evidência de paradigmas da saúde do idoso. Para compreender o panorama no qual se encontram as quedas dos idosos se faz necessário elucidar o conceito de cair, a distribuição do evento na população, etiologia e as consequências, pois, conforme for o caso, há fonte de diversidade entre a prevalência e magnitude das características associadas.

As quedas são frequentemente descritas na literatura como um acidente. Entretanto, essa ideia não é consensual, dado que as estimativas podem ser divergentes a partir da compreensão de suas características conceituais. Caso a definição de queda seja fundamentada como um evento acidental passa a compor, juntamente com os acidentes de transporte e as violências interpessoais e autoinfligidas, um grupo de causas de mortalidade e morbidade, nomeado na Classificação Internacional de Doenças (CID), décima revisão, de “causas externas”. Ademais, não há definição padronizada na literatura em função de alguns estudiosos ainda discutirem, por exemplo, se a queda abrange também alguns tipos de tropeços e escorregões ou até mesmo recuperação parcial do equilíbrio (WHO, 2007; Damián et al, 2013).

O grupo de trabalho internacional da Fundação Kellogg, em estudo sobre a Prevenção de Quedas em Idosos, definiu, em 1987, como um evento sem intenção de vir ao chão ou algum nível inferior e que não seja consequência de um ataque isquêmico vascular (cardíaco ou cerebral), perda de consciência ou um ataque epiléptico (Gibson et al, 1987). Essa definição é apropriada para estudos que visam identificar fatores que limitam o funcionamento sensorio-motor e controle de equilíbrio corporal. Nesse caso, para uma queda acontecer é necessário que haja uma perturbação do equilíbrio e uma falência do sistema de controle postural em compensar as forças externas. Por outro lado, definições mais amplas que incluem tonturas e perda de consciência, são apropriadas para abordar as causas cardiovasculares e neurológicas de quedas, tais como síncope, hipotensão postural e ataques isquêmicos transitórios (Gibson et al, 1987; Lord et al, 2001). Portanto, as quedas não seriam consideradas como eventos aleatórios (acidentais).

Mais recentemente, colaboradores da rede *Prevention of Falls Network Europe* (ProFaNE) adotaram uma definição consensual que inclui quedas por todas as causas, como um evento inesperado, em que o indivíduo vem a repousar sobre o chão ou nível inferior. Esta é uma definição mais apropriada para estudos multicêntricos e/ou de base populacional ou para situações nas quais os detalhes das quedas não são registrados (registros de dados de vigilância de rotina/acidentes), ou quando uma alta proporção de indivíduos não pode fornecer informações confiáveis sobre suas quedas (por exemplo, idosos com delírio ou comprometimento cognitivo) (Gibson et al, 1987; Lord et al, 2001).

De igual modo, o posicionamento da Organização Mundial de Saúde se assemelha ao ProFaNE e considera a queda como vir a inadvertidamente ficar no solo ou em outro nível inferior, excluindo mudanças de posição intencionais para se apoiar em móveis, paredes ou outros objetos (WHO, 2010). Caberia, no entanto, compreendê-la também enquanto desfecho de declínios no funcionamento do corpo, além de considerar o comportamento individual e fatores contextuais (Ganz et al, 2007).

A partir dessas definições, as quedas podem ser classificadas de acordo com a ocorrência – única (somente um evento) ou recorrente (duas ou mais em um período); e gravidade – repercussões após o evento que dizem respeito a procura por serviços médico-hospitalares, fraturas, lesões musculoesqueléticas, hospitalização, declínio funcional ou morte (Gibson et al, 1987; Lord et al, 2001; Rubeinstein, 2006; WHO, 2010; Morrison et al, 2013).

A informação sobre quedas pode ocorrer por diferentes estratégias. Em estudos retrospectivos, geralmente são usados o autorrelato nos últimos 12 meses, ou seja, o idoso deve recordar todos os eventos ocorridos no ano anterior à entrevista. Essa estratégia é de acurácia limitada e pode determinar um erro pela memória. Em desenhos prospectivos, a contagem pode ser feita também de forma referida, porém com períodos menores, mensalmente, quinzenalmente ou semanalmente, utilizando, por exemplo, um calendário recordatório em entrevista face-a-face ou por telefone. A adoção dessa estratégia permite conhecer detalhes sobre as lesões pós-evento, assim como as circunstâncias da ocorrência, entretanto, os custos são mais elevados (Lord et al, 2001).

As outras estratégias para verificar as informações sobre quedas são instrumentos objetivos, testes clínico-funcionais e os questionários. Considerado como padrão-ouro para detecção de quedas em idosos, o *Physiological Profile Assessment* (PPA) foi validado para investigar possíveis causas de instabilidade postural e quedas, a partir de um modelo conceitual que considera a fisiologia do envelhecimento e não as doenças e que os processos

patológicos se manifestarão em limitações nos desempenhos sensório-motor tais como visão, propriocepção, força muscular, tempo de reação e balanço postural (Lord et al, 2003). Recentemente, estudo de confiabilidade intra e inter-avaliador do PPA em uma população idosa brasileira indicou um instrumento confiável para avaliar o risco de queda (Sampaio et al, 2014). Por serem de fácil aplicação e baixo custo, outros instrumentos amplamente utilizados em estudos epidemiológicos e clínicos são: a Escala de Equilíbrio de Berg (EEB), Teste Clínico de Integração Sensorial e Equilíbrio (CTSIB), Teste do Alcance Funcional, Escala de Equilíbrio de Tinetti e Teste *Timed Up and Go* (TUG) (Perell et al, 2001).

A análise epidemiológica das quedas permite distinguir idosos que caíram uma vez daqueles com quedas recorrentes, contudo, os dados são sempre subestimados e o conhecimento sobre as circunstâncias é frequentemente incompleto (Hauer et al, 2006). Transtornos emocionais consequentes, como angústia e ansiedade, podem dificultar a lembrança dos idosos a respeito dos detalhes da ocasião, assim como a negação e a culpabilização a fatores externos (ambientais), sendo responsáveis pela subnotificação. De igual modo, a compreensão de queda enquanto um acidente inevitável e um evento esperado (“normal da idade”) minimizam a magnitude de suas causas (Gibson et al, 1987; Lord et al, 2001).

Segundo resultados do Viva Inquérito de 2014 (Ribeiro et al, 2016), pesquisa brasileira nos serviços de urgências e emergências de 24 capitais e Distrito Federal, a prevalência de quedas em idosos foi de 14,8%. Quando comparado com outros estudos, a ocorrência encontrada foi inferior à distribuição das quedas entre idosos que vivem na comunidade (28% a 42%) e em instituições (33 a 38%) e superior quando comparado com demais estudos populacionais em relação à frequência à gravidade (16%) (Deandrea et al, 2013). Quando considerado o grande grupo de causas externas, as quedas fazem parte das causas que são responsáveis por mais de cinco milhões de óbitos por ano em todo o mundo, o que corresponde a 9% de todas as mortes (Campos et al, 2015).

Ao explorar as quedas entre idosos vivendo na comunidade e considerando-a como evento acidental, a prevalência ainda assim é elevada (Pinheiro et al, 2010; Bergland, 2012). O menor impacto do evento na saúde física e emocional levam os idosos a desconsiderarem (esquecerem) a sua ocorrência (Garcia et al, 2015; Garcia et al, 2016). Nesses casos, as medidas de associação em estudos epidemiológicos têm demonstrado que os processos causais envolvidos na ocorrência de quedas não são eventos aleatórios, e que considerá-la

como acidente estaria limitando o conhecimento quanto à sua distribuição populacional e às medidas de intervenção.

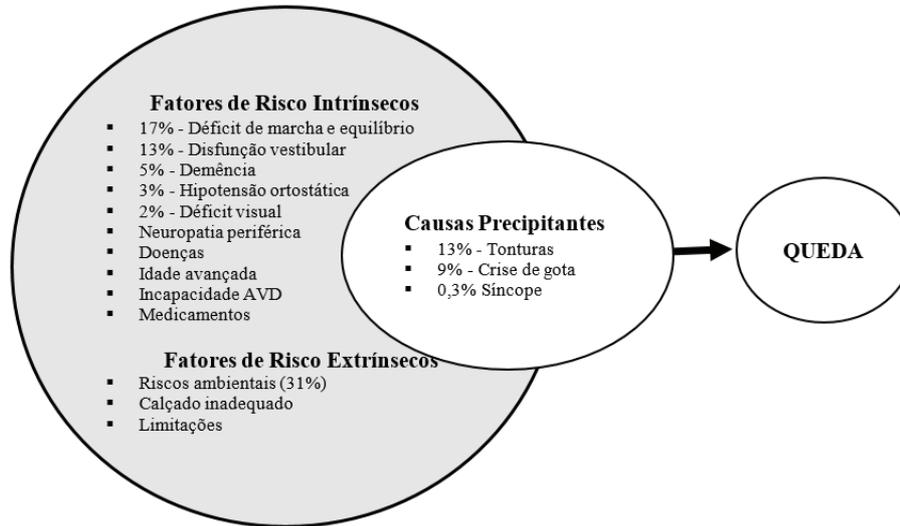
Estudos populacionais estimam que entre 5% e 21% dos idosos caem recorrentemente (Pluijm et al, 2006; Okubo et al, 2015), sendo esta distribuição diferenciada entre homens e mulheres, de 15,5% e 25,6%, respectivamente (Perracini et al, 2002; Pinheiro et al, 2010). Outros estudos de base populacional apontaram que 6,9% dos idosos em Taiwan e 28,0% em Sidney (Austrália) caíram duas ou mais vezes (Lloyd et al, 2009; Ku et al, 2013). Cerca de 10% das quedas resultam em alguma lesão, das quais entre 5,5% e 10% são graves, incluindo fraturas de quadril ou fêmur (Anderson et al, 2003; Pluijm et al, 2006; Lloyd et al, 2009; Morrison et al, 2013). Na Austrália, as quedas graves foram de 22,7% e de 51,9%, em Taiwan (Milat et al, 2011; Ku et al, 2013). No Brasil, estudos anteriores apontaram recorrência de queda entre 12,4%, em São Paulo, e 22,5%, em diversos municípios (Perracini et al, 2002; Pinheiro et al, 2010). Essas diferenças nas prevalências podem ser atribuídas aos diferentes contextos em que essas populações vivem, mas certamente na disparidade da distribuição de fatores de risco entre as populações, pelos quais incluem a idade, etnia, doenças de base, antecedentes de fratura e queda prévia (Perracini et al, 2002; Pinheiro et al, 2010; Pijers et al, 2012; Ku et al, 2013; Orces, 2013; Finch et al, 2015).

No Brasil, a análise dos atendimentos por quedas em serviços de urgência e emergência em todos os estratos etários demonstrou redução proporcional: em 2006 representavam 40,2% de todos os casos de acidentes; em 2007 esse percentual foi 36,0% e em 2011 reduziu para 30,9%. Entretanto, em 2014 voltou a registrar um aumento, atingindo 33,5% dos atendimentos por acidentes. Destas quedas, 26,1% foram somente entre idosos, dos quais destacam aquela da própria altura (67,3%) e ocorridas na residência (74,1%). A evolução do atendimento mais frequente em todos os grupos de idade foi a alta, contudo, 19,7% necessitou de internação hospitalar prolongada (Ribeiro et al, 2016).

Estudo brasileiro de base populacional e seguimento longitudinal, conduzido entre idosos residentes no município de São Paulo aponta que a prevalência de uma queda foi de 30,9% no ano anterior à entrevista e 10,8% vivenciaram duas ou mais quedas. A partir dos seguimentos, em dois anos consecutivos, observou-se incidência de 32,7% nos eventos únicos e 13,9% para os recorrentes (Perracini et al, 2002).

Os determinantes das quedas são inúmeros e podem apresentar variações na magnitude das associações (Hauer et al, 2006). Uma revisão dos fatores de risco para quedas em pessoas idosas vivendo na comunidade sumariza a partir de dados de 12 grandes estudos

epidemiológicos as causas mais frequentes, distribuídas em fatores intrínsecos, extrínsecos e precipitantes imediatos (Rubeinstein, 2006). A Figura 1 apresenta o modelo de classificação, interação dos fatores causais de queda e as médias das proporções encontradas nos estudos da revisão.



**Figura 1:** Modelo de interação e fatores múltiplos das causas de queda. Adaptado Rubeinstein, 2006.

Segundo o modelo teórico apresentado por Rubeinstein (2006), apresentados na Figura 1, as causas intrínsecas revelam os fatores biológicos e funcionais, pois estão relacionados às características individuais dos idosos. As causas extrínsecas referem-se aos fatores comportamentais e ambientais as quais os idosos se submetem. Já as causas precipitantes são aquelas que colocam em risco iminente um idoso a cair. Compreende-se que a etiologia das quedas em idosos foi fundado a partir de um conceito amplo e a classificação (intrínsecas, extrínsecas e precipitantes) basicamente de condições orgânicas do indivíduo (fatores intrínsecos e precipitantes). Embora as causas estiveram mais frequentemente associadas aos riscos intrínsecos, em função do elevado número de condições que representam a maioria dos fatores de risco, as causas ambientais também se mostraram relevantes (31%). Os estudos sugerem, portanto, que os procedimentos clínicos sejam repensados em casos de idosos com diagnósticos de um ou mais eventos.

Assim, buscando explorar melhor os fatores intrínsecos e precipitantes, em revisão sistemática com metanálise de estudos populacionais, Deandrea e colaboradores (2010) classificaram os fatores associados em características sociodemográficas, clínicas e psicológica, medicamentos, mobilidade e sistema sensorial. A partir de 74 estudos

prospectivos com idosos vivendo na comunidade, foram elencados ao menos 31 fatores associados a quedas.

O Quadro 1 apresenta uma síntese dos resultados dos estudos de Deandrea e colaboradores (2010, 2013), a respeito dos principais fatores associados à ocorrência de quedas. Contudo, novas revisões foram complementadas e foram incorporados outros determinantes à revisão sistemática, pois se tratavam de fatores com baixa consistência nas associações estatísticas, como por exemplo: a fraqueza muscular de membros inferiores, responsável por 76% das chances de ocorrência de quedas e três vezes para quedas recorrentes (Moreland et al, 2004); a disfunção cognitiva, pela qual aumenta em duas vezes as chances (Muir et al, 2012); os sintomas depressivos, que aumentam em 50% as chances de cair (Kvelde et al, 2013); os distúrbios de equilíbrio corpóreo, que incrementam em 98% as chances (Muir et al, 2010); e, a dor musculoesquelética, que acrescenta 50% nas chances de uma ou mais quedas (Stubbs et al, 2014; Stubbs et al, 2014a). A dor pode alterar padrões de ativação muscular e o centro de gravidade em relação à base de suporte, devido à postura antálgica, e assim ser responsável pelas quedas (Stubbs et al, 2014, 2014a).

O uso de medicamentos também é descrito na literatura com importante associação, seja por seus efeitos colaterais, pela interação medicamentosa ou pelos motivos que levaram ao seu uso. Em estudo de revisão (Rezende et al, 2012) e em estudo longitudinal com idosos da comunidade (Thoreli et al, 2014), foram identificadas as classes de antidepressivos, sedativos, ansiolíticos, opioides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), benzodiazepínicos, vasodilatadores, dopaminérgicos e diuréticos como associados com quedas entre idosos. Os estudos nem sempre reportam associação entre o uso dos medicamentos e quedas, mas ressaltam a importância dos efeitos adversos, assim como das condições que geram a utilização, pelos quais podem explicar o risco de quedas acidentais (Hegeman et al, 2009). Além destes, os autores citam também que o número de medicamentos (polifarmácia) utilizado concomitantemente tem importância na magnitude da associação com aumento do risco na gravidade (Hegeman et al, 2009).

**Quadro 1:** Síntese dos fatores associados a partir de revisão sistemática com metanálise de estudos prospectivos em idosos vivendo na comunidade.

<b>Condição Sociodemográfica e Estilo de Vida</b>	<b>Condição clínica e psicológica</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>Capacidade funcional, mobilidade e Sistema Sensorial</b>	<b>Interação e número de fatores de risco</b>
Idade	Cognição	Antiipertensivo	Marcha	Somente um
Sexo	Depressão	Antiepiléptico	Força muscular	Quatro ou mais
Situação conjugal	AVE	Sedativo Hipnótico	Audição	
Escolaridade	Incontinência Urinária	AINE	Visão	
Atividade física	Doença reumática	Dopaminérgico	Equilíbrio	
	Hipotensão	Ansiolítico	Dispositivo de mobilidade	
	Diabetes	Antidepressivo	Incapacidade AIVD	
	Parkinson			
	Vertigem			
	Comorbidades			
	Percepção de saúde			
	Dor			
	Medo de quedas			
	IMC			
	História de queda			

IMC: índice de massa corpórea; AVE: acidente vascular encefálico; AIVD: atividade instrumentais de vida diária; AINEs: anti-inflamatórios não esteroides.

Adaptado de Deandrea e colaboradores (2010, 2013).

A partir do Quadro 1, compreende-se que tão importante como a identificação de determinantes se faz necessário verificar provável interação e sinergismo entre múltiplos fatores de risco. Diferentes estudos mostram que o risco de queda aumenta dramaticamente à medida que o número de fatores aumenta. Lam e colaboradores (2016) pesquisaram residentes na comunidade e relataram acréscimo de 27%, entre aqueles com nenhum ou um fator de risco, para 78% para aqueles com quatro ou mais fatores de risco. Em outro estudo, Bergland (2012) informou que o percentual de idosos que vivenciaram quedas recorrentes aumentou de 10% para 69% conforme o número de fatores de risco de um para quatro ou mais.

O que se observa é que as quedas recorrentes não têm apenas fatores de risco diferentes das quedas únicas, mas também têm resultados menos favoráveis. Já em estudo populacional realizado na Tailândia observou-se que as hospitalizações decorrentes das quedas na comunidade são menos incidentes, evidenciado entre 3% e 5%, porém mais graves (injúrias e fraturas) (Lam et al, 2016). O que se observa nesses casos é que há distintas maneiras de classificar os eventos, assim como a distribuição na população, merecendo atenção especial para as consequências.

A vulnerabilidade biológica dos idosos aliada aos fatores extrínsecos e comportamentais faz com que as quedas tenham resultados significativos como: redução da mobilidade e funcionalidade, susceptibilidade a doenças, hematomas, contusões, fraturas, institucionalização, medo de nova queda e repercussão na vida dos familiares. Além disso, há evidências de forte associação entre mortalidade por quedas e lesões decorrentes das quedas, pois estas perduram por um longo tempo, mesmo após o tratamento (Bran e Sundararajan, 2010; Morrison et al, 2013).

A importância do impacto desse evento para a saúde pública resume-se a sua relação com altos níveis de morbidade e mortalidade, redução de funções, hospitalização, institucionalização e alto custo em saúde e serviços sociais (Fabrício et al, 2004; Farag et al, 2015). Segundo a percepção dos idosos e seus familiares, a dificuldade ou dependência para sentar e levantar, caminhar na superfície plana, tomar banho e caminhar fora de casa são algumas das consequências mais impactantes (Fabrício et al, 2006). Quando o evento promove intensa dependência do idoso a ponto de restringi-lo ao leito, subsequentes quadros podem surgir, como a síndrome do imobilismo, pneumonia e agravos cardiovasculares (Rossini et al, 2010).

Após uma queda o idoso pode aumentar em até cinco vezes as chances em fraturar o membro inferior, implicando em maior incapacidade, desenvolvimento de comorbidades, de duração entre seis e 18 meses (Gonzalez et al, 2016). Assim, a queda, como causa de admissão em hospitais, é um dos motivos que mantêm por mais tempo o indivíduo internado, fato este que gera mais gastos para o sistema de saúde. Entre países norte-americanos e europeus, por exemplo, verificou-se que o tempo de permanência no hospital costuma variar de quatro a 15 dias. Isso se prolonga ainda mais em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos cujas políticas de saúde sofrem com falta de suporte financeiro e estratégias eficazes para tornar disponível um tratamento adequado e imediato (Fabrício et al, 2004).

Nas hospitalizações em decorrência de quedas, o risco de óbito anual é de 14% e 3,8 para cada 1000 pacientes-dia (Tanaka et al, 2012). Em nível mundial, estima-se que as quedas sejam responsáveis por 12% de todos os óbitos na população idosa, representem a sexta causa de óbito em pessoas com mais de 65 anos e estima-se que cerca de 70% das mortes acidentais em pessoas com 75 anos ou mais, estejam de alguma maneira associadas às quedas (McIntyre et al, 2013). No Brasil, em 2014, ocorreram 13.327 óbitos por quedas, o que corresponde a 8,5% das mortes por causas externas, e 1.118.048 hospitalizações, representando 34,9% por causas externas (Ribeiro et al, 2016).

Diante das destacadas repercussões das quedas para a saúde da população idosa, esse evento também é reconhecido como um indicador do declínio funcional, sendo considerado um evento “sentinela” para perda de independência além de caracterizar-se como um marcador de fragilidade (Ensrud et al, 2007; Vries et al, 2013). Enquanto evento sentinela essas informações fazem parte de um amplo campo de pesquisas e preocupações de enorme relevância para a saúde pública, devido a sua frequência, morbidade, elevado custo social e econômico (Bran e Sundararajan, 2010; Davis et al, 2010; Farag et al, 2015; Morch et al, 2016).

A gravidade da queda depende da interação entre ambiente, fatores intrínsecos e comportamentais. A susceptibilidade biológica e a magnitude contextual determinam o quão grave será o desfecho (Ashburn et al, 2008; Landi et al, 2012; Damián et al, 2013; Thoreli et al, 2014; Szulc et al, 2016). O estudo de Perracini e colaboradores (2002), a partir da seleção de cinco dimensões (sociodemográficas, psicocognitivas, condições de saúde e doença, físico-funcionais e psicossociais subjetivas), demonstrou que um idoso do sexo feminino, com história prévia de fratura, quatro ou mais atividades de vida diária comprometidas e com uma percepção de visão ruim apresentou uma probabilidade de 71,5% de já ter caído no ano anterior e 33,8% de sofrer queda recorrente.

As quedas recorrentes formam um subgrupo, dentro daqueles idosos que relatam alguma queda, com perfil diferenciado. A ocorrência de queda única pode ser considerada um evento esporádico e está frequentemente associada às causas externas ou ambientais. Já as quedas recorrentes (duas ou mais quedas em um intervalo de tempo) são caracterizadas por declínio da função funcional e atribuída às causas internas ou biológicas. De acordo com evidências anteriores os fatores de risco para quedas recorrentes são diferenciados, uma vez que uma queda (esporádica) pode desencadear medo ou ansiedade, limitar a mobilidade e ser risco para nova queda (recorrente) e ser associado à fratura, doenças crônicas, sedentarismo,

pior qualidade de vida, uso de medicamentos benzodiazepínicos, consumo de bebidas alcoólicas, fragilidade e sarcopenia, além de disfunções inflamatórias (Pluijm et al, 2006; Pinheiro et al, 2010; Calvani et al, 2015; Dalmeier et al, 2016; Lohman, 2017)).

Os idosos que referem queda grave são em geral mais frágeis, em idade avançada, com declínio funcional estabelecido, com múltiplas doenças e usuários de polifarmácia (Bohl et al, 2010; De Vries et al, 2013; Ku et al, 2013; Wu et al, 2013; Orces, 2013; Bchele et al, 2014; Chang et al, 2015; Lam et al, 2016), diferentemente das quedas em geral que ocorrem devido ao comportamento de risco e circunstâncias ambientais que desafiam o equilíbrio corpóreo (Deandrea et al, 2010).

A partir da compreensão das características etiológicas das quedas, as medidas de intervenção, prevenção e reabilitação, podem ser adotadas. Não surpreendente, a prevenção de quedas é uma prioridade em saúde pública em inúmeros países no mundo. O componente-chave na prevenção é a identificação de importantes fatores que podem aumentar o risco (Hauer et al, 2006; Gates et al, 2008).

Contudo, se por um lado o reconhecimento dos seus riscos está bem consolidado entre pesquisadores, dada a relevância da questão, por outro ainda se observa o desafio no que diz respeito à percepção pelos idosos. Segundo Morsch e colaboradores (2016), se eles não forem capazes de perceber suas limitações e os riscos presentes no ambiente em que vivem, provavelmente, não se engajarão em atividades preventivas. Os autores destacam que dentre as barreiras para a adesão nessas atividades, há o estigma envolvido na queda e a dificuldade de alinhamento dos objetivos propostos pelos profissionais de saúde com as expectativas dos longevos. As recomendações do manual de prática clínica para prevenção de quedas, das Sociedades Americana e Britânica de Geriatria, indicam que todos eles devem ser questionados, ao menos uma vez ao ano, sobre a ocorrência de queda, para um rastreio adequado (American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, 2011).

Prevenir quedas sempre será a opção mais eficaz e menos dispendiosa. Estudos mostram que as intervenções multifacetadas apresentam maiores chances de promover a conscientização na população de idosos (Davis et al, 2010; Choi e Hector, 2012). Segundo os *Guidelines for the physiotherapy management of older people at risk of falling*, a prevenção deve englobar fatores multidimensionais para se atingir uma redução importante no número de quedas. Ainda que o trabalho preventivo seja enfatizado como proposta determinante na redução das quedas, verificam-se algumas barreiras na implantação efetiva desse tipo de programa. É visto que os idosos ainda têm dificuldade para reconhecer e conscientizar-se

sobre os fatores de risco, e relatam muito pouco sobre essas questões aos profissionais de saúde. Assim, inúmeras estratégias de prevenção acabam sendo negligenciadas, até que uma desordem física relevante, ocasionada por uma queda, possa ser um fator que estimule o idoso a se tratar (Gillespie et al, 2009; Choi e Hector, 2012).

Mesmo que os modelos de atenção à saúde concentrem seus esforços na elaboração de estratégias de intervenção populacional nos cuidados à condição crônica, ainda assim deverá ser estudado como o agravamento da condição biológica do idoso com o próprio envelhecimento será considerado. Esse é o desafio, por exemplo, da inflamação crônica que acompanha a velhice e requer adequada interpretação na associação com os agravos que acometem esta parcela da população.

Embora o relato de queda seja uma medida de fácil utilização para pesquisas com idosos, a identificação e o uso de critérios adicionais que antecipam esse evento é objeto de inúmeros esforços epidemiológicos para identificar pessoas em risco aumentado, e intervir antes que ocorra a queda e a síndrome pós-queda. O arcabouço teórico sobre medidas avaliativas inclui as práticas de analisar a capacidade física e funcional (o equilíbrio corpóreo, a mobilidade), mas nem sempre são observadas alterações pois os idosos podem compensar ou mesmo compensar suas deficiências, especialmente no estágio inicial da senescência.

Assim, reforça-se que quedas geralmente resultam da combinação de várias condições que afetam diferentes estruturas corpóreas, estágios iniciais e sintomas inespecíficos de doenças e processos fisiopatológicos complexos cuidadosamente identificados até o momento, mas que, esperadamente, incluem desregulação hormonal, imunossupressão e estado pró-inflamatório (Topinkova, 2008). A maioria dessas condições está associada à variação da concentração sérica de marcadores biológicos, cuja avaliação pode, portanto, ser útil para identificar declínio fisiológico e fragilidade, mas também para ajudar a prever o risco de quedas mais tarde na vida. Antes de rever especificamente os marcadores biológicos candidatos à limitação da mobilidade, é necessário fornecer algumas informações básicas sobre a importância e o papel dos marcadores biológicos em pesquisa básica, clínicas e epidemiológica.

### ***3.3 Marcadores inflamatórios e envelhecimento***

O envelhecimento de um organismo é visto como um declínio progressivo das reservas funcionais e perda de homeostase que eventualmente levam à mortalidade, definido como senescência, ou seja, eventos fisiológicos que explicam o envelhecimento. Como tal, é

influenciado por múltiplos fatores genéticos, epigenéticos, sociais, culturais e econômicos (Pallis et al, 2014). A diversidade de fatores que influenciam a biologia do envelhecimento resulta em uma heterogeneidade de comprometimento funcional e de muitas comorbidades (Pallis et al, 2014). O desafio enfrentado por epidemiologistas, contudo, é identificar os determinantes que explicam a diferenciação de grupos vulneráveis em relação ao padrão de envelhecimento dos idosos pertencentes a uma mesma população, tais como acúmulo de doenças, limitações físico-funcionais e mortalidade (Naughton et al, 2006; Maia et al, 2006; Lima-Costa et al, 2011; Geib, 2012). Entre os mecanismos biológicos mais propensos a caracterizar o envelhecimento, inflamação certamente é um dos mais estudados.

Os esforços elencados ao longo dos anos sugerem que alterações genéticas, tais como os polimorfismos, podem ser subsídios aos determinantes da inflamação e à desregulação neuroendócrina do organismo (Ersher e Keller, 2000; De Martinis et al, 2005; Candore et al, 2010; Liu et al, 2012). Em razão da complexidade do processo inflamatório, provavelmente nenhum biomarcador isolado possa capturar todas as informações importantes para caracterizar um perfil de risco. Em contrapartida a combinação de biomarcadores em análises estatísticas poderia confundir os resultados pois cada marcador tem efeitos pleiotrópicos, redundantes e agem um sobre os outros. Embora não seja um consenso na literatura, do ponto de vista didático, admite-se que de certo modo alguns marcadores têm função mais pró-inflamatórias e outros anti-inflamatória (Hunt et al, 2013). A pró-inflamação parece servir como um denominador patológico, isto é, representa um "fundo" fisiopatológico compartilhado em um espectro amplo de doenças, principalmente crônicas (Candore et al, 2010).

A inflamação tem sido vista como consequência de uma exposição cumulativa ao longo da vida à carga antigênica causada por infecções clínicas e subclínicas, bem como pela exposição a antígenos não infecciosos (De Martinis et al, 2005). O resultado passa a ser uma resposta inflamatória, lesão tecidual e a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), que favorecem a liberação de citocinas, principalmente a partir de células do sistema imune inato, mas também da resposta imune adquirida (Shaw et al, 2010). O resultado é um ciclo vicioso que conduz à remodelação do sistema imunológico e favorecimento de um estado pró-inflamatório de longo prazo, em população idosa (De Martins et al, 2005; Bautmans et al, 2010; Candore et al, 2010; Hunt et al, 2010; Franceschi et al, 2014).

Assim, potenciais mediadores da resposta inflamatória podem fornecer informações prognósticas/preditivas adicionais à avaliação clínica e a resposta inflamatória, caracterizada

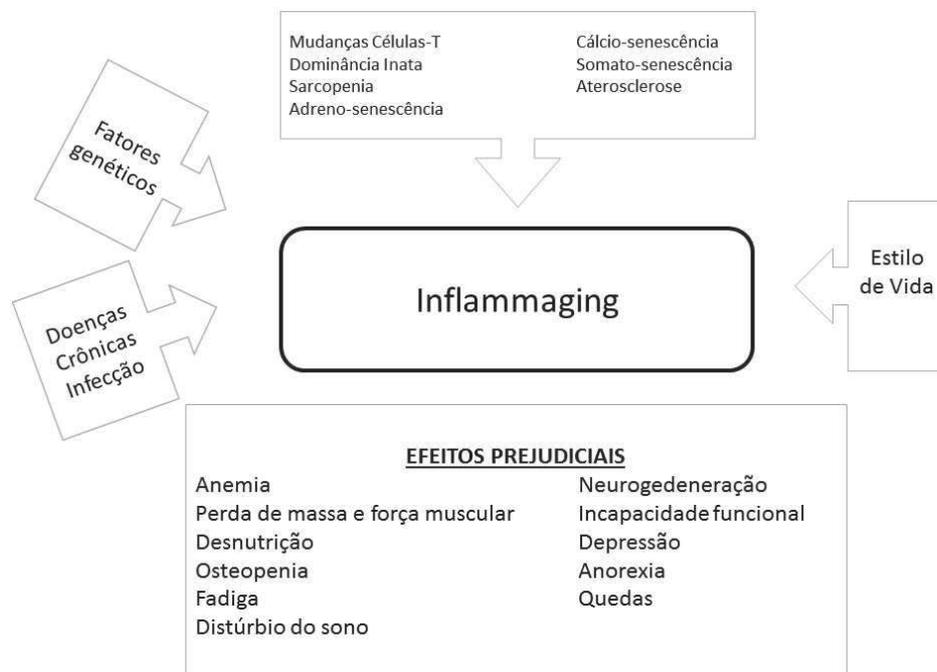
por aumento de citocinas, atuar como mecanismo de *feedback* anti-inflamatório na busca de melhorar o funcionamento do sistema imunológico e incrementar a sobrevida humana (Hunt, 2010). A ativação mantida do processo de inflamação, por sua vez, funcionará como antecedente para disfunções orgânicas tais como a anorexia, sarcopenia e osteopenia (Candore et al, 2010; Calvani et al, 2015). Logo, determinar a distribuição de marcadores inflamatórios é de interesse de pesquisadores gerontólogos para rastrear cada vez mais precocemente as doenças, monitorar respostas terapêuticas e também para a vigilância do fenômeno “*InflammAging*” (Candore et al, 2010; Shaw et al, 2010).

De acordo com o *Biomarkers Definitions Working Group of the National Institutes of Health*, um marcador biológico, também conhecido como “biomarcador”, é uma característica objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos, ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica (*Biomarkers Definitions Working Group*, 2001). Consequentemente, os biomarcadores servem a uma ampla gama de propósitos, incluindo (i) uso em diagnósticos para triagem e identificação de pacientes com certas patologias ou uma condição anormal; (b) uso para estadiamento ou classificação da extensão da doença; (c) uso para definir o prognóstico da doença; e (iv) uso para prever e monitorar a resposta terapêutica.

É inegável que o direcionamento de políticas de incentivo ao uso de biomarcadores na saúde depende, em grande parte, do desenvolvimento e validação de novos testes laboratoriais, assim como no desenvolvimento de uma série de etapas sequenciais (descoberta, validação e verificação). Ao longo da trajetória científica de biomarcadores, apenas alguns (menos de 30%) daqueles potenciais progrediu além da fase de descoberta (Lippi et al, 2007). Além de outras possíveis explicações, especialmente relacionadas ao desenvolvimento e comercialização, o obstáculo mais desafiador na identificação de marcadores biológicos para avaliar o risco de quedas em idosos advém da sua etiologia bastante complexa e multifacetada, de modo que suprir a lacuna entre a pesquisa epidemiológica e intervenções públicas coletivas pode parecer bastante desafiador. Também é intrinsecamente difícil separar o declínio fisiológico dos efeitos das comorbidades frequentes que podem levar os idosos a cair. A quantidade de vias genéticas, bioquímicas e metabólicas envolvidas nas quedas, bem como a interação entre fatores genéticos, clínicos e ambientais, tornaria impossível identificar e usar um biomarcador preditivo único e exclusivo. Esta abordagem implicaria na combinação ou integração de grande espectro de biomarcadores que visam ou refletem anormalidades de diferentes processos fisiopatológicos.

A inflamação, a resposta adaptativa do sistema imunológico contra uma variedade de condições, é aguda e está tipicamente associada a um aumento notável da concentração sérica de uma constelação de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda (Kritchevsky et al, 2005). A inflamação de longa duração produz, no entanto, efeitos prejudiciais à saúde e também é um fator predisponente para uma ampla série de doenças crônicas que tipicamente caracterizam os idosos, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, incapacidade e mortalidade.

A Figura 2 demonstra a interrelação entre o fenômeno *inflammaging* e os desfechos em saúde. Observa-se que alterações relacionadas à senescência dos sistemas corporais combinam-se com fatores de estilo de vida (sedentarismo, etilismo, tabagismo), genética (polimorfismos e mutações) e doenças crônicas (diabetes, hipertensão, artrite, infarto, AVE) para criar um estado de ativação imune aumentada resultando em inflamação. Este estado de inflamação crônica é pensado para ter efeitos de longo alcance que contribuem para muitas das síndromes associadas à velhice (Hunt et al, 2010).



**Figura 2.** Alterações relacionadas ao *inflammaging* e efeitos prejudiciais associados.

Fonte: Adaptado Hunt (2010)

O termo “*Inflammaging*” refere-se a um fenótipo pró-inflamatório de baixo grau que acompanha o envelhecimento humano uma vez que sinais e sintomas flogísticos relacionados

à inflamação não são visíveis. As evidências apontam um aumento de citocinas pró-inflamatórias (principalmente IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ), quimiocinas (IL-8, CCL5, CCL2) e proteína C-reativa (PCR), com o aumento da idade, mesmo em indivíduos saudáveis (Shurin et al, 2007; Shaw et al, 2010; Singh e Newman, 2011; Michauld et al, 2013). A modificação progressiva do sistema imunitário é devida à estimulação antigênica prolongada ao longo da vida e à involução tímica, nos quais são responsáveis por contribuir na modificação do perfil de secreção de mediadores inflamatórios, causando o *inflammaging* (De Martins et al, 2005; Maggio et al, 2006; Mansfield et al, 2012; Michauld et al, 2013).

Embora as razões para disparidades e para a heterogeneidade observada em diferentes estudos e em diferentes populações não sejam totalmente claras, numerosos mecanismos são apontados como causais na inflamação crônica. Estes incluem dano oxidativo cumulativo que promove respostas inflamatórias, níveis declinantes de hormônios sexuais após a menopausa e andropausa, aumento da adiposidade visceral e estimulação imunológica crônica por irritantes persistentes, especialmente infecções virais latentes (Morgato et al, 2010).

Os biomarcadores podem ser úteis na compreensão das mudanças funcionais relacionadas ao envelhecimento, mas também para elucidar o fundo fisiopatológico que precede o surgimento de agravos na saúde dos idosos, tal como o prolongado tempo de atividade inflamatória, a latência da sua resposta sistêmica e a síndrome de compensação anti-inflamatória que ocorrem na fragilidade, sarcopenia, hospitalização, incapacidade funcional e fraturas ósseas (Esch e Stefano, 2002; Xiao et al, 2011; Andaluz-Ojeda et al, 2012; Jeschke et al, 2014; Barron et al, 2015; Calvani et al, 2015; Mekli et al, 2016). Segundo evidências prévias, na presença de um aumento nos níveis séricos de IL-1, IL-6, TNF, IL-8, IL-10 e CCL2, caracterizado como resposta inflamatória sistêmica, há o desencadeamento de uma síndrome compensatória de resposta anti-inflamatória projetada para contrapor a inflamação em curso (Xiao et al, 2011; Andaluz-Ojeda et al, 2012; Jeschke et al, 2014). Contudo, essa resposta compensatória pode não ser suficiente, principalmente na presença de condições/agravos já instalados, podendo repercutir em incapacidade funcional, possivelmente devido ao anabolismo musculoesquelético observado pela degradação proteica das fibras musculares (Schaap et al, 2006; Szulc et al, 2016; Lima-Costa et al, 2017).

Em situações de traumas, o mecanismo fisiológico desencadeado é a síndrome de resposta inflamatória sistêmica, em seguida, é iniciado a síndrome compensatória anti-inflamatória, projetada para corrigir a inflamação em curso (Xiao et al, 2011; Andaluz-Ojeda et al, 2012; Jeschke et al, 2014). Entretanto, em idosos, a síndrome inicial se mantém elevada

por um período longo (Andaluz-Ojeda et al, 2012; Jeschke et al, 2014) e há uma séria deficiência na resposta compensatória, formando um ciclo vicioso e predispondo cada vez mais vulnerabilidade aos eventos estressores. Um fator agravante, segundo Hazeldine e colaboradores (2015), é a diminuição da reserva fisiológica em função de multimorbidades, pois o sistema imunológico estaria descompensado e pouco efetivo para reverter o quadro inflamatório. Fratura de fêmur também pode produzir, isoladamente, estresse oxidativo (espécie reativa de oxigênio) como mecanismo de defesa para infecção, o que confere uma supressão mantida da resposta anti-inflamatória por até seis meses, conforme observado em estudos prévios (Butcher et al, 2003, Butcher et al, 2005; Baehl et al, 2015). Vanzant e colaboradores (2015) acompanharam idosos internados em unidade de terapia intensiva e verificaram alterações gênicas significativas dos neutrófilos, principalmente relacionadas à diminuição da quimiotaxia de IL-8, por exemplo, repercutindo em mais inflamação e incompetência da imunidade inata e adaptativa. Vester e colaboradores (2014) e Baehl e colaboradores (2015) demonstraram que os idosos já chegam com níveis séricos elevados de IL-6 e TNF na admissão hospitalar, aumentando ainda mais após a cirurgia e permanecem elevados por seis meses pós-fratura, sugerindo uma incapacidade de reversão da inflamação.

Assim, parece que tanto o envelhecimento *per se* quanto o trauma são responsáveis pela manutenção da função anormal de neutrófilos. A resposta prolongada destes pode ser uma consequência de alterações induzidas pelo trauma sobrepostas ao *inflammaging*. Em conjunto, os resultados desses estudos apontam que a inflamação após o trauma além de desencadear uma resposta sistêmica, leva supressão dos reguladores anti-inflamatórios, exagero na expressão de seus mediadores e também uma latência inflamatória, especialmente em condições graves. Portanto, de uma forma geral o conhecimento produzido até aqui permite concluir que o envelhecimento induz uma estimulação sustentada que leva mais tempo para resolver os níveis basais, levando a imunossupressão prolongada e aumento da suscetibilidade a eventos adversos.

Primeiramente, a regulação da atividade inflamatória em idosos mostra um aumento das proteínas da fase aguda, tal como PCR (Assunção et al, 2012), mas também de CCL5 (Laplana et al, 2012; Mansfield et al, 2012; Tang et al, 2014; Haskins et al, 2016), CCL2 (MCP-1) (Mansfield et al, 2012; Haskins et al, 2016) e CXCL10 (IP-10) (Antonelli et al, 2006; Rocha et al, 2014) e decréscimos importante em relação a IL-10 e IL-12 (Mansfield et al, 2012). Em segundo lugar, a desregulação das citocinas desempenha um papel-chave por ser uma via comum final na remodelação das respostas imune-inflamatórias e alterações

físicas e mentais que acompanham a velhice (Shurin et al, 2007; Candore et al, 2010; Di Napoli et al, 2011; Rocha et al, 2014). Terceiro, apesar da involução do timo, que atinge 90% aos 40 anos, não há redução no número de células T na circulação, mas a diversidade dos receptores é perdida e a atividade proliferativa e funcional, incluindo a redução na produção de interleucinas (Hunt et al, 2010). Acredita-se que pode ser devido à erosão do telômero e à condução na perda da memória das células T, o que explica, em parte, o aumento da morbidade e mortalidade devido ao vírus influenza, infecções bacterianas primárias, como pneumonia e reativação de infecções virais, como o Herpes Zoster (Candore et al, 2010; Sutherland et al, 2015).

Possíveis motivos para a heterogeneidade dos estudos e as limitações para compreender as disparidades na associação dos marcadores inflamatórios e envelhecimento ocorrem devido a discrepância no contexto da imunossenescência, assim como variedade nas metodologias e populações estudadas, com presença de investigações transversais, comparações de grupos de idosos e adultos e evidência insuficiente devido ao número baixo de biomarcadores incluídos nos estudos. O resultado é a possibilidade de causalidade reversa, em que níveis elevados podem encontrar-se associados às doenças, mas também ao envelhecimento, ou inverso, em que doenças podem elevar os níveis dos biomarcadores (Lohr et al, 2015).

Quando analisadas condições de saúde, envelhecimento e marcadores inflamatórios, há uma gama ampliada de investigações que buscam elucidar as diferenças entre envelhecimento saudável e patológico, assim como estudos que associam as alterações de biomarcadores e o surgimento de doenças. Os estudos dos biomarcadores evoluíram e as principais investigações epidemiológicas que abordaram a existência de uma relação potencial entre biomarcadores inflamatórios e variáveis de capacidade funcional dos idosos concluíram existir associação significativa entre mobilidade, atividades de vida diária, medidas de desempenho físico (força de preensão manual e velocidade de marcha) e níveis elevados de IL-6 e PCR (Ferrucci et al, 1999; Taaffe et al, 2000; Schaap et al, 2009; Verghese e Ayres, 2011). Em seguida, novas evidências com grandes amostras apontaram para associação inversa entre os biomarcadores inflamatórios (PCR e IL-6) e diferentes níveis e modalidades de atividade física entre idosos (Geffken et al, 2001; Wannamethee et al, 2002; Reuben et al, 2003; Elosua et al, 2005; Yu et al, 2009). Outros estudos também buscaram compreender a associação de medidas de inflamação (IL-6 e TNF) com níveis de força e massa muscular entre idosos brancos e negros (Visser et al, 2002). Os escores de performance física, incluindo

equilíbrio corpóreo e capacidade funcional, foram correlacionados inversamente aos níveis de PCR, IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1RA e continuaram associados a IL-6 e IL-1 mesmo após ajustes por características sociodemográficas, cognitivas, condição de saúde e outras medidas biológicas (Cesari et al, 2004) de idosos. Dados sobre antropometria também foram associados aos marcadores inflamatórios (PCR, IL-6, IL-1 e TNF) (Schrager et al, 2007; Schaap et al, 2009). Uma bateria de testes sobre desempenho de membros inferiores (*Short Physical Performance Battery*) foi analisada e verificou-se associação com inflamação (IL-6, TNF e PCR) (Brinkley et al, 2009), incluindo idosos nonagenários (Tiainen et al, 2010).

Os biomarcadores PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  estão associados à depressão e sintomas depressivos em idosos. O fundo fisiopatológico é explicado pela hiperatividade do sistema imune, que em resposta compensatória, mantém os níveis elevados desses biomarcadores pelos quais inibem a síntese de serotonina, que é responsável por desencadear a depressão (Frodl e Amico, 2014). De igual modo, alterações no ciclo da vigília diminuem a síntese dessas citocinas e são responsáveis pelo desenvolvimento de distúrbios do sono (Hunt et al, 2010; Lohr et al, 2015).

Já maiores níveis séricos de IL-6 e IL-1 $\beta$  inibem a homeostase de ferro sanguíneo, gerando efeitos na mobilidade, por reduzir a disponibilidade de oxigênio muscular durante a contração. A quantidade de osso em cada remodelação diminui com a idade e quando os níveis de citocinas estão adequados mantem a integridade estrutural do esqueleto por remodelá-lo. Entretanto, quando os níveis estão aumentados são responsáveis por reduzir a massa óssea e excitabilidade e contratilidade muscular, o que pode refletir em fraqueza, quedas, incapacidade e fragilidade (Penninx et al, 2004; Schachdt et al, 2005; Bischoff-Ferrari et al, 2009).

A citocina inflamatória interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) está potencialmente envolvida na fisiopatologia dos agravos relacionados à síndrome de fragilidade, doença de Alzheimer, transtornos emocionais, osteoartrite e mortalidade. A deterioração cognitiva e emocional e os processos neurodegenerativos relacionados ao Alzheimer e à depressão maior são explicados por alterações nos níveis de IL-1 $\beta$ , pelo qual provoca alterações no volume e toxicidade cortical (Frodl e Amico, 2014). As consequências podem ser o desenvolvimento de síndrome de fragilidade ou mortalidade, como aponta um estudo de coorte que acompanhou idosos residentes em comunidade durante 10 anos (Baylis et al, 2013). O biomarcador também é uma citocina inflamatória e catabólica envolvido na fisiopatologia da osteoartrite, em que uma

revisão de ensaios clínicos randomizados (Jotanovic et al, 2012) sintetizou dados sobre o uso de inibidores da produção e ativação de IL-1 $\beta$ , evidenciando possível efeito condroprotetor.

A IL-6 e PCR são citocinas multifuncionais com atuação tanto na resposta imune inata (Shaw et al, 2010) quanto na adaptativa, regulando a anti e pró-inflamação (Maggio et al, 2006). Assim, atuam na ativação da produção de reagente de fase aguda, estimulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e no controle da inflamação. Pode ser sintetizada pelo sistema imunológico (monócitos, macrófagos, linfócitos, células endoteliais, células B e T, fibroblastos, astrócitos e micróglia), por outros sistemas orgânicos (osteoblastos, queratinócitos, sinoviócitos, condrócitos, trofoblastos), por outras citocinas (IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ) e também na presença de estímulos infecciosos e tóxicos (Maggio et al, 2006; Chung e Tian, 2009; Hunt et al, 2010).

Consideradas como as citocinas gerontológicas, IL-6, PCR e TNF- $\alpha$  são biomarcadores produzidos em situações de trauma, estresse e durante a contração muscular (Franceschi et al, 2000; Antonelli et al, 2006; Maggio et al, 2006; Hunt et al, 2010, Candore et al, 2010). Todas estas atraem interesses de pesquisadores uma vez que estão envolvidas na fisiopatologia de problemas comuns em idosos tais como anorexia, letargia, anemia, catabolismo muscular induzido (Franceschi et al, 2000; Esch e Stefano, 2002; Maggio et al, 2006; Bautmans et al, 2010) e sarcopenia (Schaap et al, 2006; Hunt et al, 2010; Baylis et al, 2013).

Estudos epidemiológicos mostram diferenças na associação entre IL-6, PCR e síndrome de fragilidade. Segundo Soysal e colaboradores (2016), em uma metanálise de estudos populacionais, foi identificada importante discrepância na associação quando analisado investigações transversais e de seguimento. Os dados das pesquisas transversais demonstraram que os níveis séricos de PCR e IL-6, mas não de TNF- $\alpha$ , estavam associados à fragilidade e ao estado pré-frágil, independentemente da condição de moradia do idoso (comunidade ou instituição). Entretanto, quando analisado somente estudos prospectivos essa associação perde significância estatística, demonstrando limitações na condução da relação de causa-efeito. Os autores sugerem que a associação é identificada quando há múltiplas situações analisadas concomitantemente, tais como o próprio nível inflamatório, a condição de saúde e a composição corporal. Na análise de seguimento, a associação pode ter perdido efeito devido ao tempo de desenvolvimento dos estudos (curto) e desenvolvimento da condição patológica (longo). O mecanismo causal pode ser complexo e a baixa ativação crônica pode ceder espaço para outros biomarcadores (Baylis et al, 2013).

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que influencia respostas imune antígeno específicas, sendo um dos biomarcadores mais estudado na compreensão da atração de eosinófilos para o local de inflamação (Maggio et al, 2006). Altos índices de IL-6 estão associados, a longo prazo, à redução da capacidade de realizar as atividades funcionais diárias (AVDs) (Lima-Costa et al, 2017), possivelmente devido à perda de força e massa muscular (sarcopenia), em que o aumento dessa citocina está associado ao baixo desempenho físico e à incapacidade devido aos efeitos catabólicos no músculo, tal como a degradação proteica da fibra (Schaap et al, 2006). No entanto, também há apontamentos na literatura sobre a influência da superprodução crônica de IL-6 em idosos ser devida a polimorfismos genéticos, os quais poderiam atuar na expressão e nível sérico plasmático (Wei et al, 2016). Os dados sobre a IL-6 associados à mortalidade são discutidos em estudo que avaliou a população dos *Duke Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly* (N=2569 indivíduos, idade > 71 anos). Os pesquisadores demonstraram que a ativação da coagulação e vias inflamatórias (IL-6) esteve associada à mortalidade e declínio funcional. O risco relativo de mortalidade foi maior com IL-6 em níveis intermediários (0,60 a 2,95pg/mL) e superiores (>2,96pg/mL) (Cohen et al, 2003).

Em relação à incidência de incapacidade para as atividades de vida diária, dados do estudo Bambuí-Epigen demonstraram que níveis elevados de IL-6 são responsáveis pelo desfecho, mesmo após considerar a presença de comorbidades, estilo de vida de risco e condição sociodemográficas. Os resultados apontaram que após 15 anos de acompanhamento, a incidência foi 57,9 para 1000 pessoas-tempo e os níveis mais elevados (>2,0pg/mL) de IL-6 mostraram associação independente com a incapacidade para AVDs em idosos. O estudo explorou outros múltiplos marcadores inflamatórios, entretanto, não mostraram diferença estatisticamente significante com o desfecho (Lima-Costa et al, 2017a).

Aumento dos níveis de IL-6 e Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) foram detectados na avaliação do tecido local em adultos com dor lombar aguda ou crônica e foi verificada uma associação entre altos níveis de mediadores inflamatórios sistêmicos e fatores de incapacidade e prognóstico. O TNF- $\alpha$  é um biomarcador pró-inflamatório de resposta rápida que causa catabolismo muscular e determina a força, eficácia e duração das reações inflamatórias locais e sistêmicas e inibe a regulação das funções biológicas locais. A presença de dor lombar em idosos pode, portanto, ser outro fator que contribua para mudanças no processo regulatório de mediadores inflamatórios (Queiroz et al, 2015).

Em estudos prospectivos com participantes de 85 anos e mais, os níveis plasmáticos de PCR, juntamente com o comprometimento cognitivo, formaram um aglomerado independente correlacionando-se com a mortalidade. Pesquisadores apontaram que os níveis de citocinas periféricas são muitas vezes elevados antes do declínio cognitivo (Weaver et al, 2002), da demência (Engelhart et al, 2004) e da perda de desempenho físico (Cesari et al, 2004), sugerindo relação causal entre os eventos. Quando analisados os níveis plasmáticos como preditores de doença cerebrovascular, Di Napoli e colaboradores (2011) sintetizaram a literatura identificando que a Proteína C-Reativa (PCR) pode ser um marcador da doença aterosclerótica e pode desempenhar papel na sua indução. A imunorreatividade da PCR foi detectada nos emaranhados neurofibrilares de pacientes com doença de Alzheimer e seus níveis elevados têm sido associados ao risco aumentado de desenvolver demência. Em síntese, os autores sugerem que o biomarcador pode estar diretamente envolvido no desenvolvimento de inflamação em resposta à isquemia, fenômeno pelo qual pode ser exacerbado pelo envelhecimento.

A IL-10, também um anti-inflamatório, inibe a produção de uma variedade de outras citocinas e tem apresentado aumento na magnitude da associação com melhor prognóstico em síndromes coronarianas. Entretanto, esse marcador não tem sido objeto de investigação em estudos epidemiológicos com idosos. Antonelli e colaboradores (2006) defendem que a partir do ponto de corte de 150pg/mL pode-se iniciar uma cascata que aumenta, por fim, a IL-10. Ao contrário, Rocha e colaboradores (2014) sugerem que níveis elevados de IL-10 (>1600pg/mL) são precedentes do desenvolvimento de manifestações cognitivas com o envelhecimento.

Estudos sobre a relação entre IL-12 e envelhecimento ainda são limitados, seja no subtipo p40 ou p70. Há evidência de que a presença de IL-12p40 está associada a baixas taxas de morte celular muscular, à sobrevida após choque séptico e ao envelhecimento humano (Rea, 2000). Parece que não há diferença estatisticamente significativa dessa interleucina entre adultos e idosos saudáveis caucasianos, independente do sexo (Rea et al, 2000).

O Fator de Necrose Tumoral (TNF) é um importante indicador de inibição da resposta inflamatória, no entanto, ele também tem sido pouco avaliado em estudos epidemiológicos. Nem sempre os níveis plasmáticos de TNF encontram-se elevados na imunosenescência, pois o receptor solúvel de TNF pode encontrar-se naturalmente elevado no plasma, no qual elimina o TNF- $\alpha$  e sua detecção fica difícil (Smith e Giannoudis, 1998). Esse marcador é o principal mediador na caquexia das neoplasias malignas e tem atividade de pirógeno endógeno,

aumenta a reabsorção óssea, a atividade de adipócitos e a expressão de MHC-I e II, estimula a produção de IL-6, estimulando os hepatócitos a produzirem proteínas da fase aguda da inflamação (Barron et al, 2015; Wei et al, 2016).

A proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1), mais recentemente conhecida como CCL2, é uma citocina pequena que recruta monócitos, células T de memória e células dendríticas para os locais de inflamação produzida por lesão tecidual ou infecção. Esse marcador está implicado na patogênese de doenças caracterizadas por infiltrados monocíticos, tais como psoríase, artrite reumatoide e aterosclerose, acidente vascular cerebral e diabetes (Semple, 2010). Ao analisar a fraqueza e fadiga muscular e preensão palmar (Beyer et al, 2012) foi identificada correlação fraca entre CCL2 e resistência à fadiga em idosos. Além disso, esse biomarcador apresentou associação positiva com as interleucinas IL-6 e IL-12 e correlação inversa com massa corporal magra (tecido muscular, ósseo e cartilaginoso). Embora a fraqueza muscular pronunciada em um cenário inflamatório agudo pareça plausível e corresponda aos achados da literatura (Bautmans et al, 2010), uma diminuição da massa magra corporal não pode ser atribuída a um aumento agudo na CCL2. Evidências demonstraram que seus níveis elevados podem apresentar-se no envelhecimento saudável (Antonelli et al, 2006) e mesmo que a média das concentrações sejam mais altas (>196 pg/mL, por exemplo) (Ogawa et al, 2010) não é possível afirmar que ocorra devido à inflamação aguda. Ainda é conhecido que a CCL2 tem sido associada com a Doença de Alzheimer, expressa em glia para atrair extravasamento de células imunitárias para atravessar a barreira hematoencefálica e guiá-las à deposição beta-amilóide. A expressão de CCL2 é positivamente correlacionada com Alzheimer precoce ou em fase intermediária, uma correlação positiva entre a desregulação imunitária periférica e o desenvolvimento de declínio cognitivo. Nesses casos, parece haver aumento (42,5pg/mL) no sangue periférico e no cérebro, de forma precoce (Haskins et al, 2016).

O envelhecimento também apresenta elevação nos índices de interferon gama-induzido por proteína (CXCL10/IP-10). Há um aumento significativo dos níveis plasmáticos desse biomarcador (>22,0pg/mL), mesmo em idosos saudáveis, principalmente em muito idosos (Shurin et al, 2007). Essa quimiocina é um importante elemento na atração seletiva de diferentes leucócitos, aumentando a eficácia em sítios inflamatórios (Rossi e Zlotnik, 2000). Há relato que sua atividade pró-inflamatória inicia forte quimiotaxia no qual se expressa mediante doenças graves, crônicas, autoimunes e alérgicas (Shurin et al, 2007). Quando investigada a correlação entre fraqueza e fadiga muscular com níveis basais elevados de

CXCL10, IL-12 e MIG observou-se correlação significativa entre os biomarcadores, indicando pleiotropia entre os marcadores da inflamação, mas não entre a quimiocina e fadiga ou força de prensão (Beyer et al, 2012). A análise da CXCL10 apresentou associação estatística com a progressão da Doença de Parkinson, mas quando comparados indivíduos saudáveis e pacientes com a doença não houve diferença entre os grupos em relação aos níveis séricos (Rocha et al, 2014), sugerindo que a inflamação é mais relevante na evolução dos sintomas motores e não motores do que no surgimento da doença. Os autores apontaram que as quimiocinas regulam a modulação neurotransmissora e a transmissão sináptica, responsáveis pela atividade motora.

A ligante 5 de quimiocina (CCL5) é uma proteína também conhecida como RANTES (regulado por ativação, células T normais expressas e segregadas) e desempenha papel ativo no recrutamento de leucócitos em sítios inflamatórios (Rossi e Zlotnik, 2000). Na presença de polimorfismos são descritos efeitos de aumentar a atividade de transcrição do gene promotor, o que resulta em elevados níveis séricos de CCL5, que favorecem um estado pró-inflamatório. Esses polimorfismos são influenciados por clima geográfico, infecções e doenças degenerativas, tal como a Esclerose Múltipla (Laplana et al, 2012). Esse marcador inflamatório também tem sido implicado no recrutamento de células imunes, responsáveis pela imunorregulação e manutenção do estado inflamatório. Há indícios de associação com processos inflamatórios patológicos em largo espectro, tal como observado na ocorrência e severidade da Doença de Parkinson (Tang et al, 2014), Alzheimer (Haskins et al, 2016), AVE e Esclerose Múltipla (Cartier et al, 2005).

Segundo Tang e colaboradores (2014), há elevação significativa de CCL5 em idosos acometidos por Doença de Parkinson e correlação positiva entre seu nível sérico com a severidade da doença. Os autores sugerem que a inflamação pode estar associada à neurodegeneração e que o dano inicial não necessariamente está no Sistema Nervoso Central (acometimento primário da Substância Nigra do Mesencéfalo), mas que a ativação microglial crônica sublimiar pode desencadear uma inflamação secundária, o que seria responsável pelo dano neuronal. Logo, a elevação de CCL5 periférico pode ser ocasionada por excesso de produção decorrente de disfunção plaquetária e uma inflamação no SNC, com liberação de IL-6 e TNF- $\alpha$ , induzindo a migração desse marcador além da barreira hemato-encefálica. Esse mesmo mecanismo é evidenciado para a elevação dos biomarcadores, pelo qual pode preceder ou coincidir com o desenvolvimento sintomático da Doença de Alzheimer (Haskins et al, 2016). Ademais, parece haver redução importante nos níveis séricos de CCL5 com a idade e

aumento no córtex. Esse resultado indica forte migração para o SNC, o que implica em acúmulo e inflamação crônicos responsáveis pelo desencadeamento de disfunções neurológicas. Os resultados indicam evidência precoce (3 meses) e persistente (6 meses) de mudanças séricas de CCL5 e CCL2, sugestivas de alterações na imunidade periférica, considerados como pré-patológicos. É plausível que haja discrepâncias nos perfis de expressão de CCL5 devido às diferenças de tempo (início *versus* tardio) e localização (periférica *versus* central) das amostras de tecido.

Chama atenção que muitos resultados são conflitantes, possivelmente devido a fatores de confusão como comorbidades, número de doenças inflamatórias, aumento no risco de infecção e predisposição genética. Assim, a compreensão da vulnerabilidade do sistema imune como ferramenta para detectar grupos de risco ainda é limitada, particularmente a respeito de suas mudanças funcionais (Sutherland et al, 2015). Até aqui, observa-se uma vasta investigação dos biomarcadores na ocorrência dos agravos em saúde, tais como depressão, doença de Alzheimer, sarcopenia, síndrome de fragilidade, obesidade, déficit de mobilidade, marcha e câncer. Contudo, ao contrário, observa-se uma lacuna na literatura a respeito de investigações sobre os marcadores inflamatórios e quedas, seja em função da complexidade desses eventos, seja devido ao custo elevado na obtenção dessas medidas biológicas.

Devido à existência de uma associação inversa entre as medidas de capacidade funcional com inflamação em idosos, a identificação de qualquer tipo de intervenção que possa efetivamente reduzir a resposta inflamatória, bem como a concentração de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda, representa perspectiva atraente para um envelhecimento saudável.

Os exercícios físicos, a prática regular de atividade física, suplementação de vitamina D e uso regular de medicamentos antiinflamatórios não esteroides têm sido apostas para controle da inflamação crônica. Pesquisas experimentais mostraram que o exercício físico agudo está relacionado ao aumento significativo na concentração sérica de PCR (Hubal et al, 2008) e na concentração de citocinas pró e antiinflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-15) no tecido muscular estriado esquelético e no sangue (Mooren et al, 2002). O efeito crônico observado é o quadro pró-inflamatório local e sistêmico, por atenuação na produção e secreção das proteínas de fase aguda (Hubal et al, 2008) e maior produção e secreção de citocinas com função anti-inflamatória (com destaque para a IL-6 no tecido muscular estriado esquelético e no sangue) (Petersen et al, 2005).

As intervenções nutricionais também têm mostrado papel importante no controle da inflamação em idosos, especialmente sobre o anabolismo proteico. A suplementação de vitamina D e E (Saboori et al, 2015; Collota et al, 2017) reduz os níveis de PCR em média de 0,62mg/L. Em geral, os estudos mostraram uma relação inversa entre os níveis de vitamina, especialmente 25OHD e a inflamação (Collota et al, 2017).

### ***3.4 Associação entre marcadores inflamatórios e quedas***

Os estudos atuais explicam a ocorrência de quedas por fatores de risco convencionais para o desenvolvimento de doença articular, muscular e óssea, tais como sarcopenia, osteoartrose ou osteoporose, assim como por aqueles relacionados aos componentes da funcionalidade, tais como marcha, equilíbrio e desempenho em atividades de vida diária (Landi et al, 2012; Vries et al, 2013; González et al, 2016). Por outro lado, as investigações sobre a influência dos marcadores inflamatórios ainda são escassas e a compreensão dessa associação pode contribuir para o conhecimento da complexidade desse evento. A interpretação da associação observada entre o declínio da capacidade funcional e os biomarcadores inflamatórios é desafiadora, considerando que há uma interação bastante complexa e multifacetada entre hormônios, citocinas e até mesmo vitaminas. Os resultados de evidências anteriores confirmam que o estado pró-inflamatório leve, que é frequentemente detectado em idosos, pode estar ligado bidirecionalmente ao ambiente hormonal (testosterona, estradiol) que ocorre com o envelhecimento, ambos contribuindo para o declínio da capacidade funcional (Maggio et al, 2011).

Portanto, não é de surpreender que os marcadores biológicos mais úteis dos eventos adversos em saúde dos idosos não espelhem diretamente a condição em si, mas reflitam um ou mais desarranjos específicos em vários sistemas fisiológicos que, considerados em conjunto, contribuiriam para aumentar o risco e a carga desse evento. Estes provavelmente, mas não exclusivamente, incluem desregulação de citocinas, quimiocinas, hormônios, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. De modo geral, qualquer alteração (negativa ou positiva) em um biomarcador putativo que espelhe esses desequilíbrios bioquímicos ou metabólicos complexos pode ajudar a prever o risco de decréscimo fisiológico e chances de quedas. Vários marcadores biológicos putativos têm sido relacionados à senescência e à senilidade até agora, mas apenas alguns deles têm sido amplamente validados, o que inclui os biomarcadores inflamatórios.

Como visto anteriormente, os níveis séricos de marcadores inflamatórios elevados são fatores de risco estabelecido para doenças cardiovasculares (Cesari et al, 2003), mortalidade precoce (Harris et al, 1999; Kaptoge et al, 2010; Baylis et al, 2013;), câncer (Pallis et al, 2014) e déficit cognitivo (Di Napoli et al, 2011; Rocha et al, 2014), entretanto, os pontos de cortes para determinação de doenças ainda é incerto (Maggio et al, 2006; Mansfield et al, 2012; Michauld et al, 2013). As associações entre concentrações anormais desses biomarcadores com quedas única, recorrente ou grave, em idosos também é desconhecida.

Enquanto amplas evidências identificaram diversos fatores de risco clínicos para quedas, as bases biológicas ainda não estão estabelecidas. A compreensão específica de modificações biológicas que levam às quedas pode abrir novos caminhos para o desenvolvimento de intervenções para sua prevenção em idosos. Inflamação está interligada ao envelhecimento, e associa-se com risco aumentado de desenvolver não só fatores de risco de queda, como alterações na marcha humana, mas também as consequências, tais como fraturas (Verghese e Ayres, 2017).

Em estudo sobre biomarcadores cardíacos característicos de estresse hemodinâmico, Dalmeier e colaboradores (2016) examinou a concentração plasmática de NT-proBNP (*N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide*), cTnT e cTnI (*high sensitive cardiac troponins T e I*) que estariam associados às quedas. Esses biomarcadores encontram-se elevados em pacientes com doença cardiovascular, tais como a falência cardíaca e o infarto. Essas doenças mostraram significativa relevância epidemiológica para quedas e suas repercussões, como as fraturas. O estudo revelou que em homens com  $hs-cTnI \geq 14ng/L$  houve aumento de 26% no risco de quedas (HR: 1,26; IC95%: 1,04-1,53), comparado aos níveis não detectáveis. Ao contrário, entre as mulheres não foi observada associação estatística. Os dados apontaram que troponinas cardíacas podem não só identificar indivíduos em risco para doenças cardiovasculares, mas também ajudar a compreender a complexa fisiopatologia das quedas. Contudo, a queda podia ser interpretada como resultado da ocorrência dos agravos investigados, infarto ou falência cardíaca, dificultando a interpretação dos resultados.

Estudo conduzido por Verghese e Ayres (2017) examinou os níveis de estresse oxidativo e inflamatório em 282 idosos de 78 anos de idade, em média, alto nível de escolaridade (média de 14 anos de estudo), diagnosticados com demência e doença de Parkinson. Foram investigados os biomarcadores IL-6 e malondialdeído (ou propanodiol) para prever a incidência de quedas, em um período médio de 20 meses, e os autores não encontraram associação entre os níveis da interleucina com as quedas. Por outro lado, após

ajustes por idade, sexo, educação, comorbidade, medicamentos, doenças da visão, sintomas depressivos, estado cognitivo, velocidade da marcha e equilíbrio, os participantes com valores elevados de malondialdeído tiveram risco 2,5 vezes maior para quedas (HR: 2,47; IC95%:1,41–4,34). Os autores apontaram que mecanismos de estresse oxidativo estão relacionados com risco aumentado de desenvolver deficiências físicas ou cognitivas que levam a esse agravo, como ocorre na lentidão da marcha, incapacidade funcional, comprometimento cognitivo, fragilidade e depressão. Os dados apoiam a proposta que essa inflamação crônica no envelhecimento tem efeitos sobre o músculo e o sistema nervoso, entretanto, não houve um risco residual de marcadores inflamatórios que justificasse a ocorrência das quedas.

Outro marcador já explorado como possível determinante das quedas é a PCR. Em estudo prospectivo durante cinco anos com homens idosos, esse biomarcador não apresentou associação significativa com quedas. Embora níveis elevados ( $\geq 5\text{ng/mL}$ ) tenham sido associados à massa muscular proporcional e ao desempenho de membros inferiores em tarefas funcionais, esta não foi evidente para a força muscular e para quedas. Os autores defendem que tanto o marcador inflamatório quanto as quedas são medidas múltiplas de análise e a sua associação ainda não está bem esclarecida (Szulc et al, 2016). Os investigadores também observaram que a severidade e ocorrência de fratura foram associadas às quedas por interação entre déficit de força muscular, desempenho de membros inferiores e massa musculoesquelética, medida pelo *dual-energy X-ray*. Logo, a proposta é que níveis elevados de marcadores inflamatórios estão relacionados a eventos negativos em saúde e dependem da interação com funções física-funcionais do indivíduo. Esses dados corroboram outro estudo prévio (Landi et al, 2012), que analisou medidas de massa, força e desempenho muscular em octogenários, encontrando associação significativa entre sarcopenia e quedas, mas os níveis plasmáticos de PCR não foram estatisticamente significativos.

Em um estudo de seguimento pré e pós-operatório de idosas com fratura de quadril, após queda da própria altura, houve imunossupressão por esgotamento de citocinas e perda da função inata (Sutherland et al, 2015). Os autores examinaram o estado imunológico de pacientes idosos submetidos à correção cirúrgica e identificaram alterações imunológicas específicas. Foram selecionados 25 marcadores inflamatórios, incluindo citocinas e quimiocinas, e os autores observaram que na linha de base os pacientes já apresentavam níveis elevados em cerca de oito a 18 vezes mais de IL-6 e IL-8, comparado aos valores de referência, 812 pg/mL e 1835pg/mL, respectivamente. Apesar disso, somente IL-2 apresentou

diferença estatisticamente significativa antes e após o procedimento. Ademais, os níveis séricos de citocinas indicaram uma função das células T muito fraca, cujo efeito foi mantido até sete dias pós-operatório, identificando estes pacientes como particularmente vulneráveis a infecções bacterianas.

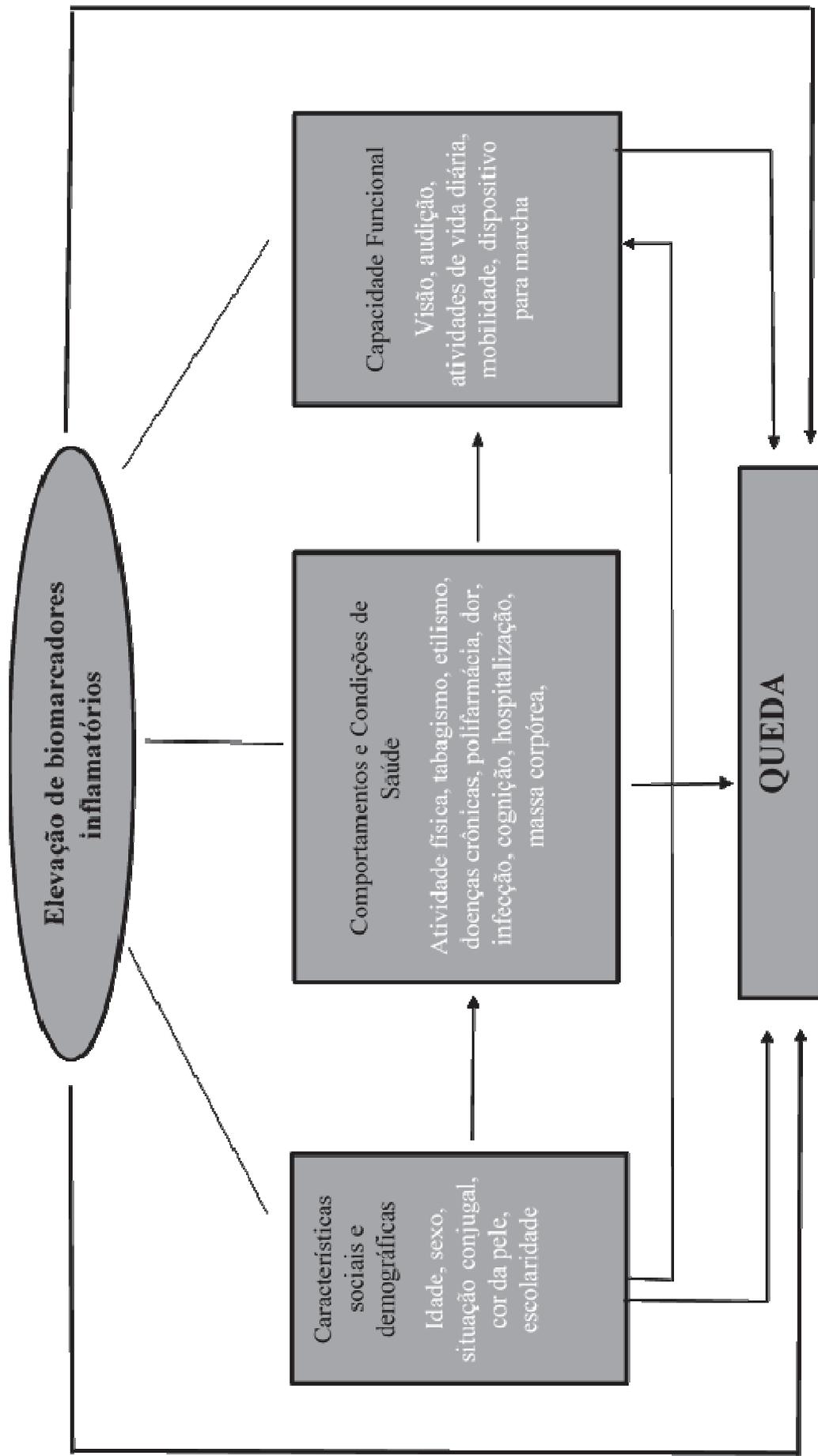
Quando analisado o efeito terapêutico de alfacalcidol, em estudo de revisão, Schacht e colaboradores (2005) apontaram que fraqueza na rede trabecular óssea decorrente de fratura prévia é mais importante para prever novas fraturas que a densidade óssea. Isso se torna relevante na presença da terapêutica de suplementação de Vitamina D ou terapia farmacológica por alfacalcidol. Esse hormônio reduz a liberação de citocinas pró inflamatórias (IL-1, -6, -12 e TNF- $\alpha$ ) e inibe a atividade dos osteoclastos e perda muscular, assim como melhora a qualidade óssea e melhora contração e excitação muscular. Esses fatores determinariam, por consequência, a redução no número de caídores em estudos populacionais.

Estudo de metanálise da IL-12 relatou ser uma citocina regulada pelo tratamento da 1,25-dihydroxyvitamin D (Bischoff-Ferrari et al, 2009). Na metanálise, os autores sintetizaram os dados e identificaram que a suplementação de altas doses de vitamina D pode prevenir em até 19% a ocorrência de quedas, apontando efeitos direto na força muscular, desempenho de membros inferiores e equilíbrio corpóreo. Os autores apontaram a possibilidade de preveni-las quando a disposição da vitamina (suplementar ou inata) encontra-se em níveis regulares no organismo, pois a liberação de cálcio melhora a função muscular e a densidade óssea. Outra explicação possível para isto é que a IL-12 exerce o seu efeito nas quedas independentemente de outras interleucinas e não somente pelo aumento dos níveis de IFN- $\gamma$ , TNF, IL-6 ou PCR.

No que diz respeito às vias potenciais que ligam a inflamação e quedas, fortemente influenciada pela capacidade funcional, as evidências sustentam a hipótese que níveis mais elevados de citocinas podem contribuir para a redução da síntese proteica (por exemplo, através da indução de resistência à insulina ou inibição dos efeitos anabólicos no músculo) ou apoptose das células musculares, causando perda de massa muscular e força, sustentando assim, um ciclo entre inflamação, quedas e incapacidade.

Portanto, o que se observa entre os níveis elevados de biomarcadores inflamatórios e os fenótipos relacionados com o envelhecimento, tais como as quedas, não está claramente compreendido. Ademais, frequentemente os resultados dos estudos não são apresentados ajustados por variáveis de confusão, implicando, portanto, em maior dificuldade de

estabelecer associações não espúrias. Embora detecta-se limitações na literatura e os dados ainda sejam inconclusivos, pode-se levar a hipótese que os marcadores inflamatórios elevados incidem sobre a ocorrência e severidade das quedas em idosos.



**Figura 3:** Modelo conceitual dos fatores inflamatórios, sociodemográficos, comportamentais, condição de saúde e capacidade funcional associados à ocorrência de quedas em idosos.

## 4 METODOLOGIA

### ***4.1 Delineamento do Estudo e População***

O município de Bambuí está localizado na região centro-oeste do Estado de Minas Gerais, a 215 km da capital Belo Horizonte, sendo que na época de realização do estudo (1997) possuía, aproximadamente, 15.000 habitantes. Essa população tinha como características principais a baixa taxa de migração, o baixo nível de escolaridade, a baixa renda e o fato de ter sido uma área endêmica para doença de Chagas. Em relação ao perfil de mortalidade, foi identificado a dupla carga de doenças crônicas e infecciosas, em que o acidente vascular encefálico era a principal causa de morte nessa população, seguido da doença de Chagas, doença arterial coronariana e doença pulmonar obstrutiva crônica (Lima-Costa et al, 2000 e 2011).

Os participantes da Coorte de Idosos de Bambuí foram identificados por meio de um censo realizado na cidade, entre novembro e dezembro de 1996. Nessa ocasião, todos os 1742 residentes com idade maior ou igual a 60 anos foram selecionados para participarem da linha de base do estudo. Desses, 1606 (92,2%) foram entrevistados e 1496 (85,9%) realizaram exame físico e coleta de sangue.

O Projeto Bambuí foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, sendo que todos os participantes do estudo assinaram consentimento livre e esclarecido.

### ***4.2 Variáveis e Procedimentos de Coleta***

#### ***4.2.1 Variável dependente do estudo***

A presente tese incluiu três variáveis dependentes, relacionadas ao relato de queda nos doze meses precedentes à entrevista da linha de base. Para os idosos que reportaram alguma queda, visando a caracterização do evento, questionou-se o número de ocorrências no ano anterior, classificando-as em queda geral, recorrente (2 ou mais) e grave (relato de procura por serviços de saúde em decorrência do evento). O conceito utilizado de queda segue as recomendações da rede *Prevention of Falls Network Europe* (ProFaNE), considerando como um evento inesperado em que o indivíduo vem a repousar sobre o chão ou nível inferior. Essa é uma definição mais apropriada para estudos multicêntricos e/ou de base populacional (Lord et al, 2003).

#### *4.2.2 Variáveis explicativas (perfil de biomarcadores séricos)*

Em 2015, utilizando-se as alíquotas previamente congeladas do material sanguíneo, foram realizadas as dosagens de citocinas e quimiocinas, avaliadas nesse trabalho: interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, Fator de Necrose Tumoral-TNF), quimiocinas (CXCL8/IL-8, CXCL9, CCL2, CXCL10 e CCL5) e Proteína C-Reativa Ultra-Sensível (PCR-us). Para mensuração dos mesmos, foram colhidos cinco mL de sangue por punção venosa através do sistema de coleta a vácuo (Vacutainer, Becton Dickinson - BD) em um frasco contendo heparina sódica.

A citometria de fluxo em ensaios multiplex (kit de imunensaio CBA, Becton Dickinson Biosciences Pharmingen, EUA) foi utilizada para a determinação quantitativa das citocinas (kit inflamatório humano) e quimiocinas séricas (kit de quimiocinas humanas). O kit inflamatório CBA compreende microesferas acopladas ao anticorpo monoclonal (MoAb) contra as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IL-12 e IL-10, e o kit CBA de quimiocinas detecta CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5. Em uma segunda etapa, utilizou-se anticorpos anti-citocinas marcados fluorescentemente com ficoeritrina (PE). Assim, a concentração das citocinas individuais foi indicada pela sua intensidade fluorescente. Os dados foram adquiridos usando um citômetro de fluxo FACSVerse (Becton Dickinson, EUA) e o software BD FCAP Array 3.0 (Becton Dickinson, EUA) foi utilizado para análise das amostras. Os coeficientes de variação intra e inter-ensaios foram 5-10% e 7-12%, respectivamente. As dosagens de IL-6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5 foram expressas em medianas e intervalos interquartílicos, enquanto IL-1 $\beta$ , TNF, IL-12 e IL-10 mostraram níveis muito baixos detectáveis e foram considerados como variáveis dicotômicas (não detectáveis vs. detectáveis).

A dosagem de PCR-us foi realizada pelo método de imunonefelometria ultrasensível com partículas de látex, em um analisador automático de imunensaio para captação ultrasensível de partícula da PCR (BNII<sup>TM</sup>, Dade Behring, Marburg, Alemanha) rastreável ao padrão de referência internacional. As amostras que apresentaram resultados acima da linearidade do teste foram automaticamente diluídas e reavaliadas com o mesmo ensaio de PCR-us. Fatores pré-analíticos relacionados à coleta de sangue foram determinados conforme descrito anteriormente (Assunção et al, 2012).

#### *4.2.3 Seleção das variáveis de ajuste*

As possíveis variáveis associadas tanto às quedas quanto aos biomarcadores inflamatórios foram selecionadas para compor os modelos de ajuste, às quais poderiam confundir as associações entre as classes de quedas e os biomarcadores inflamatórios. Estes fatores foram selecionados de acordo com a literatura e combinados em blocos de informações referentes: às características sociodemográficas, comportamentos em saúde, condição de saúde e uso de medicamentos. O conjunto dessas variáveis é descrito no Quadro 2.

**Quadro 2.** Descrição das variáveis originais e reclassificadas, utilizadas nos modelos de ajustes progressivos para análises estatísticas, de acordo com os blocos.

Blocos	Variáveis	Recategorização	
		Queda Geral	Queda Recorrente e Grave
Condições Sociodemográficas	Idade (em anos)	Em anos contínuos	Faixa etária 0. 60-79 anos 1. 80 anos e mais
	Sexo	0. masculino 1. feminino	0. masculino 1. feminino
	Escolaridade	0. $\geq 4$ anos 1. $< 4$ anos	0. $\geq 4$ anos 1. $< 4$ anos
Comportamentos em saúde	Tabagismo (fumo de pelo menos 100 cigarros durante a vida)	Uso de tabaco: 0. Passado ou nunca 1. Atual	Uso de tabaco: 0. Passado ou nunca 1. Atual
	Etilismo (doses de álcool)	Consumo de risco: 0. $< 7$ doses/semana 1. $\geq 7$ doses/semana	Consumo de risco: 0. $< 7$ doses/semana 1. $\geq 7$ doses/semana para mulheres e $\geq 14$ doses/semana para homens
	Atividade Física (frequência, duração e intensidade de atividade física nos últimos 90 dias – cálculo de equivalentes metabólicos)	Classificação da atividade física semanal 0. $\geq 450$ MET.min/semana (ativos) 1. $<450$ MET.min/semana (sedentários)	Classificação da atividade física semanal 0. $\geq 450$ MET.min/semana (ativos) 1. $<450$ MET.min/semana (insuficientemente ativos)
Condição de Saúde e medicamentos	IMC (peso/estatura <sup>2</sup> )	0. 18-22 kg/m <sup>2</sup> (Eutrófico) 1. $<18$ kg/m <sup>2</sup> (Baixo Peso) 2. $>22$ kg/m <sup>2</sup>	Contínuo

	(Sobrepeso)	
Doenças crônicas (diagnóstico de HAS e DM, histórico de AVE, DAC, artrite/reumatismo, sintomas depressivos)	Número de doenças: 0. nenhuma 1. uma 2. duas ou mais	Multimorbidades (inclui comprometimento cognitivo e Chagas): 0. nenhuma ou uma 1. duas ou mais
Doença Chagas	Soropositividade: 0. Três exames negativos <i>T. cruzi</i> 1. Três exames sorológicos positivos para <i>T. cruzi</i>	Incluído no escore de multimorbidade
Mini Exame do Estado Mental (0 a 30 pontos)	Comprometimento cognitivo: 0. $\geq 22$ pontos 1. $< 22$ pontos	Incluído no escore de multimorbidade
Limitação em AVD (preparo de refeições, gerenciamento de dinheiro, compras, serviço de limpeza, uso de transporte público, levantar-se de uma cadeira, deitar ou levantar da cama, comer, tomar banho, vestir-se e continência)	Níveis de dificuldade: 0. Nenhuma ou alguma 1. Grande 2. Não consegue	Limitação: 0. nenhuma 1. uma ou mais
Limitação em mobilidade (andar, subir degraus, inclinar-se à frente e carregar pesos (5kg))	0. Nenhuma ou alguma 1. Grande 2. Não consegue	Limitação: 0. nenhuma 1. uma ou mais
Polifarmácia (número total de medicamentos em uso contínuo e concomitante)	0. $< 5$ medicamentos 1. $\geq 5$ medicamentos	Polifarmácia (número total de medicamentos em uso)

Nota: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, DM: Diabetes Mellitus, DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, AVE: Acidente Vascular Encefálico, DAC: Doença Arterial Coronariana.

Em relação ao tabagismo, os idosos foram investigados quanto ao hábito de fumar, sendo os participantes classificados em: (i) nunca fumantes (aqueles que não fumaram ou fumaram menos de 100 cigarros durante toda a vida); (ii) ex-fumantes (aqueles que já fumaram pelo menos 100 cigarros durante a vida, mas haviam parado de fumar); e (iii) fumantes atuais (aqueles que já fumaram 100 ou mais cigarros durante a vida e continuavam fumando) (Peixoto et al, 2006). Na análise, foi considerada somente a categoria “fumante atual” (sim/não).

O etilismo foi avaliado pelo número de doses de álcool consumida pelo idoso nos últimos 30 dias, classificada em consumo de risco de álcool. Um cartão ilustrado, mostrando

que uma dose de bebida alcoólica era equivalente uma lata de 350 ml de cerveja, um copo pequeno (120-150 ml) de vinho ou dose (30-50 ml) de bebida alcoólica destilada (cachaça, uísque e outros), foi mostrado para cada entrevistado. Considerando que a literatura ainda não apresentou consenso quanto à dosagem limite (Prais et al, 2008). Em seguida, na segunda análise, estratificou-se, conforme recomendação prévia, o consumo de acordo com o sexo (*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 1995)

Para o nível de atividade física, foi calculado o gasto energético, estimado pelo cálculo da taxa de equivalentes metabólicos (MET-minuto/semana), utilizando-se um questionário com 25 perguntas sobre a prática de atividade física global (lazer, trabalho, deslocamento, doméstica) nos últimos 90 dias, com informações sobre duração, frequência semanal e tipo de atividade, e considerando apenas as atividades realizadas por 10 minutos ou mais. A intensidade de cada atividade foi codificada de acordo ao Compêndio de Atividades Físicas, que permite comparações internacionais, e apenas atividades de intensidade moderada a vigorosa foram consideradas. Foram considerados indivíduos insuficientemente ativos (sedentários) aqueles cujo gasto de energia foi inferior a 450 MET.min/semana, que corresponde a menos 150 minutos por semana (Ramalho et al, 2011).

As doenças crônicas consideradas neste estudo foram agrupadas e classificadas quanto ao número concomitante, dentre: hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, acidente vascular encefálico, artrite/reumatismo e doença arterial coronariana. Para avaliação de hipertensão arterial, a pressão arterial (PA) foi medida no mínimo 30 minutos após a última ingestão de cafeína ou cigarro fumado, usando esfigmomanômetros de coluna de mercúrio (Tycos 5097-30, EUA) e estetoscópios Littman Cardiology II (EUA). Foram realizadas três medidas, após cinco minutos de repouso, com intervalos de dois minutos. A pressão arterial foi considerada como a média aritmética da segunda e terceira medidas. Foram considerados hipertensos os idosos que apresentaram valores médios de pressão diastólica maior que 90 mmHg e/ou média de pressão sistólica > 140 mmHg e/ou que referiram o uso de medicamentos antihipertensivos.

Os níveis séricos de glicemia de jejum foram determinados após um jejum de 12 horas, utilizando um analisador automático (Eclipse Vitalab, Merck, Holanda). Foram considerados diabéticos os idosos que apresentaram glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL ou referiram tratamento para a doença.

A história de AVE foi avaliada por meio de um questionário estruturado no qual o indivíduo respondia às seguintes perguntas: a) "*Você já teve alguma fraqueza ou paralisia em*

algum lado do seu rosto/face, um braço ou uma perna, que durou mais de cinco minutos?"; b) "Você já teve perda marcante da visão em um olho ou pronunciado escurecimento ou embaralhamento da visão em ambos os olhos, que durou mais de cinco minutos?"; c) "Você já teve uma grande tonteira ou desmaio que durou mais de cinco minutos?"; d) "Você já teve um período em que você perdeu a fala ou a capacidade de entender o que uma pessoa estava dizendo a você?" ("Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey", 1988-94, 1994). Também foi considerado o relato passado de AVE.

A presença de Doença Arterial Coronariana (DAC) foi verificada pela utilização de instrumento padronizado, o questionário de angina da WHO/Rose (Rose, 1962), além de ter sido considerada também a história de diagnóstico médico para infarto.

Foi considerado também o relato de reumatismo diagnosticado por médico, definido como resposta positiva à pergunta: "Você tem artrite ou reumatismo?" e resposta "pelo médico" à pergunta: "Como ficou sabendo que tinha artrite ou reumatismo?" (Machado, 2004).

Os sintomas depressivos foram medidos pelo *General Health Questionnaire* versão 12 (GHQ-12), pela qual detecta transtornos mentais não-psicóticos e tem sido bem estudado em muitos contextos, incluindo o Brasil. É um instrumento validado para detecção de sintomas depressivos na população idosa com ponto de corte  $\geq 5$  para a população de Bambuí (Castro-Costa et al, 2008).

A alta taxa de mortalidade por doença de Chagas entre os residentes da comunidade é consequência de infecção no passado pelo *Trypanosoma cruzi*. Embora a transmissão da referida infecção já tenha sido interrompida há pelo menos vinte anos, as taxas de soropositividade para *T. cruzi* entre idosos de Bambuí permanecem elevadas devido ao efeito de coorte. Assim, foi analisado a infecção pelo *T. cruzi* por três diferentes testes sorológicos: o ensaio de hemaglutinação (Biolab Mérieux, Rio de Janeiro, Brasil) e dois testes imunoenzimáticos (ELISA) (Abbott Laboratories, Inc., Chicago, Estados Unidos; e Wiener Laboratories, Rosario, Argentina). A infecção foi definida pela sorologia positiva em todos os três exames e a ausência de infecção quando todos os resultados foram negativos, mas 17 idosos foram excluídos das análises pela discordância de resultados (Lima-Costa et al, 2001).

O Mini-Exame do Estado Mental foi utilizado para avaliação da presença de comprometimento cognitivo. Estudo prévio realizado nessa população definiu um ponto de corte utilizando a distribuição de quartis. O escore menor que 22 correspondeu ao quartil

inferior e foi considerado para descrever a presença de comprometimento cognitivo (Castro-Costa et al, 2008).

A limitação funcional foi avaliada por autorrelato do idoso considerando as atividades de vida diária (AVD), incluindo as básicas e instrumentais, e a mobilidade. A avaliação das atividades básicas foi baseada em perguntas extraídas do modelo teórico de Katz e colaboradores (1970), às quais referem-se ao grau de dificuldade em seis atividades, a saber: tomar banho, vestir roupa, realizar transferência, alimentar sozinho, continência e levantar-se da cama. Para as atividades instrumentais foram selecionadas cinco atividades do modelo proposto por Lawton e Brody (1969), a saber: a capacidade de fazer compras sozinho, administrar seu dinheiro, realizar trabalhos domésticos, preparar seu próprio alimento e uso de transporte público. Na análise para este estudo, os idosos que eram capazes de realizar as atividades básicas e instrumentais, ainda que com algum grau de dificuldade, foram considerados independentes para AVDs.

A mobilidade foi avaliada por perguntas referentes a capacidade de caminhar dois ou três quarteirões, subir degraus, inclinar, agachar e ajoelhar, levantar ou carregar peso de 5kg, caminhar de um quarto a outro, levantar da cadeira sem apoio e se locomover sem auxílio de órtese. Foram considerados indivíduos sem comprometimento em mobilidade aqueles capazes de realizar todas essas tarefas.

Quanto ao uso de medicamentos, as seguintes perguntas foram utilizadas para a obtenção de informações: (1) *“Nos últimos três meses, você tomou algum remédio? [Não importa se foi receitado por médico ou não nem a razão pela qual está tomando o remédio]”*; (2) *“Qual o(s) nome(s) do(s) remédio(s) que está tomando ou tomou nos últimos três meses?”*; (3) *“Este(s) remédio(s) foi (foram) prescrito(s) por: médico/outro”*. Solicitou-se, ainda, ao entrevistado a apresentação da receita e/ou embalagem do remédio consumido. Após a verificação de todos os medicamentos utilizados, prescritos e não prescritos, foram categorizados em polifarmácia todos aqueles que faziam uso concomitante de cinco ou mais medicamentos (Loyola et al, 2008; Ramos et al, 2016).

Considerando que idosos que caem recorrente e gravemente forma um subgrupo entre aqueles que relatam quedas, as variáveis de ajuste foram recategorizadas afim de apresentar as características que diferenciavam em relação à idade (idosos jovens e octogenários), consumo de risco de álcool ajustado por sexo e índice de multimorbidade.

#### *4.3 Procedimentos de coleta*

As entrevistas foram realizadas na residência dos participantes por entrevistadores treinados e foram respondidas pelo próprio idoso ou por um respondente próximo, quando havia impossibilidade por motivos de saúde. A avaliação da pressão arterial e coleta de amostras de sangue para análises bioquímicas e dos biomarcadores inflamatórios foram realizadas na clínica de campo do projeto. Para os exames bioquímicos, os participantes foram orientados a realizarem jejum mínimo de 12 horas. As amostras foram centrifugadas, refrigeradas e, posteriormente, encaminhadas ao Laboratório de Epidemiologia e Antropologia Médica do Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ, em Belo Horizonte (Lima-Costa et al, 2011).

#### 4.4 Análise estatística

Foram realizadas análises descritivas e exploratórias de todas as variáveis incluídas no estudo, tanto para a população total quanto de acordo com os desfechos investigados. Para essa análise, as variáveis foram descritas por meio de proporções e médias (com os respectivos desvios padrão), comparando-se os grupos investigados (quedas gerais, quedas recorrentes e queda graves) utilizando-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste t de *Student* para proporções ou médias, respectivamente.

Em seguida, os níveis dos biomarcadores investigados foram também descritos para a população total e para cada categoria dos desfechos investigados. Nesse último caso, a proporção dos níveis detectáveis dos marcadores categorizados (IL-1 $\beta$ , TNF, IL-12, e IL-10) foram comparados entre as categorias dos desfechos pelo teste do qui-quadrado de Pearson, enquanto os níveis de IL-6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 CCL5 e PCR-us, descritos por mediana e intervalos interquartílicos, foram comparados entre as categorias de quedas pelo teste de Mann-Whitney.

Por fim, foi utilizada a regressão logística, estimando-se os valores de *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança (95%), sem ajustamento e com ajustamento progressivo, incluindo as variáveis sociodemográficas, acrescentando-se as variáveis de comportamentos em saúde e adicionando ao modelo anterior as variáveis de condições de saúde e uso de medicamentos. Essa análise foi realizada para todos os marcadores incluídos no estudo utilizando-se a distribuição em intervalo interquartil, para quedas em geral, e tercís, para queda recorrente e grave, de IL-6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2, CCL5 e PCR-us. Para os demais biomarcadores (IL-1 $\beta$ , TNF, IL-12 e IL-10), estimou-se os valores de *odds ratio* e intervalos de confiança (95%) para os níveis detectáveis.

Adicionalmente, para o relato de queda geral no último ano, os biomarcadores associados estatisticamente ( $p < 0,05$ ) no modelo final foram selecionados para compor o perfil inflamatório dos idosos, combinando-se o número de marcadores alterados conforme os intervalos interquartílicos (intermediários e/ou superiores), estimando-se os valores de *odds ratio* e intervalos de confiança (95%) para essa variável (número de marcadores alterados). Todas as análises foram realizadas no *software* Stata 13.0, considerando-se o nível de significância de 5%.

## 5 APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS

Artigo 1 (aceito para publicação na Revista de Saúde Pública\*)

### MARCADORES INFLAMATÓRIOS E OCORRÊNCIA DE QUEDAS EM IDOSOS: COORTE DE IDOSOS DE BAMBUÍ

*INFLAMMATORY MARKERS AND OCCURRENCE OF FALLS IN ELDERLY: BAMBUÍ  
COHORT OF ELDERLY*

### MARCADORES INFLAMATÓRIOS E QUEDAS EM IDOSOS

*INFLAMMATORY MARKERS AND FALLS IN ELDERLY*

Juleimar Soares Coelho de Amorim<sup>1</sup>, Juliana Vaz de Melo Mambrini<sup>2</sup>, Karen Cecília Lima Torres<sup>3</sup>, Andréa Teixeira-Carvalho<sup>3</sup>, Olindo Assis Martins-Filho<sup>3</sup>, Maria Fernanda Lima-Costa<sup>2</sup>, Sérgio Viana Peixoto<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Instituto René Rachou. Fiocruz Minas. Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento. Instituto René Rachou. Fiocruz Minas. Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Grupo Integrado de Pesquisas em Biomarcadores, Instituto René Rachou. Fiocruz Minas. Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>4</sup> Departamento de Enfermagem Aplicada. Escola de Enfermagem. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

**Correspondência:** Sérgio Viana Peixoto. Instituto René Rachou da Fundação Oswaldo Cruz.

Av. Augusto de Lima, 1715. Belo Horizonte, MG. CEP: 30.190-009. Email:

[sergio@minas.fiocruz.br](mailto:sergio@minas.fiocruz.br)

**Financiamento:** Instituto René Rachou/FIOCRUZ, CAPES, FAPEMIG (PP SUS APQ-03590-13).

\*Artigo foi aceito e aguarda publicação na Revista Saúde Pública. O comprovante de aceito se encontra no Apêndice A.

## RESUMO

**Objetivo:** Explorar os marcadores inflamatórios associados as quedas em idosos vivendo na comunidade.

**Métodos:** Estudo da Coorte de Idosos em Bambuí, envolvendo 1.250 idosos participantes da linha de base do projeto. Foram coletadas informações sobre quedas nos últimos 12 meses, classificadas quanto à prevalência, ocorrência (única ou múltipla) e gravidade (procura por serviços de saúde). O inquérito também continha informações a respeito das características sociodemográficas, comportamentais e condições de saúde, as quais foram utilizadas como fatores de confusão. As exposições pesquisadas incluíram: Interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12, Fator de Necrose Tumoral-TNF), Proteína C-Reativa Ultra-Sensível (PCRus) e Quimiocinas (CXCL9, CCL5, CCL10 e MCP1). O tratamento dos dados foi realizado por meio de regressão logística, obtendo-se *odds ratio* (OR) e intervalo de 95% de confiança (IC95%), utilizando-se o programa Stata 13.1.

**Resultados:** A prevalência de queda foi 27,1%, sendo que 40,1% relataram quedas múltiplas e 33,3% procuraram serviços de saúde. Após ajustes, permaneceram associados as quedas os níveis elevados de PCRus (OR:1,46; IC95%:1,04-2,03), CCL5 (OR:1,38; IC95%:1,01-1,90) e CXCL9 (OR:1,43; IC95%:1,02-2,02). Houve associação entre o número de marcadores elevados e a ocorrência de quedas: dois (OR: 1,47; IC95%: 1,02-2,12) e três (OR: 2,08; IC95%: 1,12-3,87) biomarcadores aumentados, levando a probabilidades preditas de quedas iguais a 32,0% e 39,4%, respectivamente.

**Conclusões:** Os biomarcadores associados, além dos já classicamente descritos na literatura, podem contribuir para o adequado entendimento do perfil inflamatório e associado as quedas em idosos.

**Palavras-Chave:** Acidente por Quedas. Inflamação. Inflammaging. Biomarcadores. Envelhecimento. Idoso.

## INTRODUÇÃO

As quedas representam um importante problema de saúde entre idosos, com relevante impacto no que tange à elevada prevalência e suas consequências, como hospitalização, incapacidade e morte<sup>1-3</sup>. De igual modo, constituem tema de ampla investigação científica, seja por sua natureza multifatorial, por suas repercussões na saúde da população, nos gastos com tratamento de saúde e na identificação de medidas preventivas e reabilitadoras<sup>3</sup>.

Inquéritos populacionais estimam que entre 28 e 42% dos idosos brasileiros caem pelo menos uma vez por ano<sup>4</sup>, representa dois terços dos acidentes, é um marcador de risco para mortalidade e forte preditor de limitação funcional<sup>5</sup>. As características associadas às quedas podem ser diversas, as quais destacam-se a idade (mais longevos), o local de moradia (domicílio), sexo (mulheres), síndromes geriátricas (multimorbidades, polifarmácia, fragilidade e sarcopenia), condição funcional (limitação em atividade de vida diária, mobilidade e equilíbrio), doenças específicas (diabetes, artrite, dor, acidente vascular encefálico, demências e déficit visual), estilo de vida (sedentarismo e etilismo) e comportamentos de risco em atividades domésticas, porém marcadores inflamatórios ainda são pouco explorados<sup>6,7</sup>.

O grau elevado de inflamação por longo prazo associado ao envelhecimento, denominado de *inflammaging*<sup>8</sup>, tem sido objeto de investigação por pesquisadores para compreensão de desfechos adversos em saúde<sup>9-11</sup>. Entre os determinantes das quedas, os biomarcadores em níveis plasmáticos elevados, tais como interleucinas, principalmente, o fator de necrose tumoral e proteína C-reativa, se apresentam como relevantes<sup>10,12,13</sup>. Embora sugere-se que essa relação possa ocorrer pela associação dos biomarcadores com eventos que precedem as quedas, tais como os declínios de funcionalidade, o desenvolvimento de fragilidade, transtornos cognitivos e sarcopenia<sup>14,15</sup>, pode-se supor que o grau de inflamação

pode ser também preditor precoce e sensível da ocorrência de quedas, antes mesmo do diagnóstico das alterações que acompanham o envelhecimento.

Devido ao custo elevado para a mensuração desses biomarcadores, sobretudo em estudos populacionais, e a complexidade na determinação do *inflammaging*, frequentemente os dados relativos aos perfis inflamatórios em longevos limitam-se a um pequeno subconjunto de citocinas. De igual modo, o desafio para compreender a complexidade das múltiplas causas das quedas em idosos tem recebido enorme esforço de pesquisadores. Logo, a investigação da associação entre uma extensa gama de marcadores inflamatórios e a ocorrência de quedas entre idosos, considerando outros fatores de confusão em potencial, pode contribuir para o conhecimento produzido até o momento sobre as vias da inflamação crônica e esse evento. Nesse sentido, o objetivo do estudo foi explorar os marcadores inflamatórios associados a ocorrência de quedas em idosos participantes da linha de base da Coorte de base populacional de idosos de Bambuí.

## **MÉTODOS**

### ***Delineamento do Estudo e População***

A Coorte de Idosos de Bambuí é um estudo prospectivo, de base populacional, conduzido em Bambuí (MG). Os participantes foram identificados, em 1996, a partir de um censo completo realizado na cidade. Todos os 1742 residentes com 60 anos e mais em 1º de janeiro de 1997 foram convidados a participarem da linha de base do estudo; 1606 (92,2%) foram entrevistados e 1496 (85,9%) realizaram exame físico e coleta de sangue. Foram utilizados os dados da linha de base da Coorte, sendo o material da coleta de sangue congelado a -80 °C. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da FIOCRUZ e todos os participantes concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### ***Variável dependente***

A variável dependente refere-se ao relato de queda nos doze meses precedentes à entrevista da linha de base. Para aqueles que reportaram alguma queda, visando a caracterização do evento, questionou-se o número de ocorrências no ano anterior, classificando-as em queda única e quedas recorrentes (2 ou mais) e também em relação à gravidade (relato de procura ou não por serviços de saúde em decorrência do evento). O conceito utilizado de queda segue as recomendações da rede *Prevention of Falls Network Europe* (ProFaNE), considerando como um evento inesperado em que o indivíduo vem a repousar sobre o chão ou nível inferior. Essa é uma definição mais apropriada para estudos multicêntricos e/ou de base populacional<sup>16</sup>.

### ***Variáveis explicativas (perfil inflamatório)***

Para os exames bioquímicos e imunológicos, os participantes foram orientados a realizarem jejum mínimo de 12 horas. As amostras de sangue coletadas foram centrifugadas, refrigeradas e, posteriormente, encaminhadas ao Laboratório de Epidemiologia e Antropologia Médica do Instituto René Rachou/FIOCRUZ em Belo Horizonte. O material incluiu a dosagem das citocinas e quimiocinas avaliadas nesse trabalho<sup>17,18</sup>. Em 2015, nessas alíquotas previamente congeladas, foram realizadas dosagens séricas dos seguintes marcadores inflamatórios: interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, Fator de Necrose Tumoral-TNF), quimiocinas (CXCL8/IL-8, CXCL9, CCL2, CXCL10 e CCL5) e Proteína C-Reativa Ultra-Sensível (PCR-us). Para mensuração dos mesmos, foram colhidos cinco mL de sangue por punção venosa por meio do sistema de coleta a vácuo (Vacutainer, Becton Dickinson - BD) em um frasco contendo heparina sódica.

A citometria de fluxo em ensaios multiplex (kit de imunoensaio CBA, Becton Dickinson Biosciences Pharmingen, EUA) foi utilizada para a determinação quantitativa das citocinas (kit inflamatório humano) e quimiocinas séricas (kit de quimiocinas humanas). O kit inflamatório CBA compreende microesferas acopladas ao anticorpo monoclonal (MoAb) contra as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IL-12 e IL-10, e o kit CBA de quimiocinas detecta CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5. Em uma segunda etapa, utilizou-se anticorpos anti-citocinas marcados fluorescentemente com ficoeritrina (PE). Assim, a concentração das citocinas individuais foi indicada pela sua intensidade fluorescente. Os dados foram adquiridos usando um citômetro de fluxo FACSVerse (Becton Dickinson, EUA) e o software BD FCAP Array 3.0 (Becton Dickinson, EUA) foi utilizado para análise das amostras. Os coeficientes de variação intra e inter-ensaios foram 5-10% e 7-12%, respectivamente. As dosagens de IL-6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5 e foram expressas em medianas e intervalos interquartílicos. IL-1 $\beta$ , TNF, IL-12 e IL-10 mostraram níveis muito baixos detectáveis e foram considerados como variáveis dicotômicas (não detectáveis vs. detectáveis).

### ***Fatores de confusão***

As variáveis de confusão foram selecionadas com base em pesquisas anteriores sobre quedas e sobre biomarcadores, incluindo fatores sociodemográficos (idade em anos, sexo e escolaridade em anos de estudo), comportamentos em saúde, condições de saúde e uso de medicamentos<sup>7,19</sup>.

Por meio de entrevista foram coletadas informações a respeito do consumo de álcool, tabagismo, nível de atividade física, história de AVE, infarto, artrite/reumatismo, sintomas depressivos e possível comprometimento cognitivo. As entrevistas foram realizadas na

residência dos participantes por entrevistadores treinados e foram respondidas pelo próprio idoso ou por um respondente próximo, quando havia impossibilidade por problemas de saúde.

A classificação do consumo de álcool de risco foi dada pelo relato de consumo de bebida alcoólica em sete ou mais doses por semana nos 12 meses anteriores à entrevista. Foram apresentados cartões demonstrando a quantidade de líquido correspondente a uma dose de cerveja, vinho ou aguardente, conforme padronização prévia<sup>17</sup>. Em relação ao tabagismo, os idosos foram classificados como “fumante atual”, caso tivessem fumado pelo menos 100 cigarros em toda vida e continuassem fumando no momento da entrevista. Informações sobre a prática de atividade física foram coletadas por meio de um questionário estruturado sobre o tipo de atividade, frequência e duração nos últimos 90 dias. O nível de atividade física foi calculado com base no nível de oxigênio consumido, quantificado pelo gasto energético em Equivalentes Metabólicos (MET). Foram consideradas somente as atividades moderadas e vigorosas, com duração mínima de 10 minutos contínuos e os indivíduos com gasto energético <450 MET.min/semana foram classificados como sedentários<sup>20</sup>.

A história de AVE foi avaliada por questionários padronizados (*Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94, 1994*); já o relato de infarto e artrite/reumatismo foi avaliado pela história de diagnóstico médico para essas condições. A presença de sintomas depressivos foi avaliada pelo instrumento GHQ-12 (*General Healthy Questionnaire*), adotando-se um ponto de corte  $\geq 5$  para o escore obtido nesse instrumento. O Mini-Exame do Estado Mental foi utilizado para avaliação da função cognitiva, utilizando-se ponto de corte previamente validado para essa população, que foi escore menor que 22, correspondendo ao quartil inferior<sup>21</sup>. Para avaliação do número de doenças crônicas (nenhuma, uma ou duas e mais), as seguintes condições foram incluídas: hipertensão arterial, diabetes mellitus, artrite, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio e sintomas depressivos. As informações referentes aos medicamentos de

uso contínuo foram coletadas por meio de elementos comprobatórios (receitas ou embalagens) e foi considerado polifarmácia o uso de cinco ou mais drogas simultaneamente<sup>22</sup>.

A capacidade funcional foi avaliada utilizando os domínios de mobilidade e de atividades básicas e instrumentais de vida diária (AVD). Para limitação na mobilidade foram selecionadas as seguintes tarefas: andar cerca de dois ou três quarteirões; subir degraus; inclinar-se, agachar-se e ajoelhar-se; e levantar ou carregar pesos (5kg). A limitação nas AVDs incluiu: preparação de refeições, gerenciamento de dinheiro, compras, serviço de limpeza; uso de transporte público; levantar-se de uma cadeira sem braços, deitar ou levantar da cama, comer, tomar banho, vestir-se; e ser capaz de ir ao banheiro em tempo. Os dois domínios considerados (AVDs e mobilidade) foram categorizados em três níveis (nenhuma ou alguma, grande dificuldade e não consegue), considerando o relato de dificuldades em pelo menos uma das tarefas.

O exame físico foi realizado na clínica de campo do projeto, por profissionais treinados e certificados pela equipe e incluiu a aferição da pressão arterial, glicose sanguínea, peso e altura corporal. A hipertensão foi definida pela pressão sistólica e/ou diastólica, igual ou maior que 140mmHg e 90mmHg, respectivamente. A aferição da pressão arterial foi realizada no mínimo 30 minutos após a última ingestão de cafeína ou cigarro fumado, usando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Tykos 5097-30, EUA) e estetoscópio Littman Cardiology II (EUA). Foram realizadas três medidas, após cinco minutos de repouso, com intervalos de dois minutos. Diabetes Mellitus foi definida com um nível de glicose sanguínea em jejum igual ou superior a 126mg/dL, sendo que aqueles que referiram tratamento medicamentoso para ambas as doenças foram também considerados com esse diagnóstico. Para avaliação antropométrica foi utilizado o índice de massa corporal (IMC), calculado como o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m) e os indivíduos foram classificados conforme padronização de Lipschitz<sup>23</sup>.

Considerando-se que Bambuí foi uma área endêmica para Doença de Chagas, transmitida pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, foi também considerada como potencial variável de confusão nas análises. A infecção foi definida pela sorologia positiva em três testes sorológicos: o ensaio de hemaglutinação (Biolab Mérieux, Rio de Janeiro, Brasil) e dois testes imunoenzimáticos (ELISA) (Abbott Laboratories. Inc., Chicago, EUA; e Wiener Laboratories, Rosario, Argentina).

### ***Análise estatística***

As análises não ajustadas foram baseadas nas características da população por meio de proporções e médias (com os respectivos desvios padrão) comparadas entre os grupos que reportaram e não reportaram quedas, por meio do teste do Qui-quadrado de Pearson, para proporção, incluindo os níveis detectáveis dos marcadores inflamatórios categorizados (IL-1 $\beta$ , TNF, IL-12, e IL-10), e do teste t de Student, para médias. Para os níveis de IL-6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5 e a comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney, considerando-se a mediana da distribuição em cada grupo.

Foi utilizada a regressão logística, estimando-se os valores de *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança (95%), sem ajustamento e com ajustamento progressivo, incluindo as variáveis sociodemográficas (Modelo 1), acrescentando-se as variáveis de comportamentos em saúde (Modelo 2) e adicionando ao modelo anterior as variáveis de condições de saúde e uso de medicamentos (Modelo 3). Essa análise foi realizada para todos os marcadores incluídos no estudo utilizando-se a distribuição em intervalo interquartil (IL-6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5), visando à observação do possível efeito dose-resposta na associação com quedas, ou considerando os níveis detectáveis (IL-1 $\beta$ , TNF, IL-12 e IL-10).

Os biomarcadores associados estatisticamente ( $p < 0,05$ ) no modelo final com o relato de quedas foram selecionados para compor o perfil inflamatório dos idosos, combinando-se o

número de marcadores alterados conforme os intervalos interquartílicos (intermediários e/ou superiores). Para isso, foi ajustado modelo de regressão logística e calculadas as probabilidades preditas de ocorrência de quedas para cada idoso, em função do número de marcadores alterados, mantendo o ajuste por todos os fatores de confusão considerados. Todos os modelos estatísticos da regressão logística foram adequados ao teste de qualidade de ajuste Hosmer-Lemeshow. Todas as análises foram realizadas no *software* Stata 13.0, considerando-se o nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Foram incluídos nessa análise 1.250 idosos, participantes da linha de base da coorte, que possuíam todas as informações consideradas nesse estudo. A prevalência de quedas foi de 27,1%, dos quais 40,1% dos idosos relataram quedas múltiplas e 33,3% procuraram atendimento nos serviços de saúde em consequência da mesma.

A Tabela 1 descreve as características da população estudada e a associação com quedas. Do total da população, 61,7% eram do sexo feminino e a média de idade foi 68,8 (desvio padrão = 6,9) anos, 17,3% eram fumantes atuais, 4,7% consumiam álcool, 27,3% e 25,5% não conseguiam realizar as AVDs e mobilidade e 22,6% classificados com polifarmácia. Considerando a associação não ajustada com quedas, essas covariáveis apresentaram diferença significativa entre os idosos que relataram o evento.

A Tabela 2 descreve a distribuição dos marcadores inflamatórios na população total e em relação ao evento estudado. A mediana dos níveis séricos de PCRus, CXCL10 e CXCL9 foi mais elevada no grupo que referiu alguma queda no ano anterior.

A Tabela 3 mostra as associações entre o relato de quedas e os marcadores inflamatórios, bruta e ajustadas por condições sociodemográficas, comportamentos em saúde, condição de saúde e usos de medicamentos. Considerando o ajuste completo (Modelo 3),

foram associadas ao relato de quedas os níveis mais elevados de PCRus (OR: 1,46; IC95%: 1,04-2,03), CCL5 (OR: 1,38; IC95%: 1,01-1,90) e CXCL9 (OR: 1,43; IC95%: 1,02-2,02). Maiores níveis de IL-6 e CXCL10 estiveram associados ao evento apenas na análise bruta.

A Tabela 4 mostra a associação entre o número de marcadores elevados (acima do terceiro intervalo interquartil) e a ocorrência de quedas, considerando aqueles que apresentaram associação significativa com o desfecho na análise anterior (PCRus, CCL-5 e CXCL9). Essa análise mostrou que dois (OR: 1,47; IC95%: 1,02-2,12) e três (OR: 2,08; IC95%: 1,12-3,87) marcadores nos níveis mais elevados associaram à ocorrência de quedas. A probabilidade predita de queda se eleva conforme o aumento de um, dois ou três marcadores alterados (acima do terceiro intervalo interquartil), respectivamente em 25,0% (IC95%:21,0-29,0), 32,0% (IC95%:27,0-37,0) e 39,4% (IC95%:27,0-52,0).

## DISCUSSÃO

Nessa população, as quedas foram mais frequentes entre idosos com níveis aumentados de PCRus, CCL5 e CXCL9, após ajuste cuidadoso por fatores que poderiam confundir essa associação. A análise do perfil inflamatório mostra elevação na chance de quedas segundo o número de biomarcadores com dosagens superiores, reforçando a relação entre inflamação e quedas, hipótese que norteou a condução dessa investigação. O presente estudo demonstrou que o perfil inflamatório dos idosos, caracterizado por alterações em três marcadores, foi uma importante medida para compreensão da associação com as quedas, sendo coerente com o fenômeno do *inflammaging*. No entanto, deve-se ressaltar que essa caracterização incluiu marcadores pouco explorados na literatura, como CXCL9 e CCL5, além da PCR. A maioria dos estudos analisam cada biomarcador isoladamente, porém é evidente compreender os perfis inflamatórios uma vez que nenhum biomarcador em particular é capaz de rastrear a multiplicidade das etiologias, fenótipos e fisiopatologia, especialmente

em idosos em que os eventos são complexos e as causas são múltiplas<sup>6</sup>. Assim, essa combinação de marcadores inflamatórios pode revelar o resultado de processos patogênicos distintos e complementar a interpretação das associações encontradas.

Embora os resultados observados nesse estudo, sobre marcadores específicos, não tenham sido ainda reportados em outras populações, essas associações são coerentes com evidências que demonstram a importância dos mecanismos inflamatórios para o aumento do risco de declínio físico e cognitivo, sarcopenia, fragilidade, doenças cardiovasculares, neurológicas e articulares<sup>9,10,12,19,24-26</sup>, que são eventos fortemente associados às quedas entre idosos. Nesse sentido, esses fatores de risco são apontados como mediadores entre inflamação e quedas, produzindo efeitos catabólicos nos músculos e sistema nervoso. Contudo, nesse estudo a associação da inflamação com quedas foi robusta, mesmo após o ajuste por variáveis que avaliaram, mesmo que indiretamente, esses mediadores. Assim, enquanto a inflamação pode levar a quedas por meio de seus vínculos com fatores de risco tradicionais e já bem descritos na literatura, outros mecanismos ainda inexplorados também parecem contribuir para a ocorrência desse evento e merecem maior investigação. Portanto, a associação entre queda e a tríade PCRus, CCL5 e CXCL9 revela novos marcadores associados, além dos já classicamente descritos na literatura.

A consistente associação observada nesse estudo sugere que a elevação dos níveis plasmáticos desses biomarcadores repercutem em quedas, independente do diagnóstico de outras condições que poderiam mediar essa associação. Esse resultado corrobora a hipótese de Esch<sup>13</sup> sobre a inflamação ser um denominador comum ou desencadeador para diferentes processos fisiopatológicos, sugerindo, portanto, que o grau de inflamação também é importante na compreensão dos determinantes das quedas. De maneira geral, talvez pela escassez de estudos que consideraram uma maior diversidade de biomarcadores, as evidências empíricas apontam a tríade PCR, IL-6 e TNF como os principais envolvidos nas alterações

que acompanham o envelhecimento e em suas consequências<sup>27</sup>, tais como desempenho físico e força muscular, inflamação sinovial nos quadris ou nos joelhos e a marcha em idosos. Dessa forma, indução da quimiotaxia das células T e respostas inflamatórias poderiam aumentar o risco de quedas, uma vez que aquelas medidas físicas-funcionais são preditores desse desfecho<sup>15</sup>.

Considerando, especificamente, a tríade de biomarcadores que permaneceu associada ao evento após ajuste pelos fatores de confusão, destaca-se os maiores níveis de PCRus, que são classicamente descritos como parte do fenômeno *inflammaging*. Estudos anteriores caracterizaram este biomarcador como participante da inflamação sistêmica, responsável pelo declínio físico-funcional global dos idosos<sup>15</sup>, o que corrobora com a compreensão da queda não somente como evento acidental<sup>2</sup>. Além disso, os resultados desta investigação reforçam a hipótese de um efeito independente sobre a elevação desse marcador e a ocorrência de queda, e não apenas por uma via mediada por outros desfechos, como sarcopenia, fragilidade e doenças crônicas<sup>6,9,12,15</sup>.

O mecanismo exato da relação causal entre o aumento das quimiocinas CXCL9 e CCL5 e a ocorrência de quedas em idosos ainda não está claro. Esta incerteza pode ser atribuída à complexidade dessa classe de biomarcadores inflamatórios, dada sua função redundante (múltiplas citocinas possuem os mesmos efeitos funcionais) e pleiotrópica (ação em diferentes tipos celulares e efeitos biológicos), assim como a complexidade da etiologia das quedas. Apesar disso, essas quimiocinas não induzem umas às outras, mas sim outros mediadores que estão presentes em traumatismos graves e tecidos específicos, como líquido sinovial, prolongando a atividade inflamatória crônica e mobilizando cálcio para participação da contração muscular e do metabolismo ósseo<sup>15,28</sup>. Ainda assim, cabe ressaltar, que esse estudo incluiu uma série de fatores de confusão, como doenças crônicas que também se

apresentam associadas a esses biomarcadores, ao desempenho físico e às quedas, o que sugere independência da associação entre o evento e a inflamação avaliada por essas quimiocinas.

Em relação aos níveis de IL-6, talvez um dos marcadores mais explorados em estudos sobre envelhecimento, nossos resultados demonstraram associação com quedas somente na análise bruta, perdendo associação com o desfecho logo no ajuste pela idade. Esse resultado corrobora investigação de Verghese et al<sup>29</sup> ao não identificarem associação estatisticamente significativa entre quedas e essa citocina, os quais os autores sugerem os níveis de estresse oxidativo como determinante das quedas. Embora os níveis elevados de IL-6 estejam associados à limitação funcional, disfunção na marcha, comprometimento cognitivo e fragilidade<sup>10,11,15</sup> nossos resultados evidenciam a falta de relação direta entre esse biomarcador e quedas. Nesse caso, o estresse oxidativo surge também como possível mecanismo causal das quedas, independentemente da idade, sexo, escolaridade e multimorbidades<sup>29</sup>. Contudo, estudo prévio tem sugerido que biomarcadores pró-inflamatórios estão associados com aumento do estresse oxidativo em idosos saudáveis, o que reafirma a hipótese da ocorrência desses eventos em idosos caídores concomitantemente<sup>30</sup>.

A sistemática de utilização dos biomarcadores, especialmente inflamatórios, para a população idosa ainda é incipiente, dado os custos elevados e os procedimentos de análises laboratoriais complexos. A partir da compreensão desses biomarcadores na determinação causal de quedas, nossos achados poderão ajudar a projetar a próxima geração de estudos que exploram a biologia das quedas, a incluir delineamentos de intervenção. As evidências científicas têm apontado que melhores condições de saúde pública e intervenções coletivas que resultem em diminuição da inflamação no início da vida podem levar a uma diminuição na morbidade resultante de condições crônicas em idosos<sup>13,14,27,29</sup>.

Entre as limitações do presente estudo, destacam-se sua natureza seccional que não permite estabelecer relação temporal entre as variáveis; e, o viés de informação, pela

dificuldade dos idosos em lembrar a ocorrência do evento no último ano, o que parece não ter influenciado nas estimativas considerando que a prevalência encontrada foi semelhante a outros estudos. Por outro lado, a presente análise foi conduzida em um estudo de base populacional, com elevada taxa de resposta, coleta de informações realizadas por instrumentos padronizados e entrevistadores profissionais treinados, o que garantiu a qualidade do dado, além de ter incluído uma ampla gama de biomarcadores e fatores de confusão. Assim, o estudo acrescenta ao conhecimento já produzido a evidência de novos biomarcadores associados a esse desfecho.

Em resumo, nossos achados mostraram que, em uma população de idosos brasileiros, níveis elevados de PCRus, CCL5 e CXCL9, além do perfil inflamatório baseado nesses marcadores, tem associação com a ocorrência de quedas, independentemente das condições sociodemográficas, comportamentos em saúde, condições de saúde e uso de medicamentos. Essas evidências podem contribuir para o entendimento do mecanismo implicado na ocorrência desse agravo, favorecendo planejamento de ações voltadas ao acompanhamento individual e coletivo da população com maior vulnerabilidade a esse desfecho, pelo menos no que se refere ao perfil de inflamação desse segmento populacional.

## REFERÊNCIAS

1. Bergland A. Fall risk factors in community-dwelling elderly people. *Norsk Epidemiologi* 2012;22(2):151-164. DOI: [10.5324/nje.v22i2.1561](https://doi.org/10.5324/nje.v22i2.1561)
2. Ribeiro AP, Souza ER, Sousa CAM, Freitas MG. Quedas acidentais nos atendimentos de urgência e emergência: resultados do VIVA Inquérito de 2014. *Cienc Saúde Coletiva* 2016;21(12):3719-3727. DOI: [10.1590/1413-812320152112.18452016](https://doi.org/10.1590/1413-812320152112.18452016).
3. Shumway-Cook A, Ciol MA, Hoffman J, Dudgeon BJ, Yorkston K, Chan L. Falls in the Medicare population: incidence, associated factors, and impact on health care. *Phys. Ther.* 2009;89(4):324-332. DOI: [10.2522/ptj.20070107](https://doi.org/10.2522/ptj.20070107)
4. Vieira LN, Gomes AP, Bierhals IO, Farías-Antunez S, Ribeiro CG, Miranda VIA et al. Quedas em idosos no Sul do Brasil: prevalência e determinantes. *Rev Saude Publica* 2018;52:22:1-13. DOI: [10.11606/s518-8787.2018052000103](https://doi.org/10.11606/s518-8787.2018052000103).
5. Perracini MR, Ramos LR. Fatores associados a quedas em uma coorte de idosos residentes na comunidade. *Rev Saúde Pública* 2002;36(6):709-16. DOI: [10.1590/S0034-89102002000700008](https://doi.org/10.1590/S0034-89102002000700008).
6. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:278-286. DOI: [10.1002/jcsm.12051](https://doi.org/10.1002/jcsm.12051)
7. Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, Vecchia CL, Negri E. Risk factors for falls community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2010;21(5):658-668. DOI: [10.1097/EDE.0b013e3181e89905](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181e89905).
8. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(1):S4-9. DOI: [10.1093/gerona/glu057](https://doi.org/10.1093/gerona/glu057)
9. Di Napoli MD, Elkind MSV, Godoy DA, Singh P, Papa F, Popa-Wagner A. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review. *Expert Review Cardiovasc Ther* 2011;9(12):1565-1584. DOI: [10.1586/erc.11.159](https://doi.org/10.1586/erc.11.159).
10. Lima-Costa MF, Mambrini JVM, Torres KCL, Peixoto SV, Andrade FB, Oliveira C et al. Multiple inflammatory markers and 15-year incident ADL disability in admixed older adults: The Bambuí-Epigen Study. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;72:103-107. DOI: [10.1016/j.archger.2017.05.013](https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.05.013).
11. Lima-Costa MF; Mambrini JVM.; Torres KCL; Peixoto SV; Oliveira C; Tarazona-Santos E; Teixeira-Carvalho A; Martins-Filho OA. Predictive value of multiple cytokines and

- chemokines for mortality in an admixed population: 15-year follow-up of the Bambuí-Epigen (Brazil) cohort study of aging. *Exp Gerontol* 2017;98:47-53. DOI: 10.1016/j.exger.2017.08.002.
12. Baylis D, Bartlett DB, Syddall HE, Ntani G, Gate CR, Cooper C, Lord JM, Sayer AA. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age (Dordr)* 2013;35(3):963-971. DOI: 10.1007/s11357-012-9396-8.
  13. Esch T, Stefano GB. Proinflammation: a common denominator or initiator of different pathophysiological disease processes. *Med Sci Monit* 2002;8(5):1-9.
  14. Stepanova M, Rodriguez E, Birerdinc A, Baranova A. Age-independent rise of inflammatory scores may contribute to accelerated aging in multi-morbidity. *Oncotarget* 2015;6(3):1414-21. DOI: 10.18632/oncotarget.2725.
  15. Cesari M, Penninx BWJH, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Williams GR et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2004;59(3):242-248.
  16. Lord SR, Menz HB, Tiedemann A. A physiological profile approach to falls risk assessment and prevention. *Phys Ther.* 2003;83(3):237–252.
  17. Lima-Costa MF, Firmo JOA, Uchôa E. The Bambuí Cohort Study of Aging: methodology and health profile of participants at baseline. *Cad Saude Publica* 2011;27(3):S327-S335.
  18. Torres KCL, Rezende VB, Lima-Silva ML, Santos LJS, Costa CG, Mambrini JVM et al. Immune senescence and biomarkers profile of Bambuí aged population-based cohort. *Exp Gerontol* 2018;103:47-56. DOI: 10.1016/j.exger.2017.12.006.
  19. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourshahemi F. Proinflammatory cytokines, aging and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(2):877-82. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
  20. Ramalho JRO, Lima-Costa MF, Firmo JOA, Peixoto SV. Gasto energético com atividades físicas em idosos brasileiros residentes em comunidade: evidências do estudo de coorte de idosos de Bambuí. *Cad Saude Publica* 2011;27(3):s399-s408. DOI: 10.1590/S0102-311X2011001500010.
  21. Castro-Costa E, Lima-Costa MF, Carvalhais S, Firmo JOA, Uchoa E. Factors associated with depressive symptoms measured by the 12-item General Health Questionnaire in CommunityDwelling older adults (The Bambuí Health Aging Study). *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30(2):104-9. DOI: 10.1590/S1516-4462008005000007.

22. Loyola Filho AI, Uchôa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF. Influência da renda na associação entre disfunção cognitiva e polifarmácia: Projeto Bambuí. *Rev Saude Publica* 2008;42:89-99. DOI: 10.1590/S0034-89102008000100012.
23. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994; 21(1):55-67.
24. Dalmeier D, Klenk J, Peter RS, Denking M, Peter R, Rapp K et al. A prospective assessment of cardiac biomarkers for hemodynamic stress and necrosis and the risk of falls among older people: the ActiFE study. *Eur J Epidemiol* 2016;31(4):427-35. DOI: 10.1007/s10654-015-0059-9.
25. Mekli K, Nazroo JY, Marshal AD, Kumari M, Pendleton N. Proinflammatory genotype is associated with frailty phenotype in the English Longitudinal Study of Ageing. *Aging Clin Exp Res* 2016;28(3):413-21. DOI: 10.1007/s40520-015-0419-z.
26. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2016;31:1-8. DOI: 10.1016/j.arr.2016.08.006.
27. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev* 2011;10(3):319-329. DOI: 10.1016/j.arr.2010.11.002.
28. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000;18:217-42.
29. Verghese J, Ayres E. Biology of falls: preliminary cohort study suggesting a possible role for oxidative stress. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(6):1306-1309. DOI: 10.1111/jgs.14822.
30. Liu H, Yang Y, Huang G, Tan S, Liu Y. Positive association of pro-inflammatory biomarkers and increased oxidative stress in the healthy elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54:e8-e12. DOI: 10.1016/j.archger.2011.05.016.

**Tabela 1.** Condições sociodemográficas, comportamentos em saúde, condições de saúde e uso de medicamentos, de acordo com o relato de quedas no último ano. Linha de base da Coorte de Bambuí.

Características	Total (N=1.250)	Quedas		valor p <sup>a</sup>
		Não (n=911)	Sim (n=339)	
<i>Condição Sociodemográfica</i>				
Idade em anos, média (desvio padrão)	68,8 (6,9)	68,4 (6,7)	69,8 (7,4)	0,001
Sexo feminino	61,7	56,6	75,2	<0,001
Escolaridade <4 anos	63,2	62,5	64,5	0,743
<i>Comportamentos em Saúde</i>				
Tabagismo atual	17,3	18,4	14,2	0,001
Etilismo $\geq 7$ doses/semana	4,7	5,2	3,5	0,001
Insuficientemente ativos	26,8	26,0	28,9	0,305
<i>Condição de Saúde e Medicamentos</i>				
Estado Nutricional (IMC)				0,210
Eutrófico (18-22 kg/m <sup>2</sup> )	39,7	40,9	36,3	
Baixo Peso (<18 kg/m <sup>2</sup> )	27,8	27,9	27,7	
Sobrepeso (>22 kg/m <sup>2</sup> )	32,5	31,2	36,0	
Número de doenças crônicas <sup>b</sup>				0,130
Uma	35,4	33,9	39,5	
Duas ou mais	46,7	47,3	45,1	
Sorologia positiva para <i>T. cruzi</i>	37,0	36,0	39,5	0,251
Comprometimento cognitivo (MEEM<22)	22,1	20,8	25,7	0,062
Limitações em AVD				<0,001
Nenhuma ou alguma	52,7	56,3	43,1	
Grande	20,0	20,4	18,9	
Não consegue	27,3	23,3	38,1	
Limitações em Mobilidade				0,001
Nenhuma ou alguma	57,9	60,0	52,2	
Grande	16,6	17,3	14,5	
Não consegue	25,5	22,6	33,3	
Polifarmácia (uso de 5 ou mais medicamentos)	22,6	21,0	26,8	0,027

Nota: Valores expressos em percentuais, exceto quando especificado. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; AVD: atividades de vida diária. <sup>a</sup>Teste t Student ou teste do Qui-quadrado de Pearson. <sup>b</sup>Hipertensão arterial, diabetes mellitus, artrite/reumatismo, AVE, infarto agudo do miocárdio e sintomas depressivos.

**Tabela 2.** Distribuição dos marcadores inflamatórios em relação à ocorrência de quedas no último ano. Linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí.

Marcadores Inflamatórios	Total	Queda		valor p <sup>a</sup>
		Não	Sim	
IL-1 $\beta$ (>0,01 pg/mL), %	22,6	21,8	24,5	0,321
IL-6, mediana (IQR)	1,0 (0,4-2,1)	1,0 (0,4-2,0)	1,2 (0,5-2,2)	0,121
TNF (>0,02 pg/mL), %	17,5	16,5	20,4	0,108
IL-12 (>0,02 pg/ml), %	7,8	7,2	9,1	0,264
IL-10 (>0,01 pg/mL), %	42,6	42,8)	41,9	0,769
CXCL8, mediana (IQR)	3,0 (1,5-5,4)	2,9 (1,6-5,4)	3,0 (1,7-5,6)	0,268
CXCL9, mediana (IQR)	2118,9 (1231-4141,8)	2156,7 (1145,7-3804,1)	2851,8 (1465,0-5104,1)	<0,001
CXCL10, mediana (IQR)	3026,8 (1982,4-4712,2)	2906,6 (1939,3-4489,8)	3318,1 (2145,6-5204,9)	0,017
CCL2, mediana (IQR)	38,4 (25,3-56,8)	39,0 (25,4-56,6)	37,1 (24,3-57,9)	0,697
CCL5, mediana (IQR)	863,1 (547,6-1612,4)	831,9 (527,0-1598,7)	950,5 (594,2-1712,4)	0,055
PCR-us, mediana (IQR)	3,2 (1,4-6,5)	3,1 (1,3-6,1)	3,9 (1,6-7,6)	0,003

Nota: IQR: intervalo interquartil. <sup>a</sup>Teste Mann-Whitney para comparação das medianas ou Teste Qui-quadrado para comparação entre proporções.

**Tabela 3.** Associação entre o relato de quedas no último ano e marcadores inflamatórios. Linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí.

Marcadores inflamatórios	Odds ratio (Intervalo de Confiança 95%)			
	Bruto	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-1 $\beta$ <sup>a</sup>	1,16 (0,87-1,56)	1,10 (0,82-1,49)	1,09 (0,80-1,47)	1,09 (0,79-1,50)
IL-6 <sup>b</sup> em pg/mL (ref: <0,45)				
0,45-2,18	1,28 (0,94-1,74)	1,19 (0,87-1,63)	1,19 (0,87-1,63)	1,17 (0,84-1,62)
>2,18	<b>1,40 (1,02-1,91)</b>	1,34 (0,98-1,85)	1,35 (0,98-1,87)	1,30 (0,93-1,80)
TNF <sup>a</sup>	1,30 (0,94-1,78)	1,32 (0,79-1,34)	1,30 (0,94-1,80)	1,23 (0,88-1,72)
IL-12 <sup>a</sup>	1,29 (0,82-2,01)	1,32 (0,79-1,34)	1,31 (0,83-2,07)	1,19 (0,74-1,90)
IL-10 <sup>a</sup>	0,96 (0,75-1,24)	0,95 (0,74-1,23)	0,95 (0,73-1,23)	0,96 (0,74-1,25)
CXCL8 <sup>b</sup> em pg/mL (ref: <1,6)				
1,6-5,66	1,31 (0,97-1,78)	1,26 (0,93-1,73)	1,25 (0,92-1,71)	1,29 (0,94-1,77)
>5,66	1,24 (0,91-1,69)	1,22 (0,88-1,68)	1,20 (0,87-1,65)	1,19 (0,85-1,65)
CXCL9 <sup>b</sup> em pg/mL (ref: <1231,86)				
1231,86-4279,89	1,23 (0,90-1,69)	1,21 (0,88-1,67)	1,21 (0,88-1,68)	1,23 (0,89-1,71)
>4278,89	<b>1,68 (1,24-2,29)</b>	<b>1,46 (1,05-2,02)</b>	<b>1,45 (1,05-2,02)</b>	<b>1,43 (1,02-2,02)</b>
CXCL10 <sup>b</sup> em pg/mL (ref: <1984,25)				
1984,25-4847,78	1,27 (0,93-1,73)	1,14 (0,83-1,57)	1,14 (0,82-1,57)	1,14 (0,82-1,58)
>4847,78	<b>1,58 (1,16-2,16)</b>	1,35 (0,98-1,85)	1,35 (0,98-1,86)	1,36 (0,98-1,89)
CCL2 <sup>b</sup> em pg/mL (ref: <25,41)				
25,41-57,56	0,84 (0,62-1,14)	0,86 (0,63-1,17)	0,85 (0,63-1,16)	0,89 (0,65-1,23)
>57,56	0,95 (0,70-1,29)	0,95 (0,69-1,29)	0,95 (0,70-1,30)	0,93 (0,68-1,28)
CCL5 <sup>b</sup> em pg/mL (ref: <553,37)				
553,37-1622,97	1,13 (0,83-1,53)	1,26 (0,92-1,73)	1,25 (0,91-1,72)	1,26 (0,91-1,74)
>1622,97	<b>1,23 (0,91-1,67)</b>	<b>1,39 (1,01-1,90)</b>	<b>1,39 (1,01-1,90)</b>	<b>1,38 (1,01-1,90)</b>
PCR-us <sup>b</sup> em mg/L (ref: <1,42)				
1,42-6,7	1,24 (0,91-1,70)	1,23 (0,89-1,70)	1,24 (0,90-1,72)	1,20 (0,86-1,67)
>6,7	<b>1,62 (1,19-2,21)</b>	<b>1,54 (1,12-2,10)</b>	<b>1,55 (1,13-2,13)</b>	<b>1,46 (1,04-2,03)</b>

<sup>a</sup>Níveis detectáveis (>0,01 para IL-1 $\beta$  e IL-10; >0,02 para IL-12 e TNF), versus não detectáveis. <sup>b</sup>Intervalo interquartil da distribuição.

Modelo 1: ajustado por condição sociodemográfica; Modelo 2: ajustado por condição sociodemográfica e comportamentos de saúde; Modelo 3: ajustado por condição sociodemográfica, comportamentos de saúde, condições de saúde e uso de medicamentos.

**Tabela 4.** Associação entre o relato de quedas no último ano e número de marcadores com valores aumentados (acima do terceiro intervalo interquartil). Linha de base da Coorte de Idosos de Bambiú.

Número de marcadores com níveis elevados	<i>Odds ratio</i> (Intervalo de Confiança 95%)			
	Bruto	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Nenhum	1,00	1,00	1,00	1,00
Um	1,15 (0,85-1,56)	1,08 (0,79-1,49)	1,08 (0,79-1,48)	1,02 (0,74-1,41)
Dois	<b>1,70 (1,21-2,39)</b>	<b>1,57 (1,10-2,23)</b>	<b>1,57 (1,10-2,24)</b>	<b>1,47 (1,02-2,12)</b>
Três	<b>2,59 (1,44-4,68)</b>	<b>2,29 (1,25-4,19)</b>	<b>2,29 (1,25-4,20)</b>	<b>2,08 (1,12-3,87)</b>

Modelo 1: ajustado por condição sociodemográfica; Modelo 2: ajustado por condição sociodemográfica e comportamentos de saúde; Modelo 3: ajustado por condição sociodemográfica, comportamentos de saúde, condições de saúde e uso de medicamentos.

**Artigo 2 (submetido à Cadernos de Saúde Pública)\***

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS À RECORRÊNCIA E  
GRAVIDADE DE QUEDAS: COORTE DE IDOSOS DE BAMBUÍ**

*Inflammatory markers associated with recurrence and severe falls: Bambuí Cohort of older adults*

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS ÀS QUEDAS EM IDOSOS**

*Inflammatory markers associated with falls in older adults*

Juleimar Soares Coelho de Amorim<sup>1</sup>, Karen Cecília Lima Torres<sup>3,5</sup>, Andréa Teixeira-Carvalho<sup>3</sup>, Olindo Assis Martins-Filho<sup>3</sup>, Maria Fernanda Lima-Costa<sup>2</sup>, Sérgio Viana Peixoto<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Instituto René Rachou. Fiocruz Minas. Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento. Instituto René Rachou. Fiocruz Minas. Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>3</sup> Grupo Integrado de Pesquisas em Biomarcadores, Instituto René Rachou. Fiocruz Minas. Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>4</sup>Departamento de Enfermagem Aplicada. Escola de Enfermagem. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>5</sup>Faculdade de Medicina. Universidade José do Rosário Vellano, UNIFENAS, Belo Horizonte, MG, Brasil.

**Correspondência:** Sérgio Viana Peixoto. Instituto René Rachou da Fundação Oswaldo Cruz. Av. Augusto de Lima, 1715. Belo Horizonte, MG. CEP: 30.190-009. Email: [sergio@minas.fiocruz.br](mailto:sergio@minas.fiocruz.br)

**Financiamento:** Instituto René Rachou/FIOCRUZ, CAPES, FAPEMIG (PP-SUS-APQ-03590-13)

\*Artigo foi submetido e aguarda parecer da Cadernos de Saúde Pública. O comprovante de submissão se encontra no Apêndice B.

**Resumo**

**Objetivo:** Explorar os marcadores inflamatórios associados à queda recorrente e queda grave em idosos vivendo na comunidade.

**Métodos:** Estudo da Coorte de Idosos em Bambuí, envolvendo 1.304 participantes da linha de base do estudo. Foram coletadas informações sobre quedas nos últimos 12 meses, classificadas quanto à recorrência (duas ou mais no período) e gravidade (procura por serviços de saúde). As exposições pesquisadas incluíram: interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e IL-12, Fator de Necrose Tumoral-TNF), quimiocinas (CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5) e Proteína C-Reativa Ultra-Sensível (PCR-us). Os fatores de confusão incluíram características sociodemográficas, comportamentais, condições de saúde e capacidade funcional. As associações foram avaliadas por meio de regressão logística, obtendo-se *odds ratio* (OR) e intervalo de 95% de confiança (IC95%), utilizando-se o programa Stata 13.1.

**Resultados:** A prevalência de queda recorrente foi de 10,7% e grave de 9,0%. Considerando os ajustes, os níveis elevados de IL-12 (OR: 1,92; IC95%: 1,09-3,37) e CXCL9 (OR: 1,67; IC95%: 1,05-2,66) permaneceram associados com o relato de quedas recorrentes, enquanto maiores níveis de TNF (OR: 1,58; IC95%: 1,01-2,50), IL-12 (OR: 2,04; IC95%: 1,13-3,70), CXCL10 (OR: 1,75; IC95%: 1,04-2,92) e CCL5 (OR: 1,90; IC95%:1,18-3,07) foram associados ao relato de queda grave.

**Conclusões:** Os biomarcadores associados podem contribuir para o entendimento do mecanismo implicado na ocorrência de queda recorrente e grave, identificando idosos mais vulneráveis, o que pode favorecer planejamento de ações voltadas ao acompanhamento individual e coletivo da população.

**Palavras-Chave:** Acidente por Quedas; Idoso; Inflamação; Biomarcadores.

## INTRODUÇÃO

Mesmo sendo um evento passível de prevenção, as quedas em idosos representam um problema de saúde pública dada à sua elevada prevalência, ao aumento do risco de incapacidades e à mortalidade por causas externas, assim como aos altos custos associados às hospitalizações<sup>1,2,3</sup>. As quedas recorrentes e graves formam um subgrupo com perfil diferenciado, entre os idosos que tiveram alguma queda. A primeira é definida pela ocorrência de duas ou mais quedas em um intervalo de tempo definido. A segunda é definida pela procura por serviços de saúde devido ao evento. Nesse subgrupo, observa-se prolongamento da hospitalização, complicações infecciosas, maiores custos com reabilitação e maior utilização dos serviços de saúde<sup>4,5</sup>.

Estudos populacionais estimam que cerca de 30% a 60% dos idosos caem ao menos uma vez ao ano, entre 5% e 20% caem recorrentemente e 10% das quedas resultam em algum tipo de lesão, das quais entre 5% e 10% são graves, incluindo fraturas de quadril ou fêmur<sup>6</sup>. Os fatores de risco para quedas acidentais estão relacionados ao contexto (extrínsecos), tais como má iluminação, calçadas inadequadas e pavimentação irregular. Os fatores de risco para quedas recorrentes e graves estão relacionados a fatores intrínsecos, sobretudo ao acúmulo de fatores concomitantes, tais como a idade avançada (80 anos e mais), multimorbidade, pior condição nutricional e incapacidade<sup>7</sup>. A literatura não mostra estudos examinando a associação entre marcadores inflamatórios e a ocorrência de quedas<sup>8,9</sup>.

A imunossenescência é caracterizada por uma remodelação do sistema imunológico que engloba alterações na composição, fenótipo e funcionamento de células imunes periféricas, bem como o estado de inflamação sistêmica, denominado *inflammaging*, que é caracterizado por alterações nos níveis séricos de marcadores inflamatórios clássicos, como IL-6, IL-1 e TNF<sup>10,11</sup>. Os biomarcadores podem ser úteis na compreensão das mudanças funcionais relacionadas ao envelhecimento, mas também para elucidar o processo fisiopatológico que precede o surgimento de agravos na saúde dos idosos, tal como o prolongado tempo de atividade inflamatória, a latência da sua resposta sistêmica e a síndrome de compensação anti-inflamatória, que ocorrem na fragilidade, sarcopenia, hospitalização, incapacidade e fraturas ósseas<sup>12-14</sup>. As investigações atuais estabelecem uma rede causal complexa, composta por estilos de vida, condições de saúde e capacidade funcional, como risco tanto para quedas recorrentes e graves quanto para elevação crônica da inflamação<sup>9,10,15-17</sup>. Pode-se supor, portanto, que o grau de inflamação pode funcionar como preditor precoce

da ocorrência de quedas, sobretudo as recorrentes e graves, antes mesmo do diagnóstico das demais alterações que acompanham o envelhecimento.

As pesquisas epidemiológicas sobre inflamação e envelhecimento limitam-se a um pequeno subconjunto de citocinas, além de não explorarem os riscos relacionados à recorrência e gravidade das quedas. Logo, a investigação da associação entre uma extensa gama de marcadores inflamatórios e a ocorrência de quedas recorrentes e graves entre idosos, considerando potenciais fatores de confusão, pode contribuir para o conhecimento sobre a associação entre biomarcadores imunológicos e esses eventos. Ademais, explorar os fatores associados às quedas recorrentes e graves é relevante, pois parecem ter magnitudes diferentes em comparação à queda acidental<sup>6,18</sup>. Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi analisar a associação entre queda recorrente e grave e uma ampla gama de biomarcadores inflamatórios entre idosos vivendo na comunidade.

## **MÉTODOS**

### ***Delineamento do Estudo e População***

A Coorte de Idosos de Bambuí é um estudo prospectivo, de base populacional, conduzido em Bambuí (MG). Todos os 1742 residentes na cidade com 60 anos e mais em 1º de janeiro de 1997 foram convidados a participarem da linha de base do estudo; 1606 (92,2%) foram entrevistados e 1496 (85,9%) realizaram exame físico e coleta de sangue. Foram elegíveis para a presente análise aqueles que autorizaram a coleta de sangue e tiveram os marcadores da inflamação mensurada (n= 1304). Maiores detalhes sobre a coorte de idosos de Bambuí podem ser vistos em publicação anterior<sup>19</sup>.

### ***Variáveis dependentes***

Foram consideradas duas variáveis dependentes, constituídas pelo relato de quedas recorrentes e graves, nos doze meses precedentes à entrevista. Queda recorrente foi caracterizada como o relato de duas ou mais quedas no período e queda grave como a procura por serviços de saúde, ocorrência de fratura ou ferimento como consequência da queda, no mesmo período.

### ***Variáveis explicativas (perfil de biomarcadores séricos)***

Para os exames imunológicos, os participantes foram orientados a realizar jejum mínimo de 12 horas, tendo sido colhidos cinco mL de sangue por punção venosa através do

sistema de coleta a vácuo (Vacutainer, Becton Dickinson - BD) em um frasco contendo heparina sódica. As amostras de sangue foram coletadas na linha de base do estudo, centrifugadas, refrigeradas e congeladas a -80 °C, para análise posterior. Em 2015, nessas alíquotas previamente congeladas, foram realizadas dosagens séricas dos seguintes marcadores inflamatórios: interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, Fator de Necrose Tumoral-TNF), quimiocinas (CXCL8/IL-8, CXCL9, CCL2, CXCL10 e CCL5) e Proteína C-Reativa Ultra-Sensível (PCR-us)<sup>19,20</sup>.

A citometria de fluxo em ensaios multiplex (kit de imunoensaio CBA, Becton Dickinson Biosciences Pharmingen, EUA) foi utilizada para a determinação quantitativa das citocinas (kit inflamatório humano) e quimiocinas séricas (kit de quimiocinas humanas). O kit inflamatório CBA compreende microesferas acopladas ao anticorpo monoclonal (MoAb) contra as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IL-12 e IL-10, e o kit CBA de quimiocinas detecta CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5. Em uma segunda etapa, utilizou-se anticorpos anti-citocinas marcados fluorescentemente com ficoeritrina (PE). Assim, a concentração das citocinas individuais foi indicada pela sua intensidade fluorescente. Os dados foram adquiridos usando um citômetro de fluxo FACSVerse (Becton Dickinson, EUA) e o software BD FCAP Array 3.0 (Becton Dickinson, EUA) foi utilizado para análise das amostras. Os coeficientes de variação intra e inter-ensaios foram 5-10% e 7-12%, respectivamente. As dosagens de IL-6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5 foram expressas em medianas e intervalos interquartílicos. IL-1 $\beta$ , TNF, IL-12 e IL-10 mostraram níveis muito baixos detectáveis e foram considerados como variáveis dicotômicas (não detectáveis vs. detectáveis).

### ***Variáveis de confusão***

As variáveis de confusão foram selecionadas com base em pesquisas anteriores sobre quedas e sobre biomarcadores entre idosos, incluindo fatores sociodemográficos (idade em anos, sexo e escolaridade em anos de estudo), comportamentos em saúde, condições de saúde e uso de medicamentos<sup>17,21</sup>.

Por meio de entrevista foram coletadas informações a respeito do consumo de álcool, tabagismo, nível de atividade física, multimorbidade, polifarmácia e incapacidade. As entrevistas foram realizadas na residência dos participantes por entrevistadores treinados e foram respondidas pelo próprio idoso ou por um respondente próximo, quando havia impossibilidade por problemas de saúde. O exame físico foi realizado na clínica de campo do

projeto, por profissionais treinados e certificados, e incluiu aferição da pressão arterial, coleta de medidas antropométricas e sangue. A aferição da pressão arterial foi realizada no mínimo 30 minutos após a última ingestão de cafeína ou cigarro, usando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Tycos 5097-30, EUA) e estetoscópio Littman Cardiology II (EUA); foram realizadas três medidas, após cinco minutos de repouso, com intervalos de dois minutos, sendo considerada a média das últimas duas medidas. A coleta de peso e altura foi realizada por técnicas e instrumentos padronizados, com o indivíduo usando roupas leves e sem sapatos. A coleta de sangue foi realizada com recomendação de jejum de 12 horas e o nível sérico de glicemia foi determinado utilizando-se um analisador automático (Eclipse Vitalab, Merck, Holanda). Todos os procedimentos foram realizados por examinadores treinados e certificados<sup>19</sup>.

A classificação do consumo de risco de álcool foi dada pelo relato de consumo de bebida alcoólica em sete ou mais doses por semana, para mulheres, e 14 ou mais doses, para homens, nos 12 meses anteriores à entrevista, conforme padronização<sup>22</sup>. Foram apresentados cartões demonstrando a quantidade de líquido correspondente a uma dose de cerveja, vinho ou aguardente, conforme padronização prévia<sup>19</sup>. Em relação ao tabagismo, os idosos foram classificados como “fumante atual”, caso tivessem fumado pelo menos 100 cigarros em toda vida e continuassem fumando no momento da entrevista. Informações sobre a prática de atividade física foram coletadas por meio de um questionário estruturado sobre o tipo de atividade, frequência e duração nos últimos 90 dias, incluindo todos os domínios. O nível de atividade física foi calculado com base no nível de oxigênio consumido, quantificado pelo gasto energético em Equivalentes Metabólicos (MET). Foram consideradas somente as atividades moderadas e vigorosas, com duração mínima de 10 minutos contínuos e os indivíduos com gasto energético <450 MET.min/semana foram classificados como insuficientemente ativos<sup>23</sup>.

A multimorbidade foi definida pelo relato de diagnóstico médico para duas ou mais doenças/condições crônicas dentre as seguintes: acidente vascular encefálico (AVE), doença arterial coronariana, artrite ou reumatismo, sintomas depressivos, hipertensão arterial, diabetes, comprometimento cognitivo e doença de Chagas. A história de AVE foi avaliada por questionário padronizado (*Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94, 1994*); já o relato de infarto e artrite/reumatismo foi avaliado pela história de diagnóstico médico para essas condições. A presença de sintomas depressivos foi avaliada pelo instrumento GHQ-12 (*General Healthy Questionnaire*), adotando-se um

ponto de corte  $\geq 5$  para o escore obtido nesse instrumento<sup>24</sup>. O Mini-Exame do Estado Mental foi utilizado para avaliação da função cognitiva, utilizando-se ponto de corte previamente validado para essa população, que foi escore menor que 22, correspondendo ao quartil inferior, para determinação do comprometimento cognitivo<sup>24</sup>. A presença de doença de Chagas foi avaliada pela infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, definida pela sorologia positiva em três testes sorológicos: o ensaio de hemaglutinação (Biolab Mérieux, Rio de Janeiro, Brasil) e dois testes imunoenzimáticos (ELISA) (Abbott Laboratories. Inc., Chicago, EUA; e Wiener Laboratories, Rosario, Argentina). A hipertensão foi definida pela pressão sistólica e/ou diastólica, igual ou maior que 140mmHg e 90mmHg, respectivamente, e/ou pelo uso de medicamentos anti-hipertensivos. O diabetes mellitus foi definido como nível de glicose sanguínea igual ou superior a 126mg/dL e/ou pelo uso de hipoglicemiantes orais ou insulina.

As informações referentes aos medicamentos de uso contínuo foram coletadas por meio de elementos comprobatórios (receitas ou embalagens) e foi considerado polifarmácia o uso de cinco ou mais drogas simultaneamente. Para avaliação antropométrica foi utilizado o índice de massa corporal (IMC), calculado como o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m), sendo utilizado como variável contínua.

A capacidade funcional foi avaliada utilizando os domínios de mobilidade e de atividades de vida diária (AVD), incluindo tarefas básicas e instrumentais. A avaliação da mobilidade incluiu as seguintes tarefas: andar cerca de dois ou três quarteirões; subir degraus; inclinar-se, agachar-se e ajoelhar-se; e levantar ou carregar pesos (5kg). As AVDs avaliadas foram: preparação de refeições, gerenciamento de dinheiro, compras, serviço de limpeza; uso de transporte público; levantar-se de uma cadeira sem braços, deitar ou levantar da cama, comer, tomar banho, vestir-se; e ser capaz de ir ao banheiro em tempo. A presença de limitação, tanto na AVD quanto na mobilidade, foi atribuída àqueles que informaram ter grande dificuldade ou serem incapazes de realizar pelo menos uma das tarefas específicas em cada domínio.

### ***Análise estatística***

Foi feita descrição das características dos participantes, tanto para a população total, quanto de acordo com os desfechos investigados, utilizando-se proporção, média (e desvio padrão) e medianas (e intervalos interquartílicos). A comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste do qui-quadrado de Pearson (para proporção), teste t de Student (para médias) e teste de Mann-Whitney (para medianas).

As associações foram verificadas pela regressão logística, estimando-se os valores de *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança (95%), sem ajustamento e com ajustamento progressivo, incluindo as variáveis sociodemográficas (Modelo 1), acrescentando-se as variáveis de comportamentos em saúde (Modelo 2), adicionando ao modelo anterior as variáveis de condições de saúde e uso de medicamentos (Modelo 3) e, por último, incluindo os indicadores de incapacidade (Modelo 4). Essa análise foi realizada para todos os marcadores incluídos no estudo utilizando-se a distribuição em tercís (IL-6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5) ou considerando os níveis detectáveis (IL-1 $\beta$ , TNF, IL-12 e IL-10). Foi construída uma figura para ilustrar as razões de chances (OR) dos marcadores inflamatórios associados à queda recorrente e grave, com base no modelo multivariado final. Todas as análises foram realizadas no *software* Stata 13.0, considerando-se o nível de significância de 5%.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da FIOCRUZ e todos os participantes concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

## RESULTADOS

Foram incluídos nessa análise 1.304 idosos, participantes da linha de base da coorte, que possuíam todas as informações consideradas no estudo. A prevalência de queda recorrente foi de 10,7% e de queda grave foi de 9,0%.

A Tabela 1 apresenta as características da população analisada, bem como a distribuição dessas características segundo os dois desfechos analisados. Observa-se maioria do sexo feminino (61,8%) e com baixa escolaridade (63,6%); 26,8% dos idosos eram insuficientemente ativos e grande parte apresentou duas ou mais condições crônicas (63,3%), além de reportarem limitações em uma ou mais AVD (47,2%) e tarefas de mobilidade (42,0%). A distribuição dessas características em relação à ocorrência de quedas recorrentes mostrou associações significativas ( $p < 0,05$ ) com idade, sexo, multimorbidade e limitações em AVD e na mobilidade. Já as quedas graves apresentaram associações significativas com sexo, polifarmácia e limitações em AVD e mobilidade.

A Tabela 2 mostra a distribuição dos marcadores inflamatórios avaliados para a população total e segundo relato de queda recorrente e grave. No grupo de idosos que referiu queda recorrente foi significativamente maior a proporção dos níveis detectáveis de IL-12, assim como valores medianos significativamente mais elevados para IL-6, CXCL9, CXCL10 e PCRus. Entre aqueles que referiram queda grave observou-se maior percentual de níveis

detectáveis de TNF e IL-12, assim como maiores medianas dos biomarcadores CXCL9, CXCL10, CCL5 e PCRus ( $p < 0,05$ ).

A Tabela 3 apresenta os resultados da análise bruta e ajustada da associação entre queda recorrente e os biomarcadores inflamatórios investigados. Na análise bruta, associações significativas foram observadas entre o relato de quedas recorrentes e maiores níveis de IL-6, IL-12, CXCL9, CXCL10 e PCRus. No entanto, após ajuste completo por todas as variáveis de confusão (Modelo 4), foram observadas maiores chances de queda recorrente apenas entre os idosos com níveis séricos mais elevados de IL-12 (OR: 1,92; IC95%: 1,09-3,37) e CXCL9 (OR: 1,67; IC95%: 1,05-2,66).

A Tabela 4 mostra as associações brutas e ajustadas entre quedas graves e os biomarcadores estudados. Na análise bruta, a ocorrência de queda grave foi mais comum entre aqueles que apresentaram maiores níveis de TNF, IL-12, CXCL9, CXCL10, CCL5 e PCRus. Já após o ajustamento por todos os fatores de confusão considerados, associações significativas foram observadas apenas para níveis elevados de TNF (OR: 1,58; IC95%: 1,01-2,50), IL-12 (OR: 2,04; IC95%: 1,13-3,70), CXCL10 (OR: 1,75; IC95%: 1,04-2,92) e CCL5 (OR: 1,90; IC95%: 1,18-3,07).

A figura 1 ilustra os resultados da análise multivariada da associação entre cada marcador inflamatório que permaneceu associado no modelo ajustado por todas características de confusão e quedas, recorrente e grave.

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo mostram: (a) prevalências de quedas recorrentes e graves dentro das variações observadas em outros estudos de base populacional, conduzidos no Brasil e em outros países; (b) associações estatisticamente significantes e independentes entre queda recorrente e níveis mais elevados de IL-12 e CXCL9; (c) associações estatisticamente significantes e independentes e entre a ocorrência de queda grave e maiores níveis de TNF, IL-12, CXCL10 e CCL5.

A literatura mostra grande variação nas prevalências de quedas recorrentes e graves entre as populações. Nossos resultados mostraram que 10,7% dos idosos sofreram quedas recorrentes nos últimos 12 meses, situando-se dentro da faixa de variação reportada na literatura que adotou esse mesmo período de análise, a qual a variação foi entre 6,9% e 22,6% (Ku, 2013; Pinheiro, 2010). O mesmo comportamento é observado para as quedas graves, em que 9,0% dos idosos neste estudo procuraram assistência à saúde em função da queda, o que

corroborar outros estudos populacionais, que encontraram variações entre 8,9% e 11,4%, adotando definições semelhantes aos usados na presente investigação<sup>8,25,26</sup>. Apesar das semelhanças encontradas na prevalência entre esses estudos, as possíveis diferenças entre populações são discutidas na literatura principalmente em relação ao perfil dos idosos analisados, sobretudo quanto à etnia, distribuição etária e condições específicas, tais como sarcopenia, diabetes, incapacidade, antecedentes de fratura e queda prévia<sup>6,18</sup>. Outros motivos incluem o período de análise e o conceito de queda grave, os quais podem variar de 7,0% a 28,0% para quedas recorrentes em períodos de tempo diferentes<sup>6,8,25,27</sup> e entre 11,4% e 22,7% para lesões devido à queda<sup>25,27</sup>.

Os idosos que relataram ter sofrido pelo menos duas quedas no período precedente à entrevista tiveram níveis elevados de IL-12 e CXCL9, mesmo após ajustes por potenciais fatores de confusão na análise multivariada. Apesar da ausência de estudos que analisam a relação entre esses dois biomarcadores da imunidade inata e quedas recorrentes em idosos, as hipóteses que podem explicar esta associação são fundamentadas na concepção multicausal tanto de quedas quanto de inflamação em idosos e que envolvem duas vias: i) desencadeamento da síndrome de resposta inflamatória sistêmica e ii) modificações na arquitetura musculoesquelética relacionada à regulação inflamatória. Em situações de traumas, tais como provocado por quedas, pode haver o desencadeamento da síndrome de resposta inflamatória sistêmica, que em casos recorrentes, se mantém elevada por um período longo, o que pode repercutir na manutenção do status pró-inflamatório e ser associado a um novo evento<sup>4,12,13,28,29</sup>, tal como queda recorrente analisada neste estudo. Pode-se inferir que esse status inflamatório é igualmente influenciado por baixos níveis de IGF-1, um mediador neuroendócrino de anabolismo muscular que também está associado às quedas recorrentes por alterar a qualidade, quantidade e funcionalidade muscular. Em estudo de base populacional longitudinal, os autores evidenciaram que níveis menores que 14,0nmol/L estiveram associados à queda recorrente, principalmente em homens muito idosos e com baixo nível de atividade física<sup>30</sup>. A outra via, ocorre, por exemplo, com a IL-12 que é uma citocina inflamatória e atua como coadjuvante nos quadros clínicos de fraqueza e fadiga muscular, o que corrobora para compreensão dos fatores de risco tradicionais para quedas em idosos<sup>1,9,27,31</sup>. Apoiados nessa hipótese outro estudo testou o efeito preventivo da suplementação de altas doses de vitamina D, que é um inibidor da liberação de IL-12 e da caquexia, na ocorrência de quedas, sugerindo que a regulação dos níveis de 1,25-dihidroxitamina D colabora com liberação de cálcio na função muscular, articular e na

densidade óssea, repercutindo no desempenho de membros inferiores e equilíbrio corpóreo, evitando, portanto, a ocorrência desse desfecho<sup>32</sup>.

Em relação aos níveis de CXCL9, embora o mecanismo exato da relação causal entre o aumento desse biomarcador e quedas recorrente ainda não esteja claro, estudos anteriores apontam que a apresentação da quimiocina em níveis elevados está associada ao agravamento de quadros clínicos e físico-funcionais em idosos possivelmente por ter dupla função inflamatória e regulatória<sup>33,34</sup>. Assim, o biomarcador colabora por estimular quimiotaxia mediante doenças graves, crônicas, autoimunes e alérgicas<sup>33</sup>, capazes de desencadear incapacidade física em idosos já doentes, pois está diretamente envolvido na função musculoesquelética<sup>34</sup>. Contudo, a incerteza da ação das quimiocinas sobre as quedas, dadas as suas complexidades, pode ser atribuída pela influência de outros fatores ambientais<sup>35</sup>. Apesar disso, mesmo na presença de doenças crônicas e outras condições que poderiam servir como fatores de confusão, tanto para elevação desse biomarcador quanto para as quedas, observou-se independência da associação entre queda recorrente e a inflamação avaliada por essa quimiocina, ressaltando o possível papel biológico desse biomarcador.

No que tange à procura por assistência à saúde em função da queda, foram evidenciados níveis elevados de TNF, IL-12, CXCL10 e CCL5. Contudo, esses resultados divergem de outras citocinas classicamente investigadas na literatura gerontológica, dada as suas funções pleiotrópicas e de estimulação à reação imune, como se observa para IL-6, IL-1 e TNF<sup>10</sup>. No entanto, este conjunto de biomarcadores inflamatórios distinguiu os idosos que referiram queda e procura por serviços de saúde daqueles que não caíram ou que caíram e não procuraram o serviço, sustentando a hipótese que a inflamação é uma via potencial de contribuição para queda grave na população de idosos. Essa evidência é reforçada pela observação de que todos esses biomarcadores, quando elevados, já foram descritos como participantes da inflamação musculoesquelética, declínio físico-funcional global dos idosos e fratura de fêmur<sup>11,15,29,36,37</sup>, o que é coerente com a associação descrita entre idosos de Bambuí. Portanto, de uma forma geral, esses marcadores estão envolvidos no status pró-inflamatório e são descritos como parte do fenômeno *inflammaging*. Concentrações plasmáticas elevadas desses marcadores têm sido associadas a eventos que precedem as quedas graves, tais como trabeculação óssea, anorexia, letargia, transtornos cognitivos e sarcopenia<sup>11,16,38</sup>.

Evidências indicam que há uma latência inflamatória em idosos devido a fragilidade nas funções das células T, produção de espécie reativa de oxigênio, secreção de quimiocina,

geração de armadilhas extracelulares e ativação de monócitos, pelos quais produzem outras citocinas e formam um ciclo vicioso de inflamação<sup>5,39</sup>. Essa latência foi identificada, por exemplo, na associação entre níveis séricos elevados de TNF e artrite reumatoide<sup>40</sup>, associação entre infecção do trato urinário e níveis de CCL5<sup>41</sup> e incapacidade de reversão aos níveis basais de IL-12 em idosos após fratura de quadril<sup>37</sup>. Esses eventos cíclicos podem explicar a gravidade da ocorrência de queda entre os idosos no presente estudo, justificando as associações reportadas.

Estudos anteriores caracterizaram TNF como participante de situações traumáticas, estresse e contração muscular<sup>38,42</sup>, responsável pela resposta rápida que causa catabolismo muscular e determina a força, eficácia e duração das reações inflamatórias locais e sistêmicas, o que corrobora com a compreensão da queda grave<sup>43</sup>. De mesmo modo, já foi observado que IL-12 atua na regulação óssea e muscular, e quando sofre ação terapêutica de alfacalcidol reduz sua concentração plasmática de tal forma a diminuir o número de caidores em estudos populacionais<sup>44</sup>, reforçando a evidência descrita na presente investigação. Principalmente na presença de condições/agravos instalados, o que se observa sobre a associação independente desses biomarcadores e queda grave em nosso estudo é uma deficiência na resposta da síndrome compensatória anti-inflamatória, pela ausência do aumento concomitante da IL-10, por exemplo, que deveria ser projetada para corrigir a inflamação em curso<sup>12-14</sup>, podendo sugerir a formação de um ciclo vicioso incluindo queda única, inflamação, queda recorrente e grave.

As quimiocinas CXCL10 e CCL5, pertencentes ao mesmo grupo da CXCL9, apresentaram associação independente com queda grave, o que pode ser explicado por sua elevação na presença de traumatismos graves. A CXCL10 é um potente biomarcador pró-inflamatório, cujos níveis elevados são encontrados principalmente em octogenários<sup>20</sup> e na fisiopatologia da neurotoxicidade cerebral das doenças de Parkinson e Alzheimer<sup>45</sup> e elevada expressão em casos de síndrome de fragilidade<sup>46</sup>. Já CCL5, embora seja uma quimiocina controversa e versátil<sup>47</sup>, mais recentemente tem sido sugerida como um biomarcador inflamatório que acompanha o envelhecimento<sup>48</sup> e contribui na cascata do desenvolvimento de uma série de condições, tais como dor radicular provocada por hérnia de disco vertebral, artrite reumatoide ao afetar a atividade da matriz articular, sintomas depressivos, infecções do sistema nervoso central, osteonecrose e incapacidade funcional<sup>49-52</sup>. Portanto, o que se observa para ambas as quimiocinas é a atuação em condições de marcada neurodegeneração grave, o que pode colaborar na compreensão da associação delas com queda grave,

prolongando a atividade inflamatória como acontece com as citocinas<sup>53</sup>. Entretanto, deve-se ressaltar que nossos resultados sugerem que independente de tais condições, onde poderia haver recrutamento de leucócitos através dessa ampla gama de fontes inflamatórias, CCL5 e CXCL10 permaneceram associados às quedas graves.

Este estudo analisou uma ampla gama de biomarcadores inflamatórios que, teoricamente, tem potencial de associação com as quedas. Contudo, os resultados mostram que alguns marcadores perderam significância quando ajustado por variáveis de condições de saúde e/ou incapacidade, como ocorre com PCR para queda recorrente e CXCL9 para queda grave, o que pode indicar uma possível via de associação entre essas medidas e a ocorrência de quedas. Essas questões devem ser melhor investigadas considerando a complexidade das funções biológicas de cada um desses biomarcadores, assim como a etiologia de queda recorrente e grave em idosos.

Os resultados da presente análise devem considerar algumas limitações, tais como a natureza seccional que não permite estabelecer relação temporal entre as variáveis, indicando que, como mencionado anteriormente, algum biomarcador pode ter sofrido alteração em decorrência do evento. Em segundo lugar, pode ter ocorrido o viés de informação, pela dificuldade dos idosos em lembrar a ocorrência do evento no último ano, o que parece não ter influenciado nas estimativas considerando que a prevalência encontrada foi próxima a outros estudos. Por outro lado, a presente análise foi conduzida em um estudo de base populacional, com elevada taxa de resposta, coleta de informações realizadas por instrumentos padronizados e entrevistadores treinados, o que garantiu a qualidade das informações, além de ter incluído uma ampla gama de biomarcadores e fatores de confusão. Assim, o estudo acrescenta ao conhecimento já produzido a evidência de novos biomarcadores associados ao desfecho de queda recorrente e grave em idosos.

Em síntese, nossos achados mostraram que, em uma população de idosos brasileiros moradores da comunidade, níveis elevados de IL-12 e CXCL9 tem associação com queda recorrente e os biomarcadores TNF, IL-12, CXCL10 e CCL5 tem associação com queda grave, independentemente das condições sociodemográficas, comportamentos em saúde, condições de saúde, uso de medicamentos e incapacidade funcional. Essas evidências podem contribuir para o entendimento do mecanismo implicado na ocorrência desses agravos e na eleição dos idosos mais vulneráveis, o que pode favorecer planejamento de ações voltadas ao acompanhamento individual e coletivo da população. Atualmente, sabe-se muito pouco a respeito do mecanismo subjacente à inflamação desregulada em idosos caidores e ao que tudo

indica os resultados de estudos futuros que abordem esta questão poderão fornecer informações necessárias para determinar se o conhecimento do perfil e biomarcadores sérico pode servir como uma estratégia terapêutica potencial para reduzir o risco destes eventos adversos. Embora os resultados observados nesse estudo, sobre marcadores específicos, não tenham sido ainda reportados em outras populações, e mesmo sabendo da possibilidade de causalidade reversa, essas associações são coerentes com evidências que demonstram a importância da inflamação para a ocorrência de quedas em idosos.

## REFERÊNCIAS

1. Bergland A. Fall risk factors in community-dwelling elderly people. *Norsk Epidemiologi* 2012;22(2):151-164. DOI: [10.5324/nje.v22i2.1561](https://doi.org/10.5324/nje.v22i2.1561)
2. Ribeiro AP, Souza ER, Sousa CAM, Freitas MG. Quedas acidentais nos atendimentos de urgência e emergência: resultados do VIVA Inquérito de 2014. *Cienc Saúde Coletiva* 2016;21(12):3719-3727. DOI: [10.1590/1413-812320152112.18452016](https://doi.org/10.1590/1413-812320152112.18452016).
3. Maciel S, Maciel WV, Teotônio PM, Barbosa GG, Lima VGC, De Farias OT, et al. Perfil epidemiológico das quedas em idosos residentes em capitais brasileiras utilizando o Sistema de Informações sobre Mortalidade. *Rev AMRIGS* 2010;54(1):25-31.
4. Nacionales DC, Szpila B, Ungaro R, Lopez MC, Zhang J, Gentile LF et al. A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged. *J. Immunol.* 2015;195.
5. Vanzant EL, Hilton RE, Lopez CM, Zhang J, Ungaro RF, Gentile LF et al. Advanced age is associated with worsened outcomes and a unique genomic response in severely injured patients with hemorrhagic shock. *Crit. Care* 2015;19, 77.
6. Lloyd BD, Williamson DA, Singh NA, Hansen RD, Diamond TH, Finnegan TP et al. Recurrent and injurious falls in the year following hip fracture: a prospective study of incidence and risk factors from the Sarcopenia and Hip Fracture study. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2009;64(5):599-609.
7. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and Ageing* 2006;35-S2:ii37-ii41.
8. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Risk factors for recurrent falls among Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Cad Saúde Pública* 2010;26(1):89-96.
9. Dalmeier D, Klenk J, Peter RS, Denking M, Peter R, Rapp K et al. A prospective assessment of cardiac biomarkers for hemodynamic stress and necrosis and the risk of falls among older people: the ActiFE study. *Eur J Epidemiol* 2016;31(4):427-35. DOI: [10.1007/s10654-015-0059-9](https://doi.org/10.1007/s10654-015-0059-9).
10. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(1):S4-9. DOI: [10.1093/gerona/glu057](https://doi.org/10.1093/gerona/glu057).

11. Baylis D, Bartlett DB, Syddall HE, Ntani G, Gate CR, Cooper C, Lord JM, Sayer AA. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age (Dordr)* 2013;35(3):963-971. DOI: 10.1007/s11357-012-9396-8.
12. Jeschke MG, Gauglitz GG, Finnerty CC, Kraft R, Mlcak RP, Herndon DN. Survivors versus nonsurvivors postburn: differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories. *Ann. Surg.* 2014;259, 814–823.
13. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandia F, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine* 2012;57,332–336.
14. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H et al. A genomic storm in critically injured humans. *J. Exp. Med.* 2011;208, 2581–2590.
15. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:278-286. DOI: 10.1002/jcsm.12051.
16. Stepanova M, Rodriguez E, Birerdinc A, Baranova A. Age-independent rise of inflammatory scores may contribute to accelerated aging in multi-morbidity. *Oncotarget* 2015;6(3):1414-21. DOI: 10.18632/oncotarget.2725.
17. Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, Vecchia CL, Negri E. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2010;21(5):658-668. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181e89905.
18. De Vries OJ, Peeters GMEE, Lips P, Deeg DJH. Does frailty predict increased risk of falls and fractures? A prospective population-based study. *Osteoporos Int* 2013;24:2397-2403.
19. Lima-Costa MF, Firmo JOA, Uchôa E. The Bambuí Cohort Study of Aging: methodology and health profile of participants at baseline. *Cad Saude Publica* 2011;27(3):S327-S335.
20. Torres KCL, Rezende VB, Lima-Silva ML, Santos LJS, Costa CG, Mambrini JVM et al. Immune senescence and biomarkers profile of Bambuí aged population-based cohort. *Exp Gerontol* 2018;103:47-56. DOI: 10.1016/j.exger.2017.12.006.

21. Michauld M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourshashemi F. Proinflammatory cytokines, aging and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(2):877-82. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
22. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. NIAAA releases physicians' guide (Internet). Washington, DC: NIAAA; 1995. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/news-events/news-releases/niaaa-releases-physicians-guide>
23. Ramalho JRO, Lima-Costa MF, Firmo JOA, Peixoto SV. Gasto energético com atividades físicas em idosos brasileiros residentes em comunidade: evidências do estudo de coorte de idosos de Bambuí. *Cad Saude Publica* 2011;27(3):s399-s408. DOI: 10.1590/S0102-311X2011001500010.
24. Castro-Costa E, Lima-Costa MF, Carvalhais S, Firmo JOA, Uchoa E. Factors associated with depressive symptoms measured by the 12-item General Health Questionnaire in CommunityDwelling older adults (The Bambuí Health Aging Study). *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30(2):104-9. DOI: 10.1590/S1516-4462008005000007.
25. Ku YC, Liu ME, Tsai YF, Liu WC, Lin SL, Tsai SJ. Associated factors for falls, recurrent falls, and injurious falls in aged men living in Taiwan veterans homes. *Int J Gerontol*. 2013; 7:80–84.
26. Orces CH. Prevalence and determinants of falls among older adults in Ecuador: an analysis of the SABE I Survey. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2013;495468.
27. Milat AJ, Watson WL, Monger C, Barr M, Giffin M, Reid M. Prevalence, circumstances and consequences of falls among community-dwelling older people: results of the 2009 NSW Falls Prevention Baseline Survey. *NSW Public Health Bulletin* 2011; 22(3-4):60-68.
28. Joseph B, Pandit V, Zangbar B, Kulvatunyou N, Tang A, O'Keeffe T et al. Valid ating trauma-specific frailty index for geriatric trauma patients: a prospective analysis. *J. Am. Coll. Surg*. 2014;219, 10–17.
29. Vester H, Huber-Lang MS, Kida Q, Scola A, van GM, Gebhard F et al. The immune response after fracture trauma is different in old compared to young patients. *Immun. Ageing* 2014; 11, 20.
30. van Nieuwpoort IC, Vlot MC, Schaap LA, Lips P, Drent ML. The relationship between serum IGF-1, handgrip strength, physical performance and falls in elderly men and women. *Eur J Endocrinol* 2018;179(20):73-84. DOI: 10.1530/EJE-18-0076.

31. Vergheze J, Ayres E. Biology of falls: preliminary cohort study suggesting a possible role for oxidative stress. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(6):1306-1309. DOI: 10.1111/jgs.14822.
32. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiller R et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
33. Shurin GV, Yurjovetsky ZR, Chatta GS, Tourkova IL, Shurin MR, Lokshin AE. Dynamic alteration of soluble serum biomarkers in healthy aging. *Cytokine* 2007;39(2):123-129.
34. Rocha NP, Scalzo PL, Barbosa IG, Souza MS, Morato IB, Vieira ELM et al. Cognitive status correlates with CXCL10/IP-10 levels in Parkinson's Disease. *Parkinson Disease* 2014;2014:903796.
35. Le Y, Zhou Y, Iribarren P, Wang J. Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease. *Cell Mol Immunol.* 2004;1(2):95-104.
36. Di Napoli MD, Elkind MSV, Godoy DA, Singh P, Papa F, Popa-Wagner A. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review. *Expert Review Cardiovasc Ther* 2011;9(12):1565-1584. DOI: 10.1586/erc.11.159.
37. Baehl S, Garneau H, Le PA, Lorrain D, Viens I, Svotelis A et al. Altered neutrophil functions in elderly patients during a 6-month follow-up period after a hip fracture. *Exp. Gerontol.* 2015;65, 58–68.
38. Hunt K, Walsh B, Voegeli D, Roberts H. Inflammation in Aging Part 2: implications for the health of older people and recommendations for nursing practice. *Biological Research for Nursing* 2010;11(3):253-60.
39. Hazeldine J, Hampson P, Opoku FA, Foster M, Lord JM. N-formylpeptides drive mitochondrial damage associated molecular pattern induced neutrophil activation through ERK1/2 and P38 MAP kinase signaling pathways. *Injury* 2015;46, 975–984.
40. Lee A, Qiao Y, Grigoriev G, Chen J, Park-Min KH, Park SH et al. TNF $\alpha$  induces sustained signaling and prolonged and unremitting inflammatory response in synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2013;65(4):928-938. DOI: 10.1002/art.37853.
41. Armbruster CE, Smith SN, Mody L, Mobley HLT. Urine cytokine and chemokine levels predict urinary tract infection severity independent of uropathogen, urine bacterial burden, host genetics, and host age. *Infect Immun* 2018;00327-18.

42. Candore G, Garuso C, Colonna-Romano G. Inflammation, genetic background and longevity. *Biogerontol* 2010;11:565-73.
43. Vieira LN, Gomes AP, Bierhals IO, Farias-Antunez S, Ribeiro CG, Miranda VIA et al. Quedas em idosos no Sul do Brasil: prevalência e determinantes. *Rev Saude Publica* 2018;52:22:1-13. DOI: 10.11606/s518-8787.2018052000103.
44. Schacht E, Richey F, Reginster JY. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5(3):273-84.
45. Bradburn S, McPhee J, Bagley L, Carroll M, Slevin M, Al-Shanti N et al. Dyregulation of C-X-C motif ligand 10 during aging and association with cognitive performance. *Neurobiol Aging* 2018;63:54-64.
46. Qu T, Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine* 2009;46(3):319-24.
47. Appay V, Rowland-Jones SL. RANTES: a versatile and controversial chemokine. *Trends immunol* 2001;22(20):83-7.
48. Mansfield AS, Nevala WK, Dronca RS, et al. Normal ageing is associated with an increase in Th2 cells, MCP-1 (CCL1) and RANTES (CCL5), with differences in sCD40L and PDGF-AA between sexes. *Clin Exp Immunol*. 2012;170:186–193.
49. Kepler CK, Markova DZ, Dibra F, Yadla S, Vaccaro AR, Risbud MV, Albert TJ, Anderson DG. Expression and Relationship of Proinflammatory Chemokine RANTES/CCL5 and Cytokine IL-1 $\beta$  in Painful Human Intervertebral Discs. *Spine* 2013;38(9):873-80.
50. Tufan K, Sen O, Cekinmez M et al. Comparison of E-selectin and the other inflammatory markers in lumbar disc herniation: A new promising therapeutical window for radicular pain. *J Spinal Disord Tech* 2012;25:443–446.
51. Sowa GA, Perera S, Bechara B, Agarwal V, Boardman J, Huang W, Camacho-Soto A, Vo N, Kang J, Weiner D. Associations Between Serum Biomarkers and Pain and Pain-Related Function in Older Adults with Low Back Pain: A Pilot Study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(11):2047-55.
52. Pavlova EV, Deegan PB, Tindall J, et al. Potential biomarkers of osteonecrosis in gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46: 27-33.

53. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000;18:217-42.

**Tabela 1:** Características sociodemográficas, comportamentos em saúde, condições de saúde e uso de medicamentos na população estudada e segundo a ocorrência de queda recorrente e grave nos últimos 12 meses (Coorte de Idosos de Bambuí).

Variáveis	Total (N=1304)		Queda Recorrente		Queda Grave	
	No. (%) <sup>a</sup>	Valor p <sup>b</sup>	No. (%) <sup>a</sup>	Sim (N=140)	No. (%) <sup>a</sup>	Sim (N=118)
<b>Sociodemográficas</b>						
Idade (80 anos e mais)	116 (8,9)	0,018	96 (8,3)	20 (14,3)	102 (8,6)	14 (11,9)
Sexo feminino	806 (61,8)	<0,001	695 (59,7)	111 (79,3)	717 (60,5)	89 (75,4)
Escolaridade <4 anos	829 (63,6)	0,137	732 (62,9)	97 (69,3)	756 (63,7)	73 (61,9)
<b>Comportamentais</b>						
Tabagismo atual	223 (17,1)	0,059	207 (17,8)	16 (11,4)	204 (17,2)	19 (16,1)
Consumo de risco de álcool <sup>c</sup>	29 (2,2)	0,945	26 (2,2)	3 (2,1)	26 (2,2)	3 (2,5)
Insuficientemente ativos	349 (26,8)	0,054	302 (26,0)	47 (33,6)	316 (26,6)	33 (28,0)
<b>Variáveis de Saúde</b>						
Índice de Massa Corpórea, média (DP)	25,2 (5,0)	0,086	25,1 (4,9)	25,9 (5,4)	25,1 (5,0)	25,5 (4,7)
Multimorbidade <sup>d</sup> (duas ou mais)	826 (63,3)	0,001	719 (61,8)	107 (76,4)	746 (62,9)	80 (67,8)
Polifarmácia (5 ou mais medicamentos)	293 (22,5)	0,586	259 (22,3)	34 (24,3)	253 (21,3)	40 (33,9)
<b>Capacidade Funcional</b>						
Limitações em AVD (uma ou mais)	615 (47,2)	0,002	532 (45,7)	83 (59,3)	537 (45,3)	78 (66,1)
Limitações em Mobilidade (uma ou mais)	548 (42,0)	0,027	477 (41,0)	71 (50,7)	480 (40,5)	68 (57,6)

AVD: atividades de vida diária; DP: desvio padrão.

<sup>a</sup> Exceção quando especificado; <sup>b</sup> Teste t Student ou teste do Qui-quadrado de Pearson; <sup>c</sup>  $\geq 7$  doses/semana para mulheres e  $\geq 14$  doses/semana para homens; <sup>d</sup> Hipertensão arterial, diabetes mellitus, artrite/reumatismo, acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana, sintomas depressivos, função cognitiva e doença de Chagas.

**Tabela 2.** Distribuição dos marcadores inflamatórios na população estudada e segundo a ocorrência de queda recorrente e grave nos últimos 12 meses (Coorte de Idosos de Bambuí).

Marcadores	Total (N=1304)		Queda Recorrente		Queda Grave		
	Mediana (IIQ) ou No. (%)	valor p <sup>a</sup>	Mediana (IIQ) ou No. (%) Não (N=1164)	Sim (N=140)	Mediana (IIQ) ou No. (%) Não (N=1186)	Sim (N=118)	valor p <sup>a</sup>
IL-1β (>0,01)	292 (22,4)	0,440	257 (22,1)	35 (25,0)	263 (22,2)	29 (24,6)	0,557
TNF (>0,02)	226 (17,4)	0,267	197 (17,0)	29 (20,7)	197 (16,6)	29 (24,6)	0,030
IL-12 (>0,02)	99 (7,6)	0,013	81 (7,0)	18 (12,9)	83 (7,0)	16 (13,6)	0,011
IL-10 (>0,01)	551 (42,3)	0,751	490 (42,2)	61 (43,6)	497 (42,0)	54 (45,8)	0,427
IL-6	1,0 (0,4-2,1)	0,049	1,0 (0,4-2,0)	1,2 (0,5-2,8)	1,0 (0,4-2,0)	1,3 (0,5-2,5)	0,068
CXCL8	3,0 (1,6-5,6)	0,110	3,00 (1,6-5,5)	3,3 (1,7-6,2)	3,0 (1,6-5,6)	2,9 (1,6-5,3)	0,857
CXCL9	2325,6 (1229,8-4104,6)	<0,001	2241,4 (1194,3-3928,9)	3191,5 (1669,6-5746,6)	2255,7 (1202,4-4010,9)	3077,6 (1544,1-5250,3)	0,006
CXCL10	3034,3 (1991,5-4738,2)	0,041	2985,1 (1959,0-4685,9)	3393,7 (2322,6-5336,8)	2999,5 (1955,0-4663,0)	3388,1 (2509,1-6215,1)	0,004
CCL2	38,4 (25,3-57,3)	0,275	38,7 (25,5-57,2)	35,7 (23,1-58,2)	38,4 (25,2-57,5)	39,2 (25,8-55,5)	0,666
CCL5	860,1 (547,6-1612,4)	0,358	850,6 (544,4-1623,3)	955,3 (574,1-1549,4)	839,6 (543,2-1572,4)	1113,6 (621,7-1869,4)	0,012
PCR-us*	3,2 (1,4-6,5)	0,020	3,1 (1,4-6,2)	4,4 (1,7-7,6)	3,1 (1,4-6,3)	3,8 (1,9-7,6)	0,034

IIQ: intervalo interquartil.

<sup>a</sup>Teste Mann-Whitney para comparação das medianas ou teste qui-quadrado para comparação entre proporções; \* medido em mg/L

**Tabela 3.** Associações entre queda recorrente nos últimos 12 meses e marcadores inflamatórios. Coorte de Idosos de Bambuí.

Marcadores <sup>a</sup>	Odds ratio (intervalo de confiança de 95%)				
	Bruto	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
IL-1 $\beta$ em pg/mL (ref.: não detectável)	1,17 (0,78-1,76)	1,08 (0,72-1,64)	1,06 (0,70-1,61)	1,05 (0,69-1,61)	1,04 (0,68-1,60)
TNF em pg/mL (ref.: não detectável)	1,28 (0,83-1,98)	1,30 (0,83-2,02)	1,27 (0,82-1,99)	1,29 (0,83-2,02)	1,28 (0,82-2,00)
IL-12 em pg/mL (ref.: não detectável)	<b>1,97 (1,14-3,39)</b>	<b>2,00 (1,15-3,50)</b>	<b>1,97 (1,12-3,44)</b>	<b>1,95 (1,11-3,42)</b>	<b>1,92 (1,09-3,37)</b>
IL-10 em pg/mL (ref.: não detectável)	1,06 (0,74-1,51)	1,06 (0,74-1,51)	1,05 (0,74-1,51)	1,03 (0,72-1,48)	1,04 (0,72-1,49)
IL-6 em pg/mL (ref.: <0,63)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
0,65-1,65	1,31 (0,83-2,06)	1,25 (0,79-1,97)	1,22 (0,77-1,94)	1,20 (0,75-1,90)	1,19 (0,73-1,89)
>1,65	<b>1,59 (1,02-2,46)</b>	<b>1,57 (1,00-2,45)</b>	1,55 (0,99-2,43)	1,49 (0,95-2,35)	1,47 (0,93-2,32)
CXCL8 em pg/mL (ref.: <1,96)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1,96-4,38	1,23 (0,79-1,91)	1,21 (0,77-1,90)	1,20 (0,77-1,89)	1,20 (0,76-1,89)	1,22 (0,77-1,92)
>4,38	1,38 (0,89-2,12)	1,43 (0,92-2,23)	1,41 (0,91-2,20)	1,41 (0,90-2,20)	1,41 (0,90-2,20)
CXCL9 em pg/mL (ref.: <1568,9)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1568,9-3485,0	1,32 (0,82-2,10)	1,29 (0,80-2,07)	1,30 (0,81-2,10)	1,29 (0,80-2,08)	1,28 (0,79-2,06)
>3485,0	<b>2,01 (1,29-3,12)</b>	<b>1,74 (1,10-2,75)</b>	<b>1,75 (1,11-2,76)</b>	<b>1,71 (1,07-2,71)</b>	<b>1,67 (1,05-2,66)</b>
CXCL10 em pg/mL (ref.: <2352,56)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
2352,56-4023,47	1,28 (0,81-2,001)	1,13 (0,71-1,79)	1,11 (0,70-1,77)	1,08 (0,68-1,72)	1,08 (0,68-1,72)
>4023,47	<b>1,66 (1,07-2,56)</b>	1,35 (0,87-2,12)	1,32 (0,85-2,08)	1,27 (0,81-2,00)	1,26 (0,80-1,99)
CCL2 em pg/mL (ref.: <30,41)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
30,41-50,24	0,67 (0,43-1,03)	0,70 (0,45-1,08)	0,69 (0,45-1,07)	0,67 (0,43-1,05)	0,68 (0,44-1,06)
>50,24	0,82 (0,54-1,24)	0,83 (0,54-1,26)	0,82 (0,54-1,26)	0,81 (0,53-1,24)	0,81 (0,53-1,24)
CCL5 em pg/mL (ref.: <643,6)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
643,6-1263,8	0,93 (0,60-1,44)	1,03 (0,66-1,61)	1,01 (0,65-1,57)	1,02 (0,65-1,59)	1,02 (0,65-1,59)
>1263,8	1,12 (0,73-1,70)	1,21 (0,79-1,87)	1,21 (0,78-1,86)	1,24 (0,80-1,92)	1,23 (0,80-1,91)
PCR-us em mg/L (ref.: <1,88)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1,88-5,18	1,01 (0,63-1,61)	0,97 (0,61-1,56)	0,98 (0,61-1,58)	0,93 (0,58-1,51)	0,92 (0,57-1,50)
>5,18	<b>1,69 (1,10-2,59)</b>	<b>1,60 (1,04-2,47)</b>	<b>1,58 (1,02-2,45)</b>	<b>1,51 (0,96-2,37)</b>	<b>1,49 (0,95-2,35)</b>

<sup>a</sup> Apresentados em níveis detectáveis (valores superiores à 0,01 pg/mL para IL-1 $\beta$  e IL-10 e superiores à 0,02pg/mL para IL-12 e TNF) ou tercís da distribuição.

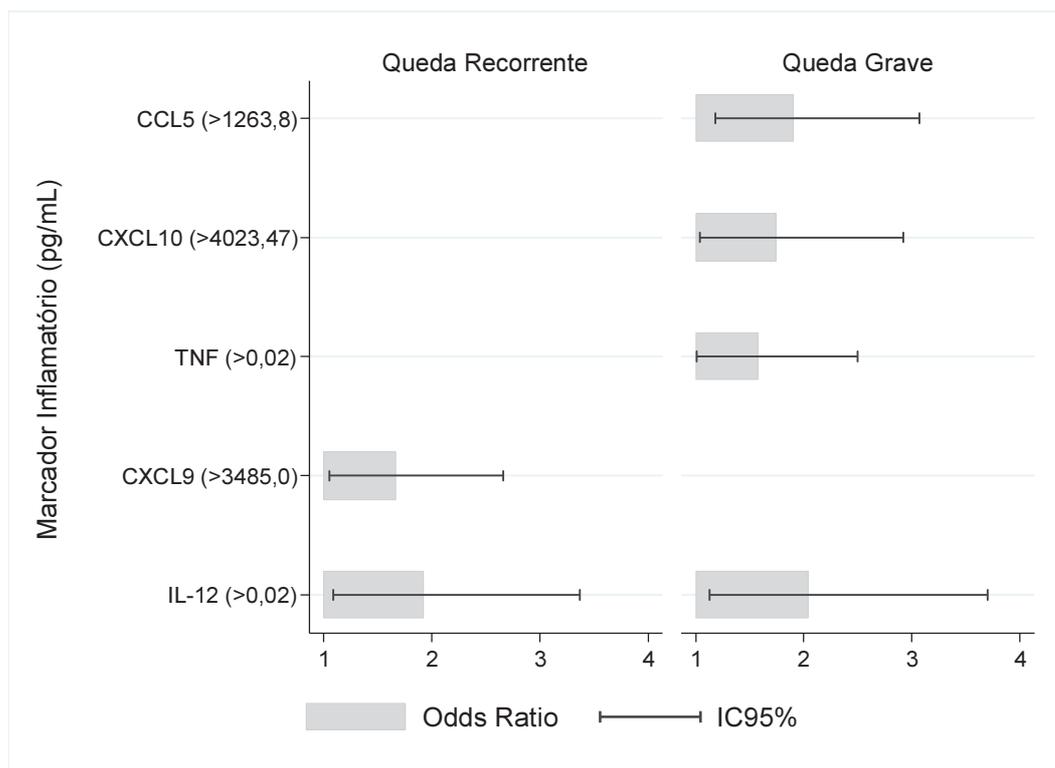
Modelo 1: ajustado por idade, sexo e escolaridade; Modelo 2: ajustado pelas variáveis do modelo anterior, além de tabagismo, consumo de álcool e prática de atividade física; Modelo 3: ajustado pelas variáveis do modelo anterior, além de índice de massa corporal, multimorbidade e polifarmácia; Modelo 4: ajustado por todas as variáveis do modelo anterior, além de limitações em atividades de vida diária e mobilidade.

**Tabela 4.** Associações entre queda grave nos últimos 12 meses e marcadores inflamatórios. Coorte de Idosos de Bambuí.

Marcadores <sup>a</sup>	Odds ratio (intervalo de confiança de 95%)				
	Bruto	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
IL-1β em pg/mL (ref.: não detectável)	1,14 (0,73-1,77)	1,12 (0,72-1,76)	1,11 (0,71-1,74)	1,10 (0,70-1,74)	1,10 (0,69-1,73)
TNF em pg/mL (ref.: não detectável)	<b>1,63 (1,04-2,55)</b>	<b>1,65 (1,05-2,58)</b>	<b>1,65 (1,05-2,59)</b>	<b>1,65 (1,05-2,59)</b>	<b>1,58 (1,01-2,50)</b>
IL-12 em pg/mL (ref.: não detectável)	<b>2,08 (1,17-3,68)</b>	<b>2,12 (1,18-3,78)</b>	<b>2,13 (1,19-3,82)</b>	<b>2,16 (1,20-3,88)</b>	<b>2,04 (1,13-3,70)</b>
IL-10 em pg/mL (ref.: não detectável)	1,16 (0,79-1,71)	1,16 (0,80-1,71)	1,17 (0,80-1,71)	1,17 (0,79-1,71)	1,18 (0,80-1,74)
IL-6 em pg/mL (ref.: <0,63)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
0,65-1,65	1,17 (0,72-1,90)	1,14 (0,70-1,87)	1,15 (0,70-1,87)	1,10 (0,67-1,80)	1,06 (0,65-1,75)
>1,65	1,47 (0,92-2,35)	1,49 (0,93-2,39)	1,48 (0,92-2,34)	1,42 (0,75-2,59)	1,32 (0,82-2,15)
CXCL8 em pg/mL (ref.: <1,96)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1,96-4,38	1,18 (0,74-1,89)	1,16 (0,72-1,85)	1,15 (0,72-1,85)	1,15 (0,72-1,85)	1,21 (0,75-1,95)
>4,38	1,16 (0,72-1,85)	1,18 (0,73-1,89)	1,16 (0,72-1,87)	1,15 (0,72-1,86)	1,18 (0,73-1,90)
CXCL9 em pg/mL (ref.: <1568,9)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1568,9-3485,0	1,06 (0,64-1,75)	1,08 (0,65-1,79)	1,08 (0,65-1,79)	1,09 (0,66-1,81)	1,02 (0,61-1,70)
>3485,0	<b>1,75 (1,10-2,77)</b>	<b>1,69 (1,05-2,73)</b>	<b>1,70 (1,06-2,75)</b>	<b>1,68 (1,03-2,72)</b>	1,51 (0,93-2,46)
CXCL10 em pg/mL (ref.: <2352,56)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
2352,56-4023,47	1,73 (1,04-2,87)	1,60 (0,96-2,67)	1,62 (0,97-2,70)	1,59 (0,95-2,66)	1,59 (0,95-2,67)
>4023,47	<b>2,04 (1,24-3,35)</b>	<b>1,85 (1,11-3,06)</b>	<b>1,86 (1,12-3,09)</b>	<b>1,79 (1,07-2,98)</b>	<b>1,75 (1,04-2,92)</b>
CCL2 em pg/mL (ref.: <30,41)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
30,41-50,24	1,16 (0,72-1,85)	1,19 (0,75-1,91)	1,19 (0,74-1,90)	1,20 (0,75-1,93)	1,24 (0,77-2,00)
>50,24	1,20 (0,75-1,93)	1,22 (0,76-1,95)	1,21 (0,75-1,94)	1,20 (0,74-1,92)	1,18 (0,73-1,89)
CCL5 em pg/mL (ref.: <643,6)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
643,6-1263,8	1,17 (0,71-1,92)	1,26 (0,76-2,08)	1,26 (0,76-2,08)	1,27 (0,77-2,10)	1,27 (0,77-2,11)
>1263,8	<b>1,70 (1,07-2,71)</b>	<b>1,89 (1,18-3,02)</b>	<b>1,90 (1,18-3,05)</b>	<b>1,93 (1,20-3,10)</b>	<b>1,90 (1,18-3,07)</b>
PCR-us em mg/L (ref.: <1,88)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1,88-5,18	1,51 (0,92-2,48)	1,48 (0,90-2,44)	1,47 (0,89-2,41)	1,45 (0,88-2,41)	1,37 (0,82-2,27)
>5,18	<b>1,68 (1,03-2,73)</b>	1,61 (0,98-2,62)	1,60 (0,98-2,61)	1,54 (0,93-2,56)	1,43 (0,85-2,38)

<sup>a</sup> Aparentados em níveis detectáveis (valores superiores à 0,01 pg/mL para IL-1β e IL-10 e superiores à 0,02pg/mL para IL-12 e TNF) ou tercis da distribuição.

Modelo 1: ajustado por idade, sexo e escolaridade; Modelo 2: ajustado pelas variáveis do modelo anterior, além de tabagismo, consumo de álcool e prática de atividade física; Modelo 3: ajustado pelas variáveis do modelo anterior, além de índice de massa corporal, multimorbidade e polifarmácia; Modelo 4: ajustado por todas as variáveis do modelo anterior, além de limitações em atividades de vida diária e mobilidade.



**Figura 1.** Odds ratio (OR) e intervalos de confiança de 95% dos marcadores inflamatórios associados à queda recorrente e à queda grave nos últimos 12 meses. Coorte de Idosos de Bambuí.

Valores referentes ao terceiro tercil da distribuição, com exceção para TNF e IL-12, que representam o grupo com níveis detectáveis.

## 6 CONCLUSÃO

A prevalência de quedas na população idosa residente em Bambuí foi elevada, observando-se 27,1% de queda geral, 10,7% para recorrente e 9,0% de grave. As quedas de uma forma geral foram associadas aos níveis elevados de CCL5, PCR e CXCL9, aquelas recorrentes com maiores níveis de CXCL9 e IL-12, enquanto as graves estiveram associadas a dosagens elevadas de CXCL9, IL-12, TNF e CCL5. Adicionalmente, como esperado, consideravelmente uma maior quantidade de biomarcadores foram associados às quedas graves, o que sugere padrão diferente no nível de inflamação em relação a esse evento.

A principal limitação das análises apresentadas se refere ao delineamento seccional, o qual não permite determinar a sequência de ocorrência dos eventos no sentido de compreender a anteposição temporal entre eles, de modo que as associações reportadas podem ser resultado de causalidade reversa. Em estudos sobre inflamação e traumas, como as quedas, é importante considerar que esses dois eventos podem ser bidirecionais, inclusive formando um ciclo vicioso. Apesar disso, os objetivos propostos foram alcançados, permitindo compreender a relação entre inflamação e quedas em idosos, de modo que a temporalidade ainda precisa ser explorada em outras investigações. O viés de informação não pode ser ignorado, embora, considerando a prevalência dos eventos, não houve diferença importante com as demais investigações da literatura.

As análises apresentadas foram baseadas em um estudo de base populacional, garantida qualidade do dado a partir do rigor metodológico, treinamento de pesquisadores e utilização de instrumentos padronizados e amplamente usados na literatura científica. Além disso, toda a construção do modelo teórico foi fundamentada em investigações prévias, considerando rigorosamente o método epidemiológico para compreender as associações encontradas e os possíveis fatores que poderiam interferir nessas associações. De igual modo, o estudo conduzido apresentou uma ampla gama de biomarcadores, para além daqueles classicamente discutidos na literatura gerontológica, permitindo descrever os comportamentos das diferentes classes de citocinas associadas às quedas, auxiliando na compreensão dessas associações na literatura.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os agravos em saúde dos idosos representam grande preocupação de estudiosos, pesquisadores, clínicos e gestores em saúde. Epidemiologistas do envelhecimento humano estão cada vez mais interessados na vigilância de fenômenos que precedem e sucedem às grandes síndromes geriátricas, tais como as quedas. Devido à sua complexidade conceitual, etiológica, investigativa e terapêutica, estabelece-se um desafio para a pesquisa científica em produzir os conhecimentos necessários para intervir adequadamente nos problemas das populações, incluindo marcadores específicos de alterações biológicas.

A partir da análise exploratória dos dados da população idosa residente em Bambuí, os resultados reforçaram as alterações no grau de inflamação como fatores que podem, supostamente, servir como pano de fundo para esclarecer as diferenças biológicas e funcionais dos perfis de idosos que relatam alguma queda, recorrente ou grave. Uma gama variada de onze marcadores inflamatórios foi estudada buscando estabelecer a associação com tais eventos. A partir de uma minuciosa análise estatística, apoiada por um modelo teórico prévio, foi possível elucidar a distribuição das interleucinas em idosos que relataram quedas e que procuraram assistência à saúde em função delas.

Esse estudo se propôs a investigar e discutir com a literatura científica dois eixos complexos que envolvem a saúde dos longevos: as quedas e a inflamação. Foi evidenciado, como esperado, alta prevalência das quedas nos idosos moradores da comunidade de Bambuí (MG), porém similar às investigações prévias em outros estudos. A alta prevalência encontrada pode ser explicada pelas condições do envelhecimento em si, como evento acidental, como resultado de declínios na condição de saúde, da capacidade funcional, mas também por alterações nos níveis inflamatórios de longo prazo.

A sistemática de utilização dos biomarcadores inflamatórios ainda se apresenta restrita às investigações das ciências básicas, seja por conta dos custos elevados ou devido à complexidade na sua compreensão. Nesse estudo, foi possível elucidar as associações entre quedas e marcadores inflamatórios, alguns diferentes daqueles classicamente apontados na literatura relacionada à temática e outros já definidos como importantes reguladores da homeostasia neuromusculoesquelética. Além de outros motivos, especialmente relacionados aos custos envolvido nas análises de biomarcadores, o maior obstáculo foi a identificação desses marcadores biológicos para avaliar o risco de quedas, pois a etiologia tanto destas quanto da elevação desses marcadores ainda é bastante complexa e multifacetada, de modo que suprimir a lacuna entre a pesquisa epidemiológica e intervenções públicas pode parecer

bastante desafiador. Também é intrinsecamente difícil separar o declínio fisiológico dos efeitos das comorbidades frequentes que podem levar os idosos a cair, apesar que foram incluídos modelos de ajuste bastante completos. A quantidade de vias genéticas, bioquímicas e metabólicas envolvidas nas quedas, bem como a interação entre fatores genéticos, clínicos e ambientais, tornaria impossível identificar e usar um biomarcador preditivo único e exclusivo, conforme demonstrado no estudo.

Os resultados são inovadores para a ciência quanto à evidência das associações entre inflamação e quedas, no entanto, ressalta a necessidade de que investigações semelhantes sejam desenvolvidas em outras populações, na perspectiva de identificar os biomarcadores imunológicos com maior representatividade e as intervenções capazes de minimizar a inflamação em curso. Do ponto de vista das implicações para a prática e para as políticas de saúde, este estudo colabora, primeiramente, na identificação de idosos caídores e com níveis alterados de biomarcadores, em seguida, na elucidação de eventos biológicos que explicam a ocorrência e gravidade das quedas e, por fim, na diferenciação de biomarcadores que explicam a ocorrência e gravidade de quedas. A partir da compreensão desses biomarcadores na determinação causal de quedas, nossos achados poderão ajudar a projetar a próxima geração de estudos que exploram a biologia das quedas, a incluir delineamentos de intervenção. Do ponto de vista político-populacional, as evidências apresentadas suscitam para intervenções de prevenção e reabilitação voltadas a garantir melhores condições de saúde dos idosos que resultem em diminuição da inflamação ao longo da vida e na manutenção da estabilidade postural para evitar as quedas e suas consequências.

Por fim, todo um contexto, em especial condição de saúde e capacidade funcional, deve ser levado em consideração nos determinantes das quedas e não somente valores bioquímicos. Os resultados apresentados neste estudo são de importância clínica e coletiva relevante. A abordagem sistêmica nos diversos componentes das quedas (doenças crônicas, atividade física, capacidade funcional) pode apresentar efeitos benéficos em termos da prevenção delas e de suas consequências. Ainda, a inflamação foi apresentada como uma outra faceta dos diferentes perfis de quedas. Mais pesquisas são necessárias no intuito de identificar novos marcadores inflamatórios, níveis de referência e de risco e pontos de corte, em especial para a população brasileira. É concebível ainda, a realização de investigações que monitorem um marcador em separado ou marcadores em conjunto que possam prever risco de quedas com segurança.

## REFERÊNCIAS

- American Geriatrics Society, British Geriatrics Society. Summary of the updated american geriatrics society/ british geriatrics society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(1):148-157.
- Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandia F, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine* 2012;57:332–336.
- Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, Ferrari SM, Paolicchi A, Romagnani P, Serio M, Ferrannini E. Increase of CXC chemokine CXCL10 and CC chemokine CCL2 serum levels in normal ageing. *Cytokine* 2006;34:32–38.
- Appay V, Rowland-Jones SL. RANTES: a versatile and controversial chemokine. *Trends Immunol* 2001;22(20):83-7.
- Armbruster CE, Smith SN, Mody L, Mobley HLT. Urine cytokine and chemokine levels predict urinary tract infection severity independent of uropathogen, urine bacterial burden, host genetics, and host age. *Infect Immun* 2018;00327-18.
- Ashburn A, Stack E, Ballinger C, Fazakarley L, Fitton C. The circumstances of falls among people with parkinson's disease and the use of falls diaries to facilitate reporting. *Disabil Rehabil* 2008;30(16):1205-12.
- Assunção LGS, Eloi-Santos SM, Peixoto SV, Lima-Costa MF; Vidigal PG. High sensitivity C-reactive protein distribution in the elderly: the Bambuí Cohort Study, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45(12):1284-1286.
- Baehl S, Garneau H, Le PA, Lorrain D, Viens I, Svoetelis A et al. Altered neutrophil functions in elderly patients during a 6-month follow-up period after a hip fracture. *Exp. Gerontol.* 2015;65, 58–68.
- Barron E, Lara J, White M, Mathers JC. Blood-borne biomarkers of mortality risk: systematic review of cohort studies. *Plos One* 2015;3(10):e0127550.
- Bautmans I, Njemini R, De Backer J, Dewaele E, Mets T. Surgery-induced inflammation in relation to age, muscle endurance, and self-perceived fatigue. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2010;65:266–273.
- Baylis D, Bartlett DB, Syddall HE, Ntani G, Gate CR, Cooper C, Lord JM, Sayer AA. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age* 2013;35(3):963-971.
- Bergland A. Fall risk factors in community-dwelling elderly people. *Norsk Epidemiologi* 2012;22(2):151-164.
- Beyer I, Njemini R, Bautmans I, Demanet C, Bergmann P, Mets T. Inflammation-related muscle weakness and fatigue in geriatric patients. *Exp Gerontol* 2012;47(1):52-9.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiller R et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.

Bradburn S, McPhee J, Bagley L, Carroll M, Slevin M, Al-Shanti N et al. Dyregulation of C-X-C motif ligand 10 during aging and association with cognitive performance. *Neurobiol Aging* 2018;63:54-64.

Bran CA, Sundararajan V. A 10-year cohort study of the burden and risk of in-hospital falls and fractures using routinely collected hospital data. *Qual Saf Health Care* 2010;19:e51.

Brinkley TE, Leng X, Miller ME, Kitzman DW, Pahor M, Berry MJ et al. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 455-61.

Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:278-286. DOI: 10.1002/jcsm.12051.

Camargos MCS, Gonzaga MR. Viver mais e melhor? Estimativas de expectativa de vida saudável para a população brasileira. *Cad. Saúde Pública* 2015;31(7):1460-1472.

Campolina AG, Adami F, Santos JLF, Lebrão ML. Efeito da eliminação de doenças crônicas em indivíduos idosos. *Rev. Saúde Pública* 2013;47(3):514-522.

Campos MR, Doellinger WR, Mendes LVP, Costa MFS, Pimentel TG, Schramm JMA. Diferenciais de morbimortalidade por causas externas: resultados do estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2008. *Cad Saúde Pública* 2015;31(1):1-17.

Candore G, Garuso C, Colonna-Romano G. Inflammation, genetic background and longevity. *Biogerontol* 2010;11:565-73.

Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M, Krause KH. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;48(1):16-42.

Castro-Costa E, Lima-Costa MF, Carvalhais S, Firmo JOA, Uchoa E. Factors associated with depressive symptoms measured by the 12-item General Health Questionnaire in Community Dwelling older adults (The Bambuí Health Aging Study). *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(2):104-9.

Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2004;59(3):242-8.

Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108:2317-22.

Choi M, Hector M. Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of recent 10 years and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(2):188.e13-21.

- Chung SA, Tian C. European population substructure is associated with mucocutaneous manifestations and autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2448-2456.
- Cina-Tschumi B, Schubert M, Kressig RW, De Geest S, Schwendimann R. Frequencies of falls in Swiss hospitals: concordance between nurses's estimates and fall incident reports. *Int J Nurs Stud* 2009;46(2):164-71.
- Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003; 114(3):180-7.
- Collota F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun* 2017;S08968411(17):30463-8.
- Costa E, Barreto SM, Uchoa E, Firmo JO, Lima-Costa MF, Prince M. Is the GDS-30 better than the GHQ-12 for screening depression in the elderly people in the community? The Bambuí Health Aging Study (BHAS). *Int Psychogeriatr*. 2006;18(3):493-503.
- Dalmeier D, Klenk J, Peter RS, Denking M, Peter R, Rapp K et al. A prospective assessment of cardiac biomarkers for hemodynamic stress and necrosis and the risk of falls among older people: the ActiFE study. *Eur J Epidemiol* 2016;31(4):427-35.
- Damián J, Pastor-Barriuso R, Valderrama-Gama E, de Pedro-Cuesa J. Factors associated with falls among older adults living in institutions. *BMC Geriatr* 2013;13:6.
- Davis JC, Robertson MC, Ashe MC, Liu-Ambrose T, Khan KM, Marra CA. International comparison of cost of falls in older adults living in the community: a systematic review. *Osteoporos. Int*. 2010;21(8):1295-1306.
- De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett*. 2005;579(10):2035–2039.
- Deandrea S, Bravi F, Turati F, Lucenteforte E, la Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2013;56(3):407-415.
- Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, Vecchia CL, Negri E. Risk factors for falls community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2010;21(5):658-668.
- De Vries JO, Peeters GMEE, Lips P, Deeg DJH. Does frailty predict increased risk of falls and fractures? A prospective population-based study. *Osteoporos Int* 2013;24(9):2397-403.
- Dias RC, Freire MT, Santos EG, Vieira RA, Dias JM, Perracini MR. Characteristics associated with activity restriction induced by fear of falling in community-dwelling elderly. *Rev. Bras. Fisioter*. 2011;15(5):406-413.
- Di Napoli MD, Elkind MSV, Godoy DA, Singh P, Papa F, Popa-Wagner A. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review. *Expert Review Cardiovasc Ther* 2011;9(12):1565-1584. DOI: 10.1586/erc.11.159.

Elosua R, Bartali B, Ordovas JM, Corsi AM, Lauretani F, Ferrucci L et al. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 760-7.

Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, van Swieten JC et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Arch Neurol* 2004;61(5):668-72.

Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(7):744-51.

Ersher WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000;51:245-270.

Esch T, Stefano GB. Proinflammation: a common denominator or initiator of different pathophysiological disease processes. *Med Sci Monit* 2002;8(5):1-9.

Fabrício SCC, Rodrigues RAP, Costa Júnior ML. Causas e consequências de quedas de idosos atendidos em hospital público. *Rev Saúde Pública* 2004;38(1):93-9.

Fabrício SCC, Rodrigues RAP. Percepção de idosos sobre alterações das atividades da vida diária após acidentes por queda. *Rev Enferm UERJ* 2006;14(4):531-7.

Farag I, Howard K, Ferreira ML, Sherrington C. Economic modelling of a public health programme for fall prevention. *Age Ageing* 2015;44(3):409-14.

Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Pennix B et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 639-46.

Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244–254.

Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(1):S4-9.

Frodl T, Amico F. Is there an association between peripheral immune markers and structural/functional neuroimaging findings? *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 2014;3(48):295-303.

Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall? *JAMA* 2007;297(1):77-86.

Garcia PA, Dias JMD, Silva SLA, Dias RC. Prospective monitoring and self-report of previous falls among older women at high risk of falls and fractures: a study of comparison and agreement. *Braz J Phys Ther* 2015;19(3):218-226.

Garcia PA, Dias JMD, Silva SLA, Dias RC. Identification of Clinical and Functional Falls Risk Factors Among Low Bone Density Older Women. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 2016;32(2):134-143.

Gasárotto LPR, Falsarella GR, Coimbra AMV. As quedas no cenário da velhice: conceitos básicos e atualidades da pesquisa em saúde. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.* 2014;17(1):201-209.

Gates S, Lamb SE, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7636):130:3.

Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 242-50.

Geib LTC. Determinantes sociais da saúde do idoso. *Ciênc. Saúde Coletiva* 2012;17(1):123-133.

Giacomin KC, Firmo JOA. Velhice, incapacidade e cuidado na saúde pública. *Ciênc. Saúde Coletiva* 2015;20(12):3631-3640.

Gibson MJ, Andres RO, Isaacs B, Radebaugh T, Worn-Petersen J. The prevention of falls in later life. A report of the Kellogg International Work Group on the Prevention of Falls by the Elderly. *Danish Medical Bulletin* 1987;34(4):1-24.

Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. 2009 [alterado 2012 Set 12; In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd. c2009. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD007146&lib=COC> [acesso em 26 agosto de 2016]

González N, Antón-Ladislao A, Orive M, Zabala J, García-Gutiérrez S, Las Hayas C et al. Factors related to a decline in upper extremity function among patients with a wrist fracture due to a fall. *Int J Clin Pract* 2016;70(11):930-939.

Han BH, Ferris R, Blaum C. Exploring ethnic and racial differences in falls among older adults. *J Community Health* 2014;39:1241-1247.

Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger Jr. WH et al. Associations of elevated interleukin-6 and C reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506-12.

Haskins M, Jones TE, Lu Q, Bareiss SK. Early alterations in blood and brain RANTES and MCP-1 expression and the effect of exercise frequency in the 3xTg-AD mouse modelo f Alzheimer's disease. *Neuroscience Letter* 2016;610:165-170.

Hauer K, Lamb SE, Jorstad EC, Todd C, Becker C. Systematic review of definition and methods of measuring falls in randomized controlled fall prevention trials. *Age and Ageing* 2006;35:5-10.

Hazeldine J, Hampson P, Opoku FA, Foster M, Lord JM. N-formylpeptides drive mitochondrial damage associated molecular pattern induced neutrophil activation through ERK1/2 and P38 MAP kinase signaling pathways. *Injury* 2015;46, 975–984.

- Hegeman J, van den Bent B, Duysens J, van Limbeek J. NSAIDs and the risk of accidental falls in the elderly. *Drug Safety* 2009;32(60):489-498.
- Heinrich S, Rapp K, Rissmann U, Becker C, König HH. Cost of falls in old age: a systematic review. *Osteoporos Int* 2010;21(6):891-902.
- Hubal MJ, Chen TC, Thompson PD, Clarkson PM. Inflammatory gene changes associated with the repeated-bout effect. *Am J Physiol* 2008;294:R1628-R37.
- Hunt K, Walsh B, Voegeli D, Roberts H. Inflammation in Aging Part 2: implications for the health of older people and recommendations for nursing practice. *Biological Research for Nursing* 2010;11(3):253-60.
- Hunt K, Walsh B, Voegeli D, Roberts H. Reducing avoidable hospital admission in older people: health status, frailty and predicting risk of ill-defined conditions diagnoses in older people admitted with collapse. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;57(2):172-6.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Síntese dos indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Estudos e Pesquisas. Informação demográfica e socioeconômica. Rio de Janeiro, IBGE, 2016.
- Jeschke MG, Gauglitz GG, Finnerty CC, Kraft R, Mlcak RP, Herndon DN. Survivors versus nonsurvivors postburn: differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories. *Ann. Surg.* 2014;259, 814–823.
- Joseph B, Pandit V, Zangbar B, Kulvatunyou N, Tang A, O’Keeffe T et al. Validating trauma-specific frailty index for geriatric trauma patients: a prospective analysis. *J. Am. Coll. Surg.* 2014;219, 10–17.
- Jotanovic Z, Mihelic R, Sestan B, Dembic Z. Role of interleukin-1 inhibitors in osteoarthritis. *Drugs Aging* 2012;29(5):343-356.
- Kalache A. O mundo envelhece: é imperativo criar um pacto de solidariedade social. *Ciênc Saúde Coletiva* 2008;13(4):1107-1111.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R et al. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
- Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *The Gerontologist* 1970;10(1):20-30.
- Kepler CK, Markova DZ, Dibra F, Yadla S, Vaccaro AR, Risbud MV, Albert TJ, Anderson DG. Expression and Relationship of Proinflammatory Chemokine RANTES/CCL5 and Cytokine IL-1 $\beta$  in Painful Human Intervertebral Discs. *Spine* 2013;38(11):873-80.
- Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res* 2005; 66:265-75.

- Ku YC, Liu ME, Tsai YF, Liu WC, Lin SL, Tsai SJ. Associated factors for falls, recurrent falls, and injurious falls in aged men living in Taiwan veterans homes. *Int J Gerontol.* 2013; 7:80–84.
- Kvelde T, McVeigh C, Toson B, Greenaway M, Lord SR, Delbaere K, Close JC. Depressive symptomatology as a risk factor for falls in older people: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(5):694-706.
- Lam C, Kang JH, Lin HY, Huang HC, Wu CC, Chen PL. First fall-related injuries requiring hospitalization increase the risk of recurrent injurious falls: a nationwide cohort study in Taiwan. *Plos One* 2016;22(11):e0149887.
- Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals. Results from the ilSIRENTE study. *Clinical Nutrition* 2012;31:652-658.
- Laplana M, Fibla J. Distribution of functional polymorphic variants of inflammation-related genes RANTES and CCR5 in long-lived individuals. *Cytokine* 2012;58(1):10-3.
- Lawton MP, Brody MH. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969;9(3):179-186.
- Le Y, Zhou Y, Iribarren P, Wang J. Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease. *Cell Mol Immunol.* 2004;1(2):95-104.
- Lee A, Qiao Y, Grigoriev G, Chen J, Park-Min KH, Park SH et al. TNF $\alpha$  induces sustained signaling and prolonged and unremitting inflammatory response in synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2013;65(4):928-938. DOI: 10.1002/art.37853.
- Lima-Costa MFF, Uchoa E, Guerra HL, Firmo JOA, Vidigal PG, Barreto SM. The Bambuí Health and ageing study (BHAS): methodological approach and preliminary results of a population-based cohort study of the elderly in Brazil. *Rev. Saúde Pública* 2000;34(2):126-35.
- Lima-Costa MF, Matos DL, Camarano AA. Evolução das desigualdades sociais em saúde entre idosos e adultos brasileiros: um estudo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD 1998, 2003). *Ciênc. Saúde Coletiva* 2006;11(4):941-950.
- Lima-Costa MF, Firmo JOA, Uchôa E. The Bambuí Cohort Study of Aging: methodology and health profile of participants at baseline. *Cad. Saúde Pública* 2011;27(3):S327-S335.
- Lima-Costa MF, Mambrini JVM, Torres KCL, Peixoto SV, Andrade FB, Oliveira C et al. Multiple inflammatory markers and 15-year incident ADL disability in admixed older adults: The Bambuí-Epigen Study. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2017;72:103-107.
- Lippi G, Plebani M, Guidi GC. The paradox in translational medicine. *Clin Chem* 2007; 53: 1553.
- Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care* 1994; 21(1):55-67.
- Liu J, Jia YJ, Li XL, Xu RX, Zhu CG, Guo YL et al. RANTES Gene G-403A polymorphism and Coronary Artery Disease: a meta analysis of observational Studies. *Plos One* 2012;7(10):e47211.

- Lloyd BD, Williamson DA, Singh NA, Hansen RD, Diamond TH, Finnegan TP et al. Recurrent and injurious falls in the year following hip fracture: a prospective study of incidence and risk factors from the Sarcopenia and Hip Fracture study. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2009;64(5):599-609.
- Lohr JB, Palmer BW, Eidt CA, Aailaboyina S, Mausbach BT, Wolkowitz OM et al. Is post-traumatic stress disorder associated with premature senescence? A review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23(7):709-725.
- Lord SR, Sherrington C, Menz HB. Falls in older people: risk factors and strategies for prevention. Madrid: Cambridge University Press, 1a ed, 2001.
- Lord SR, Menz HB, Tiedemann A. A physiological profile approach to falls risk assessment and prevention. *Phys Ther*. 2003;83(3):237-252.
- Lustosa LP, Pereira LSM, Coelho FM, Pereira DS, Silva JP, Parentoni NA et al. Impact of an exercise program on muscular and functional performance and plasma levels of interleukin 6 and soluble receptor tumor necrosis factor in prefrail community-dwelling older women: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2013;94:660-6.
- Machado GPM, Barreto SM, Passos VMA, Lima-Costa MFF. Projeto Bambuí: prevalência de sintomas articulares crônicos em idosos. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(4):367-72.
- Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic diseases: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2006;61(6):575-584.
- Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, Bandinelli S, Corsi AM, Giallauria et al. SHBG, sex hormones, and inflammatory markers in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1053-9.
- Maia FOM, Duarte YAO, Lebrão ML, Santos JLF. Risk factors for mortality among elderly peoples. *Rev Saúde Pública* 2006;40(6):2-7.
- Maciel S, Maciel WV, Teotônio PM, Barbosa GG, Lima VGC, De Farias OT et al. Perfil epidemiológico das quedas em idosos residentes em capitais brasileiras utilizando o Sistema de Informações sobre Mortalidade. *Rev AMRIGS* 2010;54(1):25-31.
- Mansfield AS, Nevala WK, Dronca RS, Leontovich AA, Shuster L, Markovic SN. Normal ageing is associated with an increase in Th2 cells, MCP-1 (CCL1) and RANTES (CCL5), with differences in sCD40L and PDGF-AA between sexes. *Clinical and Experimental Immunology* 2012;170:186-193.
- McIntyre A, Mehta S, Aubut J, Dijkers M, Teasell RW. Mortality among older adults after a traumatic brain injury: a meta-analysis. *Brain Inj* 2013;27(1):31-40.
- Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B et al. Proinflammatory cytokines, aging and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(2):877-82.
- Milat AJ, Watson WL, Monger C, Barr M, Giffin M, Reid M. Prevalence, circumstances and consequences of falls among community-dwelling older people: results of the 2009 NSW Falls Prevention Baseline Survey. *NSW Public Health Bulletin* 2011; 22(3-4):60-68.

Minayo MCS. O envelhecimento da população brasileira e os desafios para o setor saúde. *Cad. Saúde Pública* 2012;28(2):208-210.

Mooren FC, Bloming D, Lechtermann A, Lerch MM, Volker K. Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *J Appl Physiol* 2002;93:147-53.

Morsch P, Myskiw M, Myskiw JC. A problematização da queda e a identificação dos fatores de risco na narrativa de idosos. *Cienc Saúde Coletiva* 2016;21(11):3565-3574.

Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J American Geriatrics Society* 2004;52(7):1121-1129.

Morgato C, Romão F, Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system – a review. *Maturitas* 2010;67:316-320.

Morrison A, Fan T, Sen SS, Weisenfluh. Epidemiology of falls and osteoporotic fractures: a systematic review. *Clinic Economics and Outcomes Research* 2013;5:9-18.

Muir SW, Gopaul K, Odasso MMM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing* 2012;41:299-308.

Muir SW, Berg K, Chesworth B, Klar N, Speechley M. Quantifying the magnitude of risk for balance impairment on falls in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2010;63:389-406.

Nacionales DC, Szpila B, Ungaro R, Lopez MC, Zhang J, Gentile LF et al. A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged. *J. Immunol.* 2015;195.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. NIAAA releases physicians' guide (Internet). Washington, DC: NIAAA; 1995. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/news-events/news-releases/niaaa-releases-physicians-guide>

Naughton C, Bennett K, Feely J. Prevalence of chronic disease in the elderly based on a national pharmacy claims database. *Age Ageing* 2006;35(6):633-6.

Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:171023.

Orces CH. Prevalence and determinants of falls among older adults in Ecuador: an analysis of the SABE I Survey. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2013;495468.

Pallis AG, Hatse S, Brouwers B, Pawelec G, Falandry C, Wedding U et al. Evaluating the physiological reserves of older patients with cancer: the value of potential biomarkers of aging? *J Geriatr Oncol* 2014;5(2):204-18

Pavlova EV, Deegan PB, Tindall J, McFarlane I, Mehta A, Hughes D et al. Potential biomarkers of osteonecrosis in gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46: 27-33.

Peixoto SV, Firmo JOA, Lima-Costa MF. Condições de saúde e tabagismo entre idosos residentes em duas comunidades brasileiras (Projetos Bambuí e Belo Horizonte). *Cad Saúde Pública* 2006;22(9):1925-1934.

Penninx BWJH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nicklas BJ, Simonsick EM, Rubin S et al. Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. *JAGS* 2004;52(7):1105-1113.

Perracini MR, Ramos LR. Fatores associados a quedas em uma coorte de idosos residentes na comunidade. *Rev Saúde Pública* 2002;36(6):709-16.

Pereira DS, Mateo ECC, Queiroz BZ, Assumpção AM, Miranda AS, Felício DC et al. TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 polymorphisms and the effect of physical exercise on inflammatory parameters and physical performance in elderly women. *Age* 2013;35(6):2455-63.

Perel KL, Nelson A, Goldman RL, Stephen LL, Prieto-Lewis N, Rubeinstein LZ. Falls risk measures: an analytic review. *The Journal of Gerontology: Series A* 2001;56(12):M761-M766.

Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154-62.

Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Risk factors for recurrent falls among Brazilian woman and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Cad. Saúde Pública* 2010;26(1):89-96.

Plan and operation of Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94: National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 1(32). 1994.

Qu T, Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine* 2009;46(3):319-24.

Queiroz BZ, Pereira DS, Rosa NMB, Lopes RA, Felício DC, Pereira DG et al. Functional performance and plasma cytokine levels in elderly women with and without low back pain. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2015;28:343-349.

Ramalho JRO, Lima-Costa MF, Firmo JOA, Peixoto SV. Gasto energético com atividades físicas em idosos brasileiros residentes em comunidade: evidências do estudo de coorte de idosos de Bambuí. *Cad. Saúde Pública* 2011;27(3):s399-s408.

Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL et al. Polypharmacy and polymorbidity in older adults in Brazil: a public health challenge. *Rev. Saúde Pública* 2016;50(2):08-28.

Rea IM, McNerlan SE, Alexander HD. Total sérum IL-12 and IL-12p40, but not IL-12p70, are increased in the serum of older subjects; relationship to CD3<sup>+</sup> and NK subsets. *Cytokine* 2000;12(2):156-159.

Rebouças M, Galera SC, Pereira SRM, Pereira MG. Que informações são necessárias para o conhecimento da situação de saúde do idoso? *Cienc Saúde Colet* 2008;13(4):1305-1302.

Reuben DB, Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1125-30.

Reyes-Ortiz CA, Al Snih S, Markides S. Falls among elderly persons in Latin America and the Caribbean and among elderly Mexican-Americans. *Rev Panm Salud Publica* 2005;17(5/6):362-369.

Rezende CP, Gaede-Carrillo MRG, Sebastião ECO. Queda entre idosos no Brasil e sua relação com o uso de medicamentos: revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública* 2012;28(12):2223-2235.

Ribeiro AP, Souza ER, Sousa CAM, Freitas MG. Quedas acidentais nos atendimentos de urgência e emergência: resultados do VIVA Inquérito de 2014. *Cienc Saúde Coletiva* 2016;21(12):3719-3727.

Ribeiro AP, Souza ERS, Atie S, Souza AC, Schilithz AO. A influência das quedas na qualidade de vida de idosos. *Ciênc. Saúde Coletiva* 2008;13:1265-73.

Rocha NP, Scalzo PL, Barbosa IG, Souza MS, Morato IB, Vieira ELM et al. Cognitive status correlates with CXCL10/IP-10 levels in Parkinson's Disease. *Parkinson Disease* 2014;2014:903796.

Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000;18:217-42.

Rossini M, Mattarei A, Braga V, Viapiana O, Zambarda C, Benini C et al. Risk factors for hip fracture in elderly persons. *Reumatismo* 2010;62(4):273-82.

Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and Ageing* 2006;35-S2:ii37-ii41.

Rubenstein LZ, Powers CM, MacLean CH. Quality indicators for the management and prevention of falls and mobility problems in vulnerable elders. *Ann Intern Med.* 2001;135:686-93.

Saboori S, Shab-Bidar S, Seakman JR, Yousefi Rad E, Djafarian K. Effect of vitamin E supplementation on serum c-reactive protein level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(8):867-73.

Sampaio NR, Rosa NMDB, Godoy APS, Pereira DS, Hicks C, Lord SR et al. Reliability evaluation of the physiological profile assessment to assess fall risk in older people. *J Gerontol Geriatr Res.* 2014;3:1-5.

Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006;119(6):526.e9-17.

Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 1183-9.

- Schacht E, Richey F, Reginster JY. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5(3):273-284.
- Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol* 2007;102: 919-25.
- Semple BD, Bye N, Rancan M, Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Role of CCL2 (MCP-1) in traumatic brain injury (TBI): evidence from severe TBI patients and CCL2-/- mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2010;30(4):769–82.
- Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2010;22:507-13.
- Shumway-Cook A, Ciol MA, Hoffman J, Dudgeon BJ, Yorkston K, Chan L. Falls in the Medicare population: incidence, associated factors, and impact on health care. *Phys. Ther.* 2009;89(4):324-332.
- Shurin GV, Yurjovetsky ZR, Chatta GS, Tourkova IL, Shurin MR, Lokshin AE. Dynamic alteration of soluble serum biomarkers in healthy aging. *Cytokine* 2007;39(2):123-129.
- Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev* 2011;10(3):319-329.
- Siqueira FV, Facchini LA, Piccini RX, Tomasi E, Thumé E, Silveira DS et al. Prevalência de quedas em idosos e fatores associados. *Rev Saúde Pública* 2007;41(5):749-56.
- Smith RM, Giannoudis PV. Trauma and the immune response. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1998;91:417-420.
- Sowa GA, Perera S, Bechara B, Agarwal V, Boardman J, Huang W et al. Associations Between Serum Biomarkers and Pain and Pain-Related Function in Older Adults with Low Back Pain: A Pilot Study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(11):2047-55.
- Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2016;31:1-8.
- Stepanova M, Rodriguez E, Birerdinc A, Baranova A. Age-independent rise of inflammatory scores may contribute to accelerated aging in multi-morbidity. *Oncotarget* 2015;6(3):1414-21.
- Stubbs B, Schofield P, Binnekade T, Patchay S, Sepehry A, Eggermont L. Pain is associated with recurrent falls in community-dwelling older adults: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine* 2014a;15:1115–1128.
- Stubbs B, Binnekade T, Eggermont L, Sepehry AA, Patchay S, Schofield P. Pain and the risk for falls in community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014b;95:175-187.
- Sutherland A, Cook A, Miller C, Duncan L, Yucel R, Heys SD et al. Older patients are immunocompromised by cytokine depletion and loss of innate immune function after hip fracture surgery. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation* 2015;6(4):295-302.

Szulc P, Feyt C, Chapulart R. High risk of fall, poor physical function, and low grip strength in men with fracture – the STRAMBO study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2016;7:299-311.

Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Cross sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive Protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M709-15.

Tanaka B, Sakuma M, Othani M, Toshiro J, Matsumura T, Morimoto T. Incidence and risk factors of hospital falls on long-term care wards in Japan. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2012;572-577.

Tang P, Chong L, Li X, Liu Y, Hou C, Li R. Correlation between Serum RANTES Levels and the Severity of Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014;2014:208408.

Thoreli K, Ranstad K, Midlov P, Borgquist L, Halling A. Is use of fall risk-increasing drugs in an elderly population associated with an increased risk of hip fracture, after adjustment for multimorbidity level: a cohort study. *BMC* 2014;14:131.

Tiainen K, Hurme M, Hervonen A, Luukkaala T, Jylha M. Inflammatory markers and physical performance among nonagenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 658-63.

Torres KCL, Rezende VB, Lima-Silva ML, Santos LJS, Costa CG, Mambrini JVM et al. Immune senescence and biomarkers profile of Bambuí aged population-based cohort. *Exp Gerontol* 2018;103:47-56. DOI: 10.1016/j.exger.2017.12.006.

Topinkova E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* 2008;52 Suppl 1: 6-11.

Tufan K, Sen O, Cekinmez M, Bolat Fa, Alkan O, Sarica FB et al. Comparison of E-selectin and the other inflammatory markers in lumbar disc herniation: A new promising therapeutical window for radicular pain. *J Spinal Disord Tech* 2012;25:443–446.

Uchôa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF, Corin E. Um estudo antropológico sobre as estratégias para resolver problemas de saúde entre idosos de Bambuí, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2011;27(3):s370-s377.

Vanzant EL, Hilton RE, Lopez CM, Zhang J, Ungaro RF, Gentile LF et al. Advanced age is associated with worsened outcomes and a unique genomic response in severely injured patients with hemorrhagic shock. *Crit. Care* 2015;19, 77.

van Nieuwpoort IC, Vlot MC, Schaap LA, Lips P, Drent ML. The relationship between serum IGF-1, handgrip strength, physical performance and falls in elderly men and women. *Eur J Endocrinol* 2018;179(20):73-84. DOI: 10.1530/EJE-18-0076.

Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública* 2009;43(3):548-54.

Veras R. Prevenção de doenças em idosos: os equívocos dos atuais modelos. *Cad. Saúde Pública* 2012;28(10):1834-1840.

Vergheze J, Ayres E. Biology of falls: preliminary cohort study suggesting a possible role for oxidative stress. *Journal American Geriatrics Society* 2017;65(6):1306-1309.

Vester H, Huber-Lang MS, Kida Q, Scola A, van GM, Gebhard F et al. The immune response after fracture trauma is different in old compared to young patients. *Immun. Ageing* 2014; 11, 20.

Vieira LN, Gomes AP, Bierhals IO, Farias-Antunez S, Ribeiro CG, Miranda VIA et al. Quedas em idosos no Sul do Brasil: prevalência e determinantes. *Rev Saude Publica* 2018;52:22:1-13. DOI: 10.11606/s518-8787.2018052000103.

Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M326-32.

Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H et al. A genomic storm in critically injured humans. *J. Exp. Med.* 2011;208, 2581–2590.

Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002; 105: 1785-90.

Weaver JD, Huang MH, Albert M, Harris T, Rowe JW, Seeman TE. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology* 2002;59(3):371-8.

Wei GZ, Wang F, Zhao YG, Li SS, Shi ML, Gao K et al. Association of longevity with TNF $\alpha$  G308A and IL-6G174C polymorphic inflammatory biomarkers in Caucasians: a meta-analysis. *Z Gerontol Geriatr* 2016;49(8):706-713.

World Health Organization. Global report on falls prevention in older age. France: WHO; 2007.

World Health Organization. Envelhecimento ativo: uma política de saúde. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

Yu Z, Ye X, Wang J, Qi Q, Franco OH, Rennie KL et al. Associations of physical activity with inflammatory factors, adipocytokines, and metabolic syndrome in middle-aged and older chinese people. *Circulation* 2009; 119:2969-77.

**APÊNDICES****APÊNDICE A – Carta Aceite de Artigo Revista Saúde Pública**

De: José Leopoldo Ferreira Antunes [[onbehalf@manuscriptcentral.com](mailto:onbehalf@manuscriptcentral.com)]

Enviado: terça-feira, 29 de maio de 2018 15:14

Para: Sergio William Viana Peixoto - Fiocruz; Sergio William Viana Peixoto - Fiocruz

Assunto: Revista de Saúde Pública - Decision on Manuscript ID RSP-2018-0855.R1

29-May-2018

Dear Dr. Viana Peixoto:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "MARCADORES INFLAMATÓRIOS E OCORRÊNCIA DE QUEDAS EM IDOSOS: COORTE DE IDOSOS DE BAMBUÍ" in its current form for publication in the Revista de Saúde Pública. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Revista de Saúde Pública, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Dr. José Leopoldo Antunes

Editor-in-chief, Revista de Saúde Pública

[leopoldo@usp.br](mailto:leopoldo@usp.br)

**APÊNDICE B – Carta de Submissão do Manuscrito Cadernos de Saúde Pública**

Prezado(a) Dr(a). Juleimar Soares Coelho de Amorim:

O artigo "MARCADORES INFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS À RECORRÊNCIA E GRAVIDADE DE QUEDAS: COORTE DE IDOSOS DE BAMBUÍ" (CSP\_2177/18) foi submetido pelo Dr(a). Sérgio William Viana Peixoto no periódico Cadernos de Saúde Pública (CSP) e você foi incluído como autor do artigo. Em caso de dúvidas, envie suas questões para o nosso e-mail, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Prof<sup>a</sup>. Marília Sá Carvalho

Prof<sup>a</sup>. Claudia Medina Coeli

Prof<sup>a</sup>. Luciana Dias de Lima

Editoras