

Polyana Mota de Carvalho

**COMPORTAMENTO DE ADIPOCINAS SÉRICAS  
EM ADULTOS E IDOSOS SAUDÁVEIS**

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte – MG

2017

Polyana Mota de Carvalho

**COMPORTAMENTO DE ADIPOCINAS SÉRICAS  
EM ADULTOS E IDOSOS SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Linha de pesquisa: Bioquímica e Imunologia

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tatiani Uceli Maioli

Escola de Enfermagem da UFMG

2017

Nome do Mestrando: Polyana Mota de Carvalho

Nome do Orientador: Dr<sup>a</sup>. Tatiani Uceli Maioli

Linha de Pesquisa do Programa de Pós Graduação em Nutrição e Saúde: Bioquímica e Imunologia

Áreas de conhecimento (CNPq/CAPES)

4.05.01.00-0 Bioquímica da Nutrição

2.11.02.00-7 Imunologia Celular

2.11.04.00-0 Imunologia Aplicada

Instituições Participantes:

FAPEMIG

*Dedico este trabalho ao Dr. Ennio Leão,  
quem me despertou com sua magnificência o mais belo interesse pela ciência.*

*Ao meu marido, minha mãe e minha irmã*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu marido, por tanta sabedoria compartilhada, pelo amor, pela paciência, pelo incentivo incondicional, mesmo nos momentos de incerteza. É com quem espero envelhecer e partilhar as flores do caminho;

À minha mãe, pelo cuidado incansável e abdicção de uma vida;

À minha irmã, pelo companheirismo, e, cujo apoio sempre amenizou as dificuldades;

À minha orientadora, Dra Tatiani Uceli, pela disponibilidade e liberdade concedida para que eu pudesse desenvolver este trabalho;

À Eloisa, pela coleta de dados, fundamental para viabilidade deste estudo, e, principalmente, pela amizade nestes dois anos, dividindo comigo todas as dificuldades;

Ao ambulatório de Geriatria e Gerontologia do Hospital das Clínicas da UFMG, onde pude ter o prazer de trabalhar e a imensurável oportunidade de aprender as infinitas particularidades que compõem o cuidado no idoso. Em especial ao Dr. Rodrigo Ribeiro, pelo incentivo inicial, sem o qual eu não teria iniciado este projeto. Minha gratidão e admiração!

À Dra Ana Maria Caetano, Gabriela, Luiz e ao Laboratório de Imunologia e Bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG pela colaboração;

À Laís, Ana Maria e a todos do Laboratório de Nutrição Experimental da Escola de Enfermagem da UFMG que me auxiliaram nas análises;

Ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde da UFMG, e ao Mateus, que esteve sempre tão disposto a me ajudar, propondo as melhores soluções;

Aos Órgãos de fomento à pesquisa: FAPEMIG e CNPq;

Aos grandes amigos, Daniela, João Paulo, Michelle, Tatiana, Christian, Dedé e Rafael pela amizade de uma vida e compreensão das minhas ausências;

A todos que participaram de alguma forma da construção deste trabalho, muito obrigada!

Por fim, agradeço a Deus e a Nossa Senhora pela luz e pela coragem concedida.

## RESUMO

O envelhecimento saudável, acompanhado de um remodelamento bem sucedido do organismo e do sistema imune, representa um paradigma para as sociedades modernas. Entender quais são as funções que deterioram e as que podem compensá-las, assim como conhecer quais os marcadores biológicos (imunológicos, genéticos e epigenéticos) são determinantes para o avanço salutar da idade, pode permitir intervir de forma a promovê-lo. Assim, neste estudo, buscamos analisar os fatores imunes relacionados ao tecido adiposo (adiponectina, resistina e leptina) que possam se associar ao “envelhecimento saudável”. Trata-se de um estudo transversal com 54 indivíduos saudáveis de ambos os sexos, divididos em 3 grupos: 19-60 anos (n= 18); 60-75 anos (n=19); > 75 anos (n=17). As concentrações de adiponectina, leptina e resistina no soro foram determinadas pela técnica de ELISA (Kit R&D System DuoSet). Os achados descritos apontam para o declínio significativo dos níveis séricos de leptina em indivíduos maiores de 75 anos, independente do estado nutricional, o que não se repetiu para a resistina e a adiponectina. Mais pesquisas são necessárias para elucidar a influência exercida pelo tecido adiposo nas funções homeostáticas do sistema imune envolvidas no envelhecimento.

Palavras-chave: envelhecimento saudável, idosos, adiponectina, resistina, leptina

## **ABSTRACT**

Healthy aging, accompanied by a successful remodeling of the body and the immune system, represents a paradigm for modern societies. Understand how body functions deteriorate and how the organism compensates, as well as know which biological markers (immunological, genetic and epigenetic) are determinants for healthy in advancement age, may allow intervention to promote better life span. In regard of that, this study, proposed to analyze the immune factors released by adipose tissue (adiponectin, resistin and leptin) that may be associated with "healthy aging". This is a cross-sectional study with 54 healthy individuals of both sex, divided into 3 groups: 19-60 years (n = 18); 60-75 years (n = 19); > 75 years (n = 17). The concentrations of adiponectin, leptin and resistin in serum were determined by ELISA (R & D System DuoSet Kit). The findings indicate a significant decline in serum levels of leptin in individuals older than 75 years, independent of nutritional status, which was not repeated for resistin and resistin in serum were determined by ELISA (R & D System DuoSet Kit). The findings indicate a significant decline in serum levels of leptin in individuals older than 75 years, independent of nutritional status, which was not repeated for resistin and adiponectin. Further research is needed to elucidate the influence exerted by adipose tissue on the homeostatic functions of the immune system involved in aging.

**Key words:** healthy aging, elderly, adiponectin, resistin, leptin



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Classificação do índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes .....	36
<b>Tabela 2:</b> Pontos de corte do Índice de Massa Corporal estabelecidos para idosos e o respectivo diagnóstico nutricional .....	37
<b>Tabela 3:</b> Descrição das variáveis epidemiológicas e clínicas da amostra.....	42
<b>Tabela 4:</b> Análise dos valores séricos de adiponectina, resistina e leptina segundo idade .....	46
<b>Tabela 5:</b> Valores séricos médios de adiponectina, resistina e leptina segundo IMC, CC e PCT .....	49
<b>Tabela 6:</b> Distribuição das médias dos valores séricos de adiponectina em função do estado nutricional (IMC, CC e PCT), segundo estratificação de idade .....	51
<b>Tabela 7:</b> Distribuição das médias dos valores séricos de resistina em função do estado nutricional (IMC, CC e PCT), segundo estratificação de idade .....	54
<b>Tabela 8:</b> Distribuição das médias dos valores séricos de leptina em função do estado nutricional (IMC, CC e PCT), segundo estratificação de idade .....	57

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Diferença na distribuição de gordura abdominal de um homem idoso e um homem jovem com a mesma circunferência da cintura .....	29
<b>Figura 2:</b> Fórmula para cálculo de adequação da PCT .....	38
<b>Figura 3:</b> Classificação do estado nutricional segundo PCT .....	38
<b>Figura 4:</b> Distribuição do estado nutricional segundo IMC, estratificado por idade .....	43
<b>Figura 5:</b> Distribuição do risco de doença cardiovascular (DCV) segundo circunferência da cintura (CC), estratificado pela idade .....	44
<b>Figura 6:</b> Distribuição da classificação do estado nutricional segundo PCT, estratificado pela idade .....	45
<b>Figura 7:</b> Box Plot dos valores séricos de adiponectina estratificados por idade .....	47
<b>Figura 8:</b> Box Plot dos valores séricos de resistina estratificados por idade.....	47
<b>Figura 9:</b> Box plot dos valores séricos de leptina estratificados por idade .....	48
<b>Figura 10:</b> Box plot dos valores séricos de adiponectina em função do estado nutricional segundo IMC, estratificado por faixa etária .....	52
<b>Figura 11:</b> Box plot dos valores séricos de adiponectina em função da classificação de risco para DCV segundo CC, estratificado por faixa etária .....	52
<b>Figura 12:</b> Box plot dos valores séricos de adiponectina em função do estado nutricional segundo a PCT, estratificado por faixa etária.....	53
<b>Figura 13:</b> Box plot dos valores séricos de resistina em função do estado nutricional segundo IMC, estratificado por faixa etária.....	55
<b>Figura 14:</b> Box plot dos valores séricos de resistina em função da classificação de risco para DCV segundo CC, estratificado por faixa etária .....	55
<b>Figura 15:</b> Box plot dos valores séricos de resistina em função do estado nutricional segundo a PCT, estratificado por faixa etária .....	56
<b>Figura 16:</b> Box plot dos valores séricos de leptina em função do estado nutricional segundo IMC, estratificado por faixa etária.....	58

<b>Figura 17:</b> Box plot dos valores séricos de leptina em função da classificação de risco para DCV segundo CC, estratificado por faixa etária .....	58
<b>Figura 18:</b> Box plot dos valores séricos de leptina em função do estado nutricional segundo a PCT, estratificado por faixa etária .....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acrp30	adipose complement-related protein of 30 kda
AMPK	adenosine monophosphate-activated protein kinase
ANOVA	análise de variância
ApM1	adipose most abundant gene transcript 1'
ASP	proteína estimuladora da acilação
BSA	solução de albumina bovina
CC	circunferência da cintura
COEP	comitê de ética em pesquisa
COX-2	ciclo-oxigenase-2
CPqRR-FIOCRUZ	Centro de Pesquisa René Rachou, da Fundação Oswaldo Cruz
DCs	células dendríticas
DCV	doença cardiovascular
DM2	diabetes mellitus tipo 2
DP	desvio padrão
ELISA	enzyme linked immunosorbente assay
GBP-28	gelatin-binding protein of 28 kDa
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IFN- $\gamma$	interferon gama

IL-	Interleucina
IMC	índice de massa corporal
Kg/m <sup>2</sup>	quilogramas por metro ao quadrado
LT	linfócitos T
mL	mililitros
NK	células natural killer
NPY	neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPD	o-fenilendiamina dihidroclorato
PAI-1	inibidor-1 do ativador do plasminogênio (),
PBS	phosphate-buffered saline – tampão fosfato salina
PCT	prega cutânea tricípital
pg/mL	pictogramas por mililitro
TC	tomografia computadorizada
TNF-alfa	fator de necrose tumoral alfa
Treg	linfócitos T regulatórios
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNIVALE	Universidade Vale do Rio Doce
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
1.1 Envelhecimento saudável e Imunosenescência .....	16
1.2 Inflamm-aging e adiposidade .....	19
1.2.1 Adiponectina .....	21
1.2.2 Resistina .....	24
1.2.3 Leptina.....	26
1.3 Composição corporal no envelhecimento .....	28
2 OBJETIVOS .....	33
3 METODOLOGIA .....	34
3.1 Delimitação do Estudo .....	34
3.2 Amostra .....	34
3.2.1 Casa da Unimed .....	35
3.3 Aspectos Éticos .....	36
3.4 Variáveis Analisadas .....	36
3.5 Avaliação Antropométrica .....	37
3.5.1 Índice de Massa Corporal (IMC).....	37
3.5.2 Circunferência da Cintura (CC) .....	38
3.5.3 prega Cutânea Tricipital (PCT).....	39
3.6 Medida da concentração sérica de adipocinas.....	39
3.7 Análise Estatística .....	40
4. RESULTADOS.....	42
4.1 Caracterização da amostra.....	42
4.2 Análise das variáveis antropométricas .....	44
4.3 Análise das concentrações séricas de adipocinas .....	46
4.3.1 Análise das concentrações séricas de adipocinas (amostra geral), segundo IMC, CC e PCT .....	50
4.3.2 Análise da adiponectina em função da classificação do estado nutricional .....	51
4.3.2 Análise da resistina em função da classificação do estado nutricional .....	54
4.3.3 Análise da leptina em função da classificação do estado nutricional .....	57
5 DISCUSSÃO.....	61
6 CONCLUSÃO .....	66
7 REFERÊNCIAS .....	67
8 ANEXOS.....	77
APÊNDICE A .....	77
APÊNDICE B .....	79

## 1 INTRODUÇÃO

A transição demográfica e epidemiológica do século XXI é incontestável. Dentre as mudanças mais notórias no painel mundial destaca-se o envelhecimento populacional e a obesidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem cerca de 841 milhões de pessoas com 60 anos ou mais em todo o mundo, com a grande maioria nos países em desenvolvimento. Esse número dobrará até 2025 e chegará a dois bilhões em 2050, tornando as doenças crônicas e o bem-estar da terceira idade novos desafios de saúde pública global (OPAS, 2014).

No Brasil não é diferente, segundo projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015), a população com 60 anos ou mais passa de 14,2 milhões, em 2000, para 19,6 milhões, em 2010, devendo atingir 41,5 milhões, em 2030, e 73,5 milhões, em 2060. Essa situação é consequência, primeiramente, da rápida e contínua queda da fecundidade, que vem ocorrendo desde 1960 (25% em menos de 50 anos), além da influência pela queda da mortalidade em todas as idades (Wong et al., 2006; IPEA, 2004). Adicionalmente, a população considerada idosa também está vivendo mais anos, alterando a composição etária dentro do próprio grupo. Os denominados "mais idosos, muito idosos ou idosos em velhice avançada" (idade igual ou maior que 80 anos), vêm aumentando proporcionalmente e de forma muito mais acelerada, constituindo o segmento populacional que mais cresce nos últimos tempos, 12,8% da população idosa e 1,1% da população total (BVS, 2007). Assim, em 2050, o Brasil defrontar-se-á com a difícil situação de atender uma sociedade mais envelhecida do que a da Europa atual.

Dentro desse quadro de transição demográfica acelerada que o país experimenta, acredita-se que há uma relevância inédita no estudo dos fatores biológicos que diferenciam os indivíduos idosos saudáveis e ativos daqueles portadores de doenças crônicas debilitantes (BVS, 2007). No conjunto das doenças crônicas comuns na senescência, a obesidade destaca-se por sua prevalência crescente em todo o mundo. Estudo publicado na revista científica *The Lancet* em 2015, intitulado "Global Burden of Disease", revelou que a população acima do peso cresceu significativamente nos últimos vinte anos. O Brasil aparece em quinto lugar entre os países

com a maior quantidade de pessoas acima do peso. Em 2010, o sobrepeso e a obesidade foram responsáveis pela morte de 3,4 milhões de pessoas no mundo (ABESO, 2015).

A obesidade e o envelhecimento são caracterizados por um estado inflamatório sistêmico de baixo grau, que é regido por mecanismos complexos que pressionam o sistema imune a procurar um equilíbrio entre a manutenção da homeostase e a adaptação às agressões externas (Weiskopf et al., 2009). O processo de envelhecimento é acompanhado de alterações biológicas próprias que incluem a progressiva diminuição da massa corporal magra, dos líquidos corpóreos e a significativa redistribuição do tecido adiposo (redução do panículo adiposo subcutâneo e acúmulo de tecido adiposo visceral), bem como alterações na função, proliferação, tamanho e número dos adipócitos (Gulcelik et al., 2013). Sendo esse, especialmente na região visceral, um órgão endócrino ativo, várias funções tem sido a ele imputadas, como a produção e secreção de citocinas inflamatórias (IL-6 e TNF-  $\alpha$ ) e adipocinas (leptina, resistina e adiponectina), o que deixa clara a sua relação com a função imune (Kershaw et al., 2004; Galic et al., 2010).

Estudos de centenários desenvolvidos na Europa demonstraram que o envelhecimento não envolve o declínio inexorável das funções biológicas. Nos centenários saudáveis (ativos e sem doenças crônicas), várias atividades biológicas e, principalmente, vários mecanismos imunes sofrem um processo de remodelamento que permite a esses indivíduos compensarem as perdas em outras funções vitais do organismo (Franceschi et al., 1995; Franceschi et al., 2000b; Franceschi et al., 2007). Esses estudos, conduzidos pelo Prof. Claudio Franceschi da Università di Bologna, na Itália, deram origem ao conceito de “envelhecimento saudável”. Entender quais são as funções que deterioram e as que podem compensá-las, assim como conhecer melhor quais os marcadores biológicos (imunológicos, genéticos e epigenéticos) são determinantes do envelhecimento saudável pode permitir intervir no processo do envelhecimento de forma a promovê-lo. Assim, o presente estudo buscou analisar os fatores imunes relacionados ao tecido adiposo (adiponectina, resistina e leptina) que possam se associar ao “envelhecimento saudável”. Os resultados desse projeto subsidiarão a construção de um projeto Multicêntrico envolvendo as Instituições: UFMG, UNIVALE, CPqRR-FIOCRUZ e Università di Bologna (Itália).



## 1.1 Envelhecimento saudável e Imunosenescência

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o idoso a partir da idade cronológica, portanto, idosa é aquela pessoa com 60 anos ou mais, em países em desenvolvimento e com 65 anos ou mais em países desenvolvidos (WHO, 2002). É importante reconhecer que a idade cronológica não é um marcador preciso para as mudanças que acompanham o envelhecimento. Existem diferenças significativas relacionadas ao estado de saúde, participação e níveis de independência entre pessoas que possuem a mesma idade.

O envelhecimento pode ser compreendido como um processo natural, de redução progressiva da reserva funcional do organismo – senescência – que, em condições normais, provoca apenas limitações. No entanto, condições de sobrecarga, como por exemplo, doenças, acidentes e estresse emocional podem ocasionar uma condição patológica que requeira assistência – senilidade. Cabe ressaltar que certas alterações decorrentes do processo de senescência podem ter seus efeitos minimizados pela assimilação de um estilo de vida mais ativo (BVS, 2007).

A partir dos estudos em centenários e nonagenários ativos, tornou-se claro que envelhecimento não é sinônimo de incapacidades e dependência, mas de maior vulnerabilidade. A heterogeneidade entre os indivíduos idosos é marcante e progressiva ao longo do processo de envelhecimento. As doenças são mais frequentes nesta faixa etária, mas nem sempre estão associadas à dependência funcional. A maioria dos idosos tem doenças ou disfunções orgânicas que, na maioria das vezes, não estão associadas à limitação das atividades ou à restrição da participação social. Envelhecer sem nenhuma doença crônica é mais uma exceção do que a regra (Veras, et al., 2012).

Dessa forma, o conceito de saúde do idoso deve estar claro. Segundo Moraes (2012), define-se saúde como uma medida da capacidade de realização de aspirações e da satisfação das necessidades, e não simplesmente como a ausência de doenças. Assim, mesmo com determinadas doenças, o idoso pode continuar desempenhando os papéis sociais. O foco da saúde está estritamente relacionado à funcionalidade global do indivíduo, definida como a capacidade de gerir a própria vida ou cuidar de si mesmo. A pessoa é considerada saudável quando é capaz de realizar suas atividades sozinha, de forma independente e autônoma,

mesmo que tenha doenças. Bem-estar e funcionalidade são equivalentes. Representam a presença de autonomia (capacidade individual de decisão e comando sobre as ações, estabelecendo e seguindo as próprias regras) e independência (capacidade de realizar algo com os próprios meios), permitindo que o indivíduo cuide de si e de sua vida. A própria portaria que institui a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa considera que “*o conceito de saúde para o indivíduo idoso se traduz mais pela sua condição de autonomia e independência que pela presença ou ausência de doença orgânica*” (Ministério da Saúde, 2006).

O conceito de “envelhecimento saudável” ganhou relevância a partir de estudos para descrever o envelhecimento acompanhado de um remodelamento bem sucedido do organismo e do sistema imune (Franceschi et al, 1995; Franceschi et al, 2000b; Franceschi et al, 2007). As alterações da senescência associadas ao sistema imune compõem o que chamamos de imunossenescência – processo associado ao progressivo declínio da função imune e conseqüente aumento da suscetibilidade à infecções, doenças crônicas degenerativas, doenças autoimunes e câncer, além da redução à resposta vacinal. Trata-se de um processo complexo, multifatorial, que envolve várias reorganizações e mudanças no desenvolvimento regulatório, além de mudanças nas funções efetoras do sistema imune, caracterizado por ser mais do que um simples declínio unidirecional de todas as funções biológicas (Franceschi et al, 1992).

A imunossenescência afeta diferentes tipos celulares na medula óssea, timo, linfócitos maduros presentes no sangue periférico e nos órgãos linfoides secundários, além dos elementos do sistema imune inato. Este consiste principalmente de monócitos, células *natural killer* (NK) e células dendríticas (DCs), enquanto o adaptativo é representado por linfócitos B e T. Geralmente, o processo de envelhecimento atinge ambos os ramos do sistema imune. No entanto, a imunidade inata parece estar mais bem preservada em relação à adaptativa (Weiskopf et al.,2009).

Vários fatores estão associados ao declínio funcional dos linfócitos T. Formados no timo, cumprem um papel crítico na operação do sistema imune adaptativo, tanto em atividades da imunidade celular como também no auxílio à produção de anticorpos (imunidade humoral) pelos linfócitos B. A imunidade mediada por células é um importante mecanismo de defesa contra patógenos e células tumorais em desenvolvimento. O timo é o principal órgão linfóide envolvido na formação da resposta imune mediada por células pela maturação e diferenciação

de linfócitos. A morfologia e o tamanho do timo se alteram dinamicamente, iniciando-se durante ou após a puberdade e se tornam quase completas ao final da sexta década de vida, com perda progressiva, involução e substituição por espaço perivascular e proliferação de adipócitos. A involução tímica observada durante o envelhecimento resulta na redução do aporte de linfócitos T virgens e na diminuição da diversidade clonal desses linfócitos. A qualidade da reposta imune humoral vai declinando progressivamente caracterizando-se por respostas de anticorpos reduzidas, diminuição da produção de anticorpos de alta afinidade e, conseqüentemente, por um aumento significativo de anergia no idoso (Ongradi et al.,2010).

Em um importante estudo do nosso grupo, no qual nos baseamos para o presente estudo, Faria et al. (2008), analisou a frequência dos principais subgrupos de linfócitos em indivíduos brasileiros saudáveis de todas as idades (0-86 anos), demonstrando que mudanças abruptas na frequência das células imunes ocorrem em indivíduos saudáveis após os 75 anos de idade, o que sugere flexibilidade do sistema imune nos estágios tardios de vida para sustentar a homeostase através de mecanismos imunitários.

A involução tímica, observada durante o envelhecimento, resulta na redução do aporte de linfócitos T virgens e na diminuição da diversidade clonal desses linfócitos, podendo também levar à diminuição da liberação de linfócitos T regulatórios (Treg). A supressão de Treg pode contribuir para fenômenos relacionados ao envelhecimento, como a autoimunidade (Weiskopf et al.,2009). Em paralelo, os linfócitos TCD8+ perdem a habilidade para ativar a telomerase, levando a diminuição da divisão celular. Neste contexto, o encurtamento dos telômeros devido à diminuição da telomerase parece estar intimamente ligado ao processo de envelhecimento (Effros et al., 2011; Bulati et al., 2008).

Outro efeito proeminente que acompanha o envelhecimento é a alteração no padrão de produção de citocinas. A secreção de citocinas pelos LTs é essencial para a comunicação célula-célula e a função imune eficiente. A análise qualitativa das atividades imunes em idosos mostrou que células do sangue periférico desses indivíduos são capazes de produzir altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), IL-1alfa, IL-8, IL-15 em comparação com as células de indivíduos jovens. De fato, o envelhecimento é acompanhado por um estado de inflamação crônica de baixo grau, demonstrado pelo aumento em duas a quatro vezes dos

níveis séricos de mediadores inflamatórios que são considerados marcadores preditivos da mortalidade, independentemente da morbidade pré-existente (Candore et al., 2010).

Esse estado crônico de ativação inflamatória da imunidade adquirida e inata foi chamado de “inflamm-aging” (Franceschi et al., 2000a). Ele estaria relacionado à incidência aumentada de doenças degenerativas crônicas na senescência. Esse estado é resultado de desequilíbrios no controle orgânico entre mediadores pró e anti-inflamatórios, com conseqüentes repercussões negativas sobre o processo de envelhecimento e sobre a promoção da longevidade (Xia , 2016). Nos centenários, o aumento dos fatores inflamatórios está sempre acompanhado da elevação de fatores reguladores da inflamação e o balanço desses fatores é certamente crucial para o envelhecimento saudável e a longevidade (Francheschi et al., 2007).

Não existe, até o momento, um consenso sobre a exata origem da inflamação sistêmica associada ao envelhecimento e parece que diferentes sistemas corporais estão envolvidos nesse fenômeno. Três hipóteses podem ser citadas: a imunossenescência, a adiposidade e as alterações intestinais (Monti et al., 2016). No presente estudo, buscou-se analisar as alterações relacionadas à adiposidade e ao envelhecimento.

## **1.2 Inflamm-aging e adiposidade**

Concomitante às alterações do sistema imune descritas acima, o envelhecimento é seguido de alterações biológicas próprias na composição corporal que sugerem alimentar a inflamação sistêmica de baixo grau (Calder et al., 2011). Dentre essas alterações, o aumento da gordura corporal e a redistribuição desse tecido com acúmulo em especial na região visceral merecem destaque (Perissinotto et al., 2002; Ibrahim et al., 2010). Formado por adipócitos, matriz extracelular, tecido vascular e nervoso, o tecido adiposo secreta diversas citocinas, deixando clara a sua relação com a função imune (Kershaw et al., 2004; Galic et al., 2010). O envelhecimento pode alterar a função, proliferação, tamanho e número de adipócitos, levando a alterações na sua atividade secretiva (Guelcelik et al., 2013).

A descoberta da leptina em 1994 revolucionou a visão do tecido adiposo (Zhang et al., 1994). Fundamentalmente caracterizado como repositório passivo de energia, passou ao reconhecimento de órgão endócrino metabolicamente ativo. Desde então, várias funções tem sido a ele imputadas, como a produção e secreção de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ ), adipocinas (leptina, resistina e adiponectina), proteína estimuladora da acilação (ASP), inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), angiotensinogênio), além da participação ativa na homeostase energética, sensibilidade à insulina, metabolismo de carboidratos e lipídios, homeostase vascular e resposta imune (Galic et al., 2010).

As moléculas secretadas pelo tecido adiposo podem agir como sinais endócrinos, parácrinos e autócrinos na regulação da homeostase energética (Fruhbeck et al., 2001). Na obesidade, a secreção de mediadores pró-inflamatórios pelos adipócitos, préadipócitos e macrófagos residentes, levam ao infiltrado de células como monócitos/macrófagos (Weisberg et al., 2003), linfócitos T (WU et al., 2007) e neutrófilos (Elgazar-Carmon et al., 2008). As células infiltradas também secretam várias citocinas, que estimulam os adipócitos a produzirem mais citocinas, levando a cronificação do processo inflamatório sustentada pela interação entre as células infiltradas no tecido e os adipócitos (Suganami, et al., 2010; XU et al., 2003).

Disfunções do tecido adiposo, como a obesidade, estão associadas ao encurtamento do tempo de vida e aumento da prevalência de doenças relacionadas ao envelhecimento, incluindo câncer e demência (Gilbert e Slingerland, 2013; Kivipelto et al., 2005). Além disso, a obesidade acelera o envelhecimento do próprio tecido adiposo, processo que começa a ser elucidado a nível molecular. Experimentos em camundongos sugerem que a obesidade aumenta a formação de espécies reativas de oxigênio em células de gordura, encurta os telômeros e resulta na ativação do supressor tumoral p53, inflamação e promoção da resistência à insulina (Minamino et al., 2009).

Os maiores riscos associados à adiposidade não se correlacionam apenas à quantidade de gordura corporal total, mas a forma na qual ela está distribuída, especialmente na região abdominal. A obesidade central e visceral tem mais caráter pró-inflamatório, quando comparada à obesidade global (Mathus-Vliegen et al., 2012).<sup>5</sup> O tecido adiposo visceral é definido pela gordura localizada em torno das vísceras e no peritônio, na borda dorsal do intestino e na superfície ventral do rim, sendo de certa forma, metabolicamente mais ativo que outros constituintes do tecido adiposo (Pinho et al., 2014). Pelo seu caráter pró-inflamatório,

tem sido identificado como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, resistência à insulina, diabetes tipo 2, demência, câncer e mortalidade global, representando risco diferenciado quando comparado a outras medidas de distribuição da gordura corporal (Musi et al., 2014).

Embora o tecido adiposo seja capaz de sintetizar e secretar várias citocinas, não se sabe com clareza quais os fatores o levam a apresentar um perfil de secreção pró-inflamatório durante sua expansão. Alguns estudos sugerem que tanto o estresse oxidativo quanto a hipóxia presentes durante a hipertrofia dos adipócitos podem ser responsáveis pelo aumento da secreção de mediadores inflamatórios pelo tecido adiposo (Palmer e Kirkland, 2016).

Além das citocinas pró-inflamatórias, o tecido adiposo também é capaz de secretar moléculas com atividade antiinflamatórias como a IL-10 e adiponectina (Tilg et al., 2005). Por outro lado, a concentração de adiponectina, conhecida por melhorar a sensibilidade à insulina, está reduzida na obesidade (Vendrell et al., 2004).

A desregulação dessas moléculas bioativas derivadas do tecido adiposo, denominadas adipocinas, é reconhecida como base comum para inflamação crônica, resistência à insulina e um risco aumentado de diabetes mellitus tipo 2. A função do tecido adiposo diminui à medida que envelhecemos, podendo resultar em alterações na circulação dessas adipocinas. Centenários são relatados por exibirem sensibilidade à insulina preservada, bem como perfis favoráveis de adipocinas, particularmente elevados níveis de adiponectina circulante. Além disso, a disfunção do tecido adiposo indicada por desregulação de leptina e TNF- $\alpha$  está associada com mau prognóstico em centenários. Estas observações sugerem que o excesso de tecido adiposo, bem como o seu envelhecimento está implicado na regulação de adipocinas, sensibilidade à insulina e longevidade (Arai et al., 2011). No presente estudo, buscamos analisar o comportamento das adipocinas séricas (adiponectina, resistina e leptina) no envelhecimento saudável.

### **1.2.1 Adiponectina**

A adiponectina (Acrp 30, adipoQ, ApM1 ou GBP28) é uma proteína de 247 aminoácidos, descoberta quase que simultaneamente por quatro grupos, sua denominação varia de acordo

com os diferentes grupos de pesquisa, ou por causa das espécies em que foi encontrada. Em 1995, Scherer et al. a identificou por clonagem de DNA a partir de uma linhagem de células adiposas em camundongos denominando-a de Acrp30 (Adipose complement-related protein of 30 kDa), devido à sua alta similaridade a família de proteínas do complemento. Praticamente ao mesmo tempo, Hu et al. (1996), utilizando a linhagem celular de adipócitos 3T3-F442A, também isolou a proteína, e chamou-lhe AdipoQ. Ambos os nomes ainda são utilizados quando se refere a esta proteína em camundongos. Em humanos, um grupo de pesquisadores japoneses, a partir de um sequenciamento de DNA, descreveu um gene específico, que foi curiosamente a transcrição mais abundante encontrada em tecido adiposo humano, e o denominaram ApM1 ('adipose most abundant gene transcript 1') (Nakano et al., 1996). Eles também isolaram a proteína por cromatografia de alta afinidade, denominando-a GBP-28 (gelatin-binding protein of 28 kDa). Até que em 1999, Arita et al. decidiu chamá-la de adiponectina, sendo a nomenclatura mais comumente aceita hoje.

Segundo Fantuzzi et al. (2005), a adiponectina circula em altas concentrações no sangue humano e possui várias atividades biológicas que dependem, não somente dos seus níveis séricos circulantes, mas também da especificidade tecidual e de seus receptores, ADP-R1 e ADP-R2.

Ao contrário da maioria das adipocinas, os níveis de adiponectina são surpreendentemente mais baixos nos obesos do que nos magros (Arita et al., 1999). A obesidade não leva apenas à redução da concentração circulante de adiponectina, mas também à diminuição da expressão de seus receptores. Em 2001, Um estudo longitudinal em um modelo de primatas com obesidade induzida por dieta, mostrou que a adiponectina plasmática diminuiu progressivamente com o desenvolvimento da obesidade e resistência à insulina, precedendo o início do Diabetes tipo 2. Essa observação foi uma grande contribuição para a hipótese de que baixos níveis de adiponectina estavam causalmente relacionados com a redução da sensibilidade à insulina (Hotta et al., 2011).

Nesse sentido, há um amplo corpo de evidências sobre a atuação da adiponectina na sensibilidade à insulina (Arita et al, 1999; Hotta et al., 2001; Yamauchi et al., 2001), na resposta inflamatória e na aterogênese (Ouchi et al., 1999; Ouchi et al., 2000; Ouchi et al., 2001; Kato et al.,2006; Kumada et al., 2003).

Considerando as propriedades anti-inflamatórias da adiponectina e o fato de que ela está negativamente associada com adiposidade, esta citocina pode ser uma das ligações entre obesidade e inflamação (Garaulet et al., 2007).

Ouchi et al, em outra série de estudos pioneiros, mostrou potencial ação anti-aterosclerótica da adiponectina, incluindo inibição a adesão de monócitos a células endoteliais aórticas e supressão da transformação de macrófagos em células espumosas (Ouchi et al., 1999; Ouchi et al., 2000; Ouchi et al., 2001). Mais recentemente, atribuíram-na ação vasculoprotetora, atuando contra lesões de isquemia-reperfusão miocárdica através de mecanismos dependentes de AMPK e COX-2 (Shibata et al., 2005) e como um fator antitrombótico endógeno (Kato et al., 2006). Estudos epidemiológicos conduzidos em seres humanos identificaram a hipoadiponectinemia como um fator de risco independente para Doenças Cardiovasculares (Kumada et al., 2003; Bouhali et al., 2008). Outros estudos sugerem que os níveis mais elevados de adiponectina são cardioprotetores (Pischon et al., 2004; Kumada et al., 2003; Frystyk et al., 2007). No entanto, algumas evidências contradizem as descritas acima, associando níveis mais elevados de adiponectina com aumento da mortalidade por doença cardiovascular e mortalidade por outras causas (Laughlin et al., 2007; Wannamethee et al., 2007). Na população idosa, o estudo the “Health, Aging, and Body Composition Study” analisou a associação entre adiponectina e mortalidade cardiovascular em 3.075 indivíduos com idade entre 69 e 79 anos. Nesse estudo, níveis mais elevados de adiponectina foram associados ao maior risco de mortalidade total e cardiovascular na população idosa (Poehls et al., 2009).

Não obstante, buscando avaliar os fatores prognósticos na sobrevivida prolongada e o potencial papel protetor da adiponectina no envelhecimento, Bik et al. (2006) examinou a liberação de adiponectina em relação ao estado metabólico de centenários, em comparação com jovens, idosos e obesos. O estudo foi realizado em 122 mulheres, 22 centenárias com idades entre 100-102 anos, 45 mulheres mais jovens com idade entre 20-43 anos, 19 mulheres idosas com idade entre 64-67 anos e 36 mulheres obesas com idades entre 26-54 anos. Em centenários, as concentrações de adiponectina foram significativamente maiores em comparação com as mulheres jovens, idosos e obesos, indicando que a adiponectina pode desempenhar um papel protetor que contribui para a longevidade. Resultados semelhantes foram encontrado por Baranowska et al. (2006).



Apesar das associações com a adiponectina total e a resistência à insulina os dados de um estudo britânico de caso-controle prospectivo (4 anos), envolvendo 500 mulheres pós-menopausa, vão contra qualquer associação aparente entre os níveis de adiponectina e a incidência de eventos coronarianos (Sattar et al., 2008).

Ademais, pesquisas populacionais indicam que a adiponectina circulante está inversamente associada à força muscular. Uma coorte prospectiva incluindo 434 idosos japoneses avaliou a concentração basal de adiponectina circulante e a alteração do desempenho físico relacionado à função muscular em idosos. Foi encontrada uma maior concentração sérica de adiponectina associada com um desempenho físico mais fraco. O estudo concluiu que a alta concentração de adiponectina circulante pode ser um indicador de diminuição do desempenho físico, especialmente força muscular, em adultos mais velhos (Huang et al., 2015).

### **1.2.2 Resistina**

A resistina é um polipeptídeo rico em cisteína encontrado em regiões de inflamação e fortemente relacionado à resistência à insulina. Embora tenha sido conhecida pela primeira vez como um hormônio secretado por adipócitos em camundongos (Steppan et al., 2001), a resistina em seres humanos é predominantemente expressa e segregada a partir de células mononucleares de sangue periférico e macrófagos, o que sugere seu caráter pró-inflamatório (Patel et al., 2003).

Um conjunto crescente de evidências a partir de estudos epidemiológicos, genéticos e clínicos indica que a resistina humana está envolvida na patogênese da inflamação, resistência à insulina, aterosclerose, hipertensão e doenças cardíacas (Curat et al., 2006; Heilbronn et al., 2004; Kaser et al., 2003; Bokerewa et al., 2005). Os níveis de resistina parecem estar aumentados na obesidade (Azuma et al., 2003; Degawa-Yamauchi et al., 2003).

Em um estudo prospectivo de caso-controle, indivíduos com níveis basais elevados de resistina apresentaram risco significativamente maior de desenvolver DM2, mesmo depois de se ajustarem a outros fatores de risco (Chen et al., 2009). Recente meta-análise, incluindo 7

estudos, relatou que os níveis de resistina circulante foram associados à mortalidade, especialmente em indivíduos de alto risco, como pacientes com diabetes (Fontana et al., 2015).

Em uma coorte incluindo 1913 participantes (média de idade  $64,5 \pm 10$  anos) numa população etnicamente diversa sem DCV conhecida no início do estudo, houve uma associação forte e independente entre os níveis mais elevados de resistina e DCV aterosclerótica (enfarte do miocárdio, angina, parada cardíaca, acidente vascular cerebral), insuficiência cardíaca e morte por todas as causas (Muse et al., 2015).

Buscando associar estado de saúde, envelhecimento e composição corporal, Gencer et al. (2016), avaliou-se, durante 10 anos, 3044 idosos com idades entre 70 e 79 anos. As concentrações séricas de resistina foram ajustadas com variáveis clínicas de doença metabólica (índice de massa corporal, glicose plasmática em jejum, tecido adiposo abdominal, visceral e subcutânea, adiponectina, insulina) e inflamação (proteína C reativa, interleucina-6, fator de necrose tumoral- $\alpha$ ). Concluiu-se que em adultos mais velhos, níveis mais elevados de resistina foram associados a eventos cardiovasculares (doença coronariana ou acidente vascular cerebral) independentemente dos fatores de risco clínicos e marcadores de doença metabólica, mas marcadamente atenuado pela inflamação. O ajuste para a doença metabólica reduziu ligeiramente as associações, enquanto o ajuste para a inflamação reduziu acentuadamente as associações.

A resistina parece também mediar a patogênese e progressão da aterosclerose induzindo a disfunção endotelial vascular, aumentando a proliferação de células de músculo liso vascular, a inflamação arterial e a transformação de células espumosas (Verma et al., 2003; Reilly et al., 2005). Embora alguns estudos recentes tenham sugerido a relação entre resistina e aterosclerose em seres humanos, a relação causal e o mecanismo subjacente não foram esclarecidos. Cho et al., em 2011, forneceu a primeira visão sobre essa relação causal entre resistina e aterosclerose. Seus resultados indicam que a resistina agrava a aterosclerose por estimulação de monócitos, células endoteliais e células musculares lisas induzindo a inflamação vascular.

Estudos adicionais ainda são necessários para identificar o receptor específico da resistina humana, delinear as vias de sinalização específicas e auxiliar na clarificação do papel da

resistina na patogênese da DM2, da dislipidemia e da DCV, bem como do seu papel na longevidade (Park et al., 2017).

### 1.2.3 Leptina

A leptina (do grego Leptos = magro) é uma proteína de 167 aminoácidos, produto do gene Ob, que foi inicialmente clonado e sequenciado em camundongos geneticamente obesos da linhagem ob/ob (da qual deriva o nome deste locus gênico: Ob ou LEP) (Zhang et al., 1994). Expressa principalmente, embora não exclusivamente, pelo tecido adiposo branco, os níveis circulantes da leptina correlacionam-se diretamente com a adiposidade, apresentando-se elevados na obesidade (Considine et al., 1996).

A leptina é considerada um dos sinais de realimentação periférica mais importante para os núcleos hipotalâmicos envolvidos na regulação central do balanço energético (Balaskó et al., 2014). Responsável pela inibição da fome e aumento do gasto energético por sua ação no hipotálamo, pensou-se que essa adipocina atuava principalmente para prevenir a obesidade. Entretanto, estudos demonstraram efeitos profundos da leptina na resposta ao jejum, regulação dos sistemas neuroendócrino e imunológico (Ahima et al., 2004).

A leptina interage com diferentes sistemas neuroendócrinos centrais, envolvidos no controle da ingestão alimentar, incluindo, por exemplo, o neuropeptídeo Y (NPY). Tanto a deficiência como resistência à leptina parecem causar superexpressão do NPY hipotalâmico, potente peptídeo estimulador do apetite (orexígeno) implicado na hiperfagia da obesidade (Schwartz et al., 1996).

No sistema imunológico, o papel da leptina *in vivo* foi examinado em diferentes modelos experimentais usando camundongos ob/ob (deficientes em leptina). Os resultados destes estudos demonstraram que a leptina possui efeitos anti-inflamatórios e pró-inflamatórios de acordo com o modelo da doença, sugerindo um importante papel na modulação da resposta à inflamação (Busso et al., 2002). As células TCD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> expressam a isoforma longa do receptor de leptina (Ob-Rb), que é considerada de primordial importância para a sinalização de leptina (Martin-Romero et al., 2000). Animais deficientes em leptina (ob/ob) apresentam marcada atrofia do timo devido ao aumento da apoptose dos tímócitos (Howard et al., 1999).

Além disso, esses animais exibem imunidade mediada por células deficientes e uma mudança para a produção de citocinas Th2 estimuladas por células TCD4+ (Lord et al., 1998).

Durante o envelhecimento, alterações características na composição corporal sugerem alterações regulatórias no balanço energético, bem como na função e sensibilidade à leptina. Rostás et al. (2016), sugeriu que os efeitos centrais agudos da leptina na anorexia e hipermetabolismo mudam de formas díspares durante o envelhecimento, implicando em mecanismos separados (por exemplo, vias de transdução de sinal) de diferentes ações da leptina. O declínio relacionado com a idade afeta principalmente o componente hipermetabólico da leptina, enquanto o componente anorexígeno é mais acentuado na fase tardia do envelhecimento. Este padrão da ação da leptina pode contribuir para a explicação da obesidade relacionada a meia-idade e, em parte, para a anorexia do envelhecimento (Balaskó et al., 2014).

A resistência à leptina é uma característica comum do envelhecimento e da obesidade (Carter et al., 2013; Myers et al., 2012). Dados experimentais que descrevem a melhora da sensibilidade à leptina em ratos idosos após restrição calórica transitória, levantam a hipótese de que o envelhecimento em si não seja uma causa primária de resistência à leptina em roedores (Fernández-Galaz et al., 2002). Assim, sem obesidade, a sensibilidade à leptina parece não diminuir, mas aumentar pela idade avançada.

Há relatos conflitantes sobre a mudança dos níveis circulantes de leptina durante o envelhecimento. No estudo de Isidori et al. (2000), avaliou-se a leptina plasmática e outros parâmetros hormonais conhecidos por influenciar a leptina em 150 homens e 320 mulheres. Os indivíduos de cada sexo foram separados em 2 grupos de IMC: não obesos (IMC <30) e obesos (IMC > 30); divididos em grupos etários (<30, 30-50 e > 50 anos). Os níveis de leptina ajustados ao IMC foram progressivamente menores com o aumento da idade em mulheres, com uma queda consistente após a menopausa. Nos homens, os níveis de leptina também tenderam a ser menores em indivíduos com mais de 50 anos de idade, mas a redução não foi significativa. Nenhum dos parâmetros hormonais aboliu a correlação negativa entre leptina e idade ou a diferença de gênero nos níveis de leptina. Em conclusão, os dados mostram que em adultos com diferentes pesos corporais, a leptina sérica diminui gradualmente durante o envelhecimento. A redução da leptina é mais elevada nas mulheres do que nos homens, mas é independente do IMC e de outras alterações endócrinas relacionadas com a idade. Outros

estudos corroboram com o declínio da leptina no envelhecimento (Baranowska et al., 2006; Rosebaum et al., 1996; Ostlund et al., 1996) Embora, Considine et al. (1996) tenha encontrado associação positiva dos níveis séricos de leptina com a idade em homens e uma associação negativa não significativa com a idade em mulheres. Este mesmo estudo, ainda infere que o aumento da leptina sérica foi significativamente associado a redução da testosterona sérica relativa à idade.

A questão é saber se o próprio avanço da idade, ou melhor, as alterações corporais que o acompanham, determinam o desenvolvimento da resistência à leptina, bem como as alterações no perfil das adipocinas.

### **1.3 Composição corporal no envelhecimento**

Com o envelhecimento, o tecido adiposo sofre alterações significativas na abundância, distribuição, composição celular e sinalização endócrina, e desempenha um papel central no desenvolvimento na resistência à insulina, disfunção metabólica, inflamação e diminuição da capacidade regenerativa (Tchkonia et al., 2010).

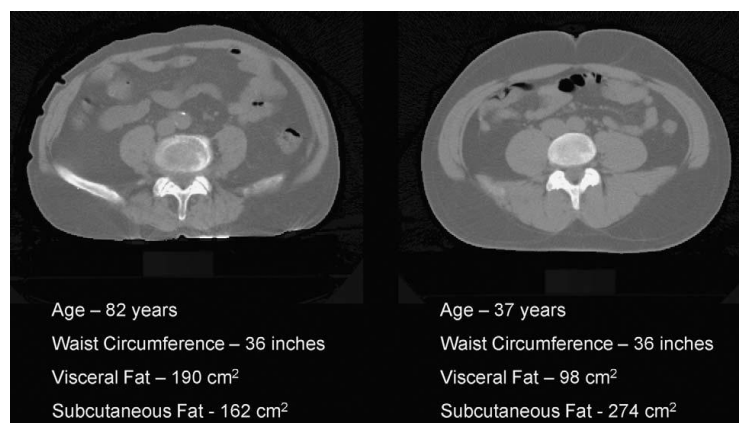
Estudos transversais e longitudinais mostram que a composição corporal se altera com o avanço da idade. O conteúdo de minerais e a quantidade de água intra e extracelular modificam-se, além do significativo aumento da gordura corporal e diminuição da massa muscular (Baumgartner et al., 1995; Forbes et al., 1999; Hughes et al., 2002). Tem sido demonstrado que em homens e mulheres, eutróficos ou obesos, o peso corporal tende a aumentar, atingindo o pico aproximadamente aos 65 anos nos homens e um pouco mais tarde nas mulheres, e diminuindo em ambos com o decorrer do envelhecimento (Lissner et al., 1994).

A distribuição de gordura corporal também se modifica, acumulando intra-abdominal e intramuscularmente, ao contrário do adulto jovem, onde a gordura se dispõe

predominantemente na região subcutânea. Tais alterações repercutem em efeitos sistêmicos, incluindo desregulação das adipocinas, resistência à insulina periférica, inflamação, senescência celular e a disfunção de células progenitoras (Zamboni et al., 2005; Palmer and Kirkland, 2016).

Análise com 1302 mulheres suecas com idade entre 38-66 anos, mostrou que a circunferência da cintura aumentou cerca de 0,7cm por ano, sem diferença entre as idades (Noppa et al., 1980). Borkan et al em 1982, usando tomografia computadorizada (TC) para comparar a distribuição da gordura corporal de 21 homens de meia-idade com a de 20 homens idosos, reportou quantidades significativamente maiores de gordura abdominal nos homens mais velhos.

Embora a circunferência da cintura esteja positivamente relacionada ao aumento da adiposidade visceral em homens e mulheres, estudos também relatam que o envelhecimento está associado ao aumento da adiposidade visceral independente da circunferência da cintura, indicando um aumento desproporcional da gordura visceral comparado ao tecido adiposo subcutâneo abdominal (Kuk et al., 2009). Sabendo-se que este acúmulo de gordura visceral ocorre independente das mudanças no peso corporal, indivíduos idosos geralmente apresentam maior adiposidade visceral quando comparados a indivíduos jovens com mesmo peso corporal e mesma circunferência de cintura (Figura 1).



**Figura 1 – Diferença na distribuição de gordura abdominal de um homem idoso e um homem jovem com a mesma circunferência da cintura** - Tomografia computadorizada - corte axial de abdômen de um idoso com 82 anos (à esquerda) e um jovem de 37 anos (à direita). **Fonte:** Kuk (2009).

Goodpaster et al. em 2001, demonstraram em uma ampla amostra de indivíduos com mais de 70 anos de idade do estudo Health ABC, que o envelhecimento também está associado ao aumento de gordura intramuscular e a ao redor dos músculos.

Diante das alterações ditas, o acúmulo do tecido adiposo em locais ectópicos (infiltração nos tecidos musculares, fígado, medula óssea, entre outros), bem como sua realocação na região visceral, pode comprometer a determinação de um diagnóstico antropométrico acurado na população idosa. Além de significarem plausível contribuição para o aumento da inflamação sistêmica, contribuindo de forma mais ou menos intensa para a secreção de adipocitocinas específicas e alteração da capacidade metabólica, uma vez que essa varia em função da sua localização (Palmer and Kirkland ,2016).

Atualmente, o exame com maior precisão para a avaliação da composição corporal é a absorciometria de feixe duplo (DEXA - dual X-ray absorptiometry), que permite a determinação do percentual de gordura e de massa magra com a aquisição de medidas objetivas em tempo curto de exame (20 a 30 minutos), pouca radiação ionizante (25% da radiografia simples de tórax) e boa reprodutibilidade (Roubenoff and Hughes 2006). Contudo, apesar da alta acurácia, seu custo elevado e complexidade operacional dificultam o uso rotineiro desse método como diagnóstico.

Existem outros inúmeros parâmetros e técnicas antropométricas que podem ser utilizados, embora, nenhum seja isento de limitações. As medidas antropométricas representadas pelo IMC, circunferência da cintura (CC), e pregas cutâneas (PC) representam uma maneira racional e eficiente de se presumir o volume e a distribuição de gordura e da musculatura (Santos et al., 2013).

O IMC é o método mais utilizado, porém um indicador pouco específico, uma vez que não reflete as alterações da composição corporal e da distribuição de gordura associadas ao processo de envelhecimento. Lipschitz et al. (1994) acrescenta que esse problema é agravado pela heterogeneidade que acompanha o envelhecimento e pela presença de doenças. Ao longo dos anos, alguns estudos referem que os valores do IMC devem ser ajustados para a população idosa (Cervi et al., 2005). Sendo assim, em 1994, Lipschitz propôs uma classificação que considera as modificações na composição corporal do indivíduo idoso

(baixo peso – IMC <22 kg/m<sup>2</sup>, eutrofia - IMC entre 22 e 27kg/m<sup>2</sup> e sobrepeso - IMC>27kg/m<sup>2</sup>).

Não obstante, torna-se importante a combinação de diferentes métodos de mensuração da composição corporal no sentido de neutralizar ou amenizar as dificuldades relacionadas ao poder preditivo do IMC em idosos (Santos et al., 2013).

Para a avaliação do tecido adiposo visceral, o perímetro da cintura tem sido proposto como um importante preditor antropométrico, sendo considerado um indicador de adiposidade profunda. A medida da circunferência da cintura está associada ao desenvolvimento de complicações metabólicas como hipertensão arterial e doenças cardiovasculares, e correlaciona-se fortemente com o IMC. O maior estudo já realizado sobre a influência da circunferência abdominal na mortalidade da população, nas diversas faixas do IMC, foi publicado por Cerhan et al. (2014), incluindo 650.386 adultos com idade entre 20 e 83 anos.. Esse estudo encontrou forte associação linear positiva da circunferência da cintura com mortalidade por todas as causas e concluiu que a circunferência da cintura deve ser avaliada em combinação com o IMC como parte da avaliação de risco para a mortalidade prematura relacionada à obesidade. Além disso, o estudo InCHIANTI, 2010, incluindo 1260 idosos, mostrou que a circunferência da cintura estava intimamente correlacionada com todas as adipocinas analisadas (Stenholm et al., 2010).

As pregas cutâneas correlacionam-se, significativamente, com a quantidade de gordura subcutânea corporal (Chumlea et al.,1992). As medidas das pregas tricípital (PCT) e a subescapular (PCSE) são as mais utilizadas em idosos por serem mais fáceis de realizar e menos afetadas pelo estado de hidratação, além de serem relativamente independentes da altura. A medição de PCT tem as vantagens de um método simples, prático e de baixo custo que permite a estimativa de gordura subcutânea, embora não seja sensível a alterações no tecido adiposo visceral (Woodrow et al., 2009). A redução dessa medida é indicativa de déficit crônico na ingestão calórica, sendo, portanto, de grande utilidade na avaliação nutricional, principalmente na população idosa (Frisancho et al., 1981).

Em suma, os parâmetros de normalidade se diferem nos diversos ciclos da vida. O tecido adiposo e o envelhecimento estão interconectados: por um lado, o avanço da idade altera a



composição corporal; por outro lado, as modificações no tecido adiposo tendem a desregular a homeostase energética (por meio de diferentes peptídeos reguladores – adipocinas) podendo acelerar o declínio das funções biológicas ligadas ao envelhecimento. Diante da compreensão deste processo, a investigação das adipocinas é de extrema importância para elucidar os mecanismos envolvidos na longevidade saudável e excepcional.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar se há modificações nas concentrações séricas de adipocinas durante o envelhecimento.

### **2.2 Objetivos específicos**

Determinar o perfil sócio-demográfico e de saúde dos indivíduos participantes do projeto;

Avaliar a concentração de adipocinas: leptina, resistina e adiponectina presentes no soro dos indivíduos;

Verificar se as concentrações séricas de adipocinas variam de acordo com as medidas de IMC, circunferência da cintura, PCT e idade dos indivíduos participantes.

## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 Delineamento do Estudo**

Trata-se de um estudo transversal com amostra de conveniência, sendo este, um segmento do projeto Multicêntrico denominado - “Estudo de fatores imunológicos, genéticos e da microbiota associados ao envelhecimento saudável em populações brasileira e italiana - Fases I e II”, envolvendo as Instituições: UFMG, UNIVALE, CPqRR-FIOCRUZ e Università di Bologna (Itália) e, que visa entender os fatores celulares envolvidos no envelhecimento saudável.

Os dados foram coletados entre 30 de agosto a 30 de dezembro de 2015 na cidade de Governador Valadares - Minas Gerais. O estado de Minas Gerais, no seu conjunto, segue o padrão do envelhecimento populacional do Brasil, possui estrutura etária, taxas de fecundidade e mortalidade semelhantes à média nacional, sugerindo um processo de transição demográfica similar das duas populações (Wong e Carvalho, 2006). A população do Estado de Minas Gerais (e da região do vale do Rio Doce escolhida para o estudo) é composta por indivíduos oriundos de miscigenação entre as principais etnias que originaram a população brasileira (a indígena, a europeia e a africana). Assim, estudos demográficos demonstram que a população de Minas Gerais, por características históricas de formação é bastante representativa de um quadro geral da composição populacional brasileira (Santana, 2002).

### **3.2 Amostra**

Foram recrutados 54 indivíduos saudáveis de ambos os sexos, divididos em 3 grupos: 19-60 anos (n= 18); 60-75 anos (n=19); > 75 anos (n=17). A estratificação dos grupos por tais faixas etárias foi baseada nas principais mudanças fisiológicas que acompanham o envelhecimento e em estudos prévios com indivíduos saudáveis que revelam mudanças significativas em parâmetros imunológicos ao longo do processo de envelhecimento (Faria et al, 2008).

As etapas de recrutamento, aplicação de questionário e coleta de material biológico de indivíduos saudáveis foram realizadas na Casa da UNIMED da cidade de Governador Valadares - MG.

### 3.2.1 Casa da Unimed

A Casa Unimed foi inaugurada no dia 18 de março de 2010, sendo um Centro de Promoção de Saúde da Unimed em Governador Valadares. Destaca-se o Grupo de Gerenciamento de Doentes Crônicos, que consiste no atendimento multidisciplinar para portadores de patologias crônicas que necessitam de orientações de cuidados e controle das doenças. A triagem para participar do grupo é anual e tem como critério ter uma ou mais patologias como: hipertensão arterial, diabetes melitus, cardiopatia, dislipidemia, obesidade, fibromialgia, osteoartrose e Doenças reumáticas. Os indivíduos são avaliados por fisioterapeutas, enfermeiros e nutricionistas e de acordo com os resultados são encaminhados para os grupos de ginástica no solo ou de hidrogenástica.

Os indivíduos que se enquadraram nos critérios de inclusão, após esclarecimento sobre a pesquisa, foram convidados a participarem da mesma. Para os que aceitaram participar, foi agendado um dia para a coleta de dados e de material biológico. No encontro com o paciente foi apresentado o estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), o qual era assinado em duas vias por aqueles que consentiam em participar. Somente após esse processo iniciou-se a aplicação do instrumento de pesquisa do tipo formulário contendo perguntas fechadas e abertas.

O instrumento de coleta de dados demográfico, Socioeconômico e de Condições de Saúde (APÊNDICE B) foi modificado baseado no questionário padrão do grupo Genetics of Healthy Aging (GEHA) utilizado em Bologna para a seleção dos indivíduos participantes de estudos anteriores coordenados pelo Prof. Franceschi. Esse questionário contém perguntas referentes aos dados demográficos, tais como idade, sexo, local de moradia, nível educacional e ocupação do chefe da família e da(o) esposa(o); perguntas sobre as condições socioeconômicas da família, tais como o número de pessoas, renda familiar, bolsas de auxílio do governo e o valor do auxílio; além de perguntas relativas ao estado de saúde. O item

referente a presença de doenças (item 2.2 – grifado em cinza no questionário) foi o primeiro a ser aplicado pelo profissional de saúde para que a inclusão ou exclusão dos indivíduos no estudo fosse realizada logo no início da aplicação do questionário. Somente aqueles considerados saudáveis e negativos para a presença de ovos de *S. mansoni* nas fezes, utilizando o método Kato Katz, foram incluídos na pesquisa. Os critérios de exclusão foram a presença de infecção por *S. mansoni* e outras infecções concomitantes, doenças auto-imunes, desnutrição (IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>), doenças cardíacas (portadores de HAS foram incluídos), anemia, leucopenia, neoplasias, doenças neurodegenerativas, uso de hormônios e drogas (álcool, anti-depressivos, imunossupressores, anticoagulantes). Após essa etapa, a aferição das medidas antropométricas foi realizada por dois pesquisadores da UFMG treinados.

### **3.3 Aspectos Éticos**

O estudo respeitou os princípios da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e da UNIVALE e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa CONEP (ANEXO A). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os participantes, onde constava devida explicação de que as amostras coletadas fariam parte de uma pesquisa que envolve o laboratório do Dr. Cláudio Franceschi na Itália.

### **3.4 Variáveis Analisadas**

As variáveis sociodemográficas e clínicas para caracterização da amostra foram: Gênero (masculino e feminino), estado civil (solteiro, casados/união estável, divorciado e viúvo), escolaridade (em anos), tipo de moradia (casa, apartamento, própria ou alugada), diagnóstico de diabetes, trigliceridemia, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, constipação, diarreia e outras patologias quando citadas pelos indivíduos.

### 3.5 Avaliação Antropométrica

Para a coleta de dados sobre o estado nutricional dos indivíduos foi aplicado protocolo de avaliação antropométrica. O peso foi aferido com precisão de 0,1 kg utilizando uma balança mecânica com capacidade máxima de 150Kg. A estatura foi determinada utilizando um antropômetro vertical com precisão de 0,1 cm.

#### 3.5.1 Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC (índice de massa corporal) foi calculado como o peso (kg) dividido pela estatura ao quadrado (m<sup>2</sup>). A classificação do estado nutricional para adultos segundo a OMS (1995) se encontra na Tabela 01. Esta organização defende que estes pontos de corte podem ser aplicados em indivíduos com 65 anos ou mais, contudo afirma que valores superiores devem ser adotados na avaliação nutricional de idosos mais velhos, uma vez que, nesta faixa etária, a composição corporal se encontra modificada. Assim adotamos para a população idosa os pontos de corte ajustados por Lipschitz, 1994 (Tabela 02).

**Tabela 01.** Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação	Risco de doença
<18,5	Magro ou Baixo peso	Normal ou Elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade I	Elevado
35-39,9	Obesidade II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave III	Muitíssimo elevado

**Fonte:** World Health Organization, 1995

O Ministério da Saúde aceita que no idoso (definido no Brasil como com 60 anos ou mais), o IMC normal varia de  $>22$  a  $<27$   $\text{kg/m}^2$  pela diminuição de massa magra e maior risco de sarcopenia (diminuição de massa, força e desempenho muscular e de incapacidade física) (ABESO, 2016).

**Tabela 2.** Pontos de corte do Índice de Massa Corporal estabelecidos para idosos e o respectivo diagnóstico nutricional.

IMC ( $\text{Kg/m}^2$ )	Diagnóstico Nutricional
Menor ou igual a 22	Baixo Peso
Maior que 22 e menor que 27	Eutrófico
Maior ou igual que 27 $\text{Kg/m}^2$	Sobrepeso

Fonte: LIPSCHITZ, 1994.

No entanto, para dicotomização em função do n amostral do nosso estudo, o IMC foi estratificado em apenas duas categorias, a saber: eutrófico – adultos ( $<60$  anos) com  $\text{IMC} \leq 24,9 \text{kg/m}^2$  e idosos ( $\geq 60$  anos) com  $\text{IMC} \leq 26,9 \text{Kg/m}^2$ ; excesso de peso – adultos com  $\text{IMC} \geq 25 \text{kg/m}^2$  e idosos com  $\text{IMC} \geq 27 \text{Kg/m}^2$ . Participantes com  $\text{IMC} < 18,5 \text{kg/m}^2$  foram excluídos da análise.

### 3.5.2 Circunferência da Cintura (CC)

A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a margem costal inferior e a crista ilíaca. O risco para doenças cardiovasculares em função da CC foi categorizado de acordo com as diretrizes da OMS segundo gênero: Normal  $<80$ cm em mulheres e  $<94$ cm nos homens; elevada de 80-87cm em mulheres e 94-101cm em homens; e muito elevada  $\geq 88$ cm nas mulheres e  $\geq 102$ cm nos homens. Para as análises desta pesquisa foram adotados os valores classificados como elevado e muito elevado em uma mesma categoria, ambos classificados como indivíduos com risco aumentado para doenças cardiovasculares.

### 3.5.3 Prega Cutânea Tricipital (PCT)

As dobras cutâneas foram mensuradas no hemisfério direito em triplicata e de modo rotacional com a utilização de um adipômetro científico da marca Cescorf®, com leitura de 1mm, adotando-se os pontos anatômicos específicos de acordo com os procedimentos descritos por Harrison, et al. (1988). A medida foi repetida três vezes e a média foi utilizada para a análise. O estado nutricional foi determinado segundo o cálculo de adequação da PCT (Figura 2) e classificação (Figura 3) sugerida por Frishancho 1990. Assim como as demais medidas antropométricas, a classificação foi também dicotomizada para as análises; sendo os indivíduos com sobrepeso ou obesidade classificados no presente estudo como excesso de peso.

$$\text{Adequação da PCT (\%)} = \frac{\text{PCT obtida (cm)} \times 100}{\text{PCT percentil 50}}$$

Figura 2 - Fórmula para cálculo de adequação da PCT  
**Fonte:** Frishancho 1990

<b>Adequação da PCT</b>	<b>Classificação</b>
<70%	Desnutrição grave
≥70 e < 80%	Desnutrição moderada
≥80 e < 90 %	Desnutrição leve
≥90 e < 110%	Eutrofia
≥110 e <120%	Sobrepeso
≥120%	Obesidade

Figura 3 - Classificação do estado nutricional segundo PCT  
**Fonte:** Frishancho 1990

### 3.6 Medida da concentração sérica de adipocinas

Amostras de sangue (aproximadamente 20ml) foram coletadas de todos os indivíduos no período da manhã, após jejum de 8 horas. A coleta de sangue foi realizada por uma técnica em enfermagem utilizando jaleco, luvas e material descartável após treinamento e supervisão



de um pesquisador orientador. Todas as amostras foram identificadas com o nome e um código de identificação do participante. O soro e o plasma foram armazenados a  $-80^{\circ}\text{C}$  até à análise. Os biomarcadores adiponectina, leptina e resistina foram escolhidos para o estudo devido associação com a obesidade e com o processo de envelhecimento (Stenholm et al., 2010)

As concentração de adiponectina, leptina e resistina no soro foram determinadas por método ELISA, seguindo as especificações correspondentes ao Kit R&D System (DuoSet) para cada uma dos ensaios. De maneira geral, as placas foram sensibilizadas com  $50\mu\text{L}$  de solução contendo anticorpos monoclonais purificados reativos diluídos em tampão fosfato de pH 7,2 e mantidas *overnight* a  $4^{\circ}\text{C}$ . No dia seguinte, as placas foram lavadas com solução salina com 0,05% de Tween e bloqueadas com solução de albumina bovina a 1% (BSA 1%) em salina tamponada com fosfato por uma hora à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados os sobrenadantes da cultura celular ( $50\mu\text{L}$ ) e as placas foram incubadas *overnight* a  $4^{\circ}\text{C}$ . Alguns poços receberam diluições seriadas de cada adipocina purificada com concentrações conhecidas, para construção de curva padrão, a partir da qual foi determinada a concentração de cada amostra. As placas foram novamente lavadas e então incubadas por duas horas à temperatura ambiente com  $50\mu\text{L}$  de solução contendo anticorpos monoclonais específicos para cada citocina dosada marcados com biotina em solução de BSA 1%. Após nova lavagem, a solução contendo estreptavidina conjugada a peroxidase (R&D systems) foi adicionada e incubada por 20 minutos à temperatura ambiente. Depois de outra lavagem, a reação imunoenzimática foi revelada incubando as placas, ao abrigo da luz, com solução contendo  $2\text{mL}/5\text{mL}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  e  $4\text{mg}/5\text{mL}$  de o-fenilenodiamina dihidroclorato (OPD) em tampão citrato com pH 5,0 até o desenvolvimento de uma coloração amarelo-escuro. A reação foi interrompida pela adição de  $20\mu\text{l}/\text{poço}$  de uma solução de ácido sulfúrico a 2N. A absorbância de 492nm de cada poço foi obtida no leitor de microplaca de ELISA. As análises foram realizadas no Laboratório de Nutrição Experimental da Escola de Enfermagem da UFMG.

### 3.7 Análise Estatística

Todos os dados foram digitalizados inicialmente em uma planilha Excel (Microsoft<sup>®</sup>). Posteriormente os dados foram transferidos para o pacote de análise de dados SPSS (IBM<sup>®</sup>), versão 21. As variáveis de desfecho (adiponectinas) analisadas neste estudo passaram por um

tratamento de análise de comportamento em relação a distribuição de normalidade pelo teste de Shapiro Wilk. Todas se mostraram normais, assim, os testes escolhidos para todas as comparações foram do tipo não paramétricos. A representação das variáveis qualitativas foram feitas por percentual e frequência absoluta ou gráfico de colunas, e para as variáveis quantitativas foi utilizado médias e medidas de tendência central ou gráficos de média e/ou box plot.

O teste qui-quadrado foi utilizado entre as comparações das variáveis qualitativas (estratos de IMC, CC, PCT) e os grupos de idade definidos como <60 anos, entre 60 e 75 anos e > 75anos. O teste ANOVA foi utilizado para analisar se houve diferença significativa entre as médias de adiponectinas entre os grupos de idade. A análise da variância entre par de grupos foi definida pelo teste de Turkey.

Dentre as comparações das médias de adiponectinas entre subgrupos de IMC, CC e PCT para cada estrado de idade separadamente, o teste *t* para amostras independentes foi selecionado. Considerou-se significativo todas as comparações com  $p < 0,05$ .

Realizou-se o poder do teste para todas as comparações deste estudo. Para a comparação do nível de leptina em função do envelhecimento (grupos de idade) observa-se que  $\beta = 0,99$  (necessários 18 pacientes por grupo) e para a comparação entre níveis de leptina segundo PCT para indivíduos com mais de 75 anos,  $\beta = 0,99$  (necessários 10 pacientes por grupo). Para as demais comparações o  $\beta < 0,23$ . Desta maneira, os dados que mostraram significância ( $\beta \geq 0,8$ ) podem ser extrapolados para a população geral, desde que o perfil sócio demográfico e clínico sejam semelhantes.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Caracterização da amostra

Para dar início ao estudo foi feita a caracterização sócio demográfica e clínica da população, os dados encontram-se descritos na Tabela 03. Participaram deste estudo 54 indivíduos, destes, 70,4% (n=38) são do gênero feminino com idade média de  $67,72 \pm 14,18$  anos. Em relação ao estado civil, 55,6% (n=30) são indivíduos casados ou com união estável; o restante, 44,4% (n=24) são solteiros/viúvos/divorciados. A maior frequência observada de indivíduos encontra-se dentro do estrato educacional classificado como ensino fundamental incompleto/completo 35%, seguido do ensino médio incompleto/completo 24%, ensino superior incompleto/completo 23% e ensino completo incompleto/completo 19%.

Os dados relacionados ao comportamento econômico mostraram que a renda média mensal dos indivíduos foi de aproximadamente R\$3.643,04 $\pm$ 2.974,10 (por família), sendo que 34% recebiam menos de dois salários/mês, 31% entre dois e quatro salários/mês e 49% mais de dois salários/mês (referência usada para o salário foi de R\$788,00). Observa-se que 72% dos indivíduos residiam em casas e os demais em apartamento, sendo que 94% da mostra possuía residência própria.

Ao analisarmos as características de classificação de saúde e doença, observou-se que as comorbidades com maiores frequências eram: hipertensão (57,4%), hipercolesterolemia (22,2%), diabetes mellitus (tipo I ou II) (14,8%), hipertrigliceridemia (11,1%), constipação (7,4%) e diarreia (3,7%). Dentre outras citadas, também estavam: labirintite, osteoporose e problemas relacionados à coluna.

**Tabela 3. Descrição das variáveis epidemiológicas e clínicas da amostra**

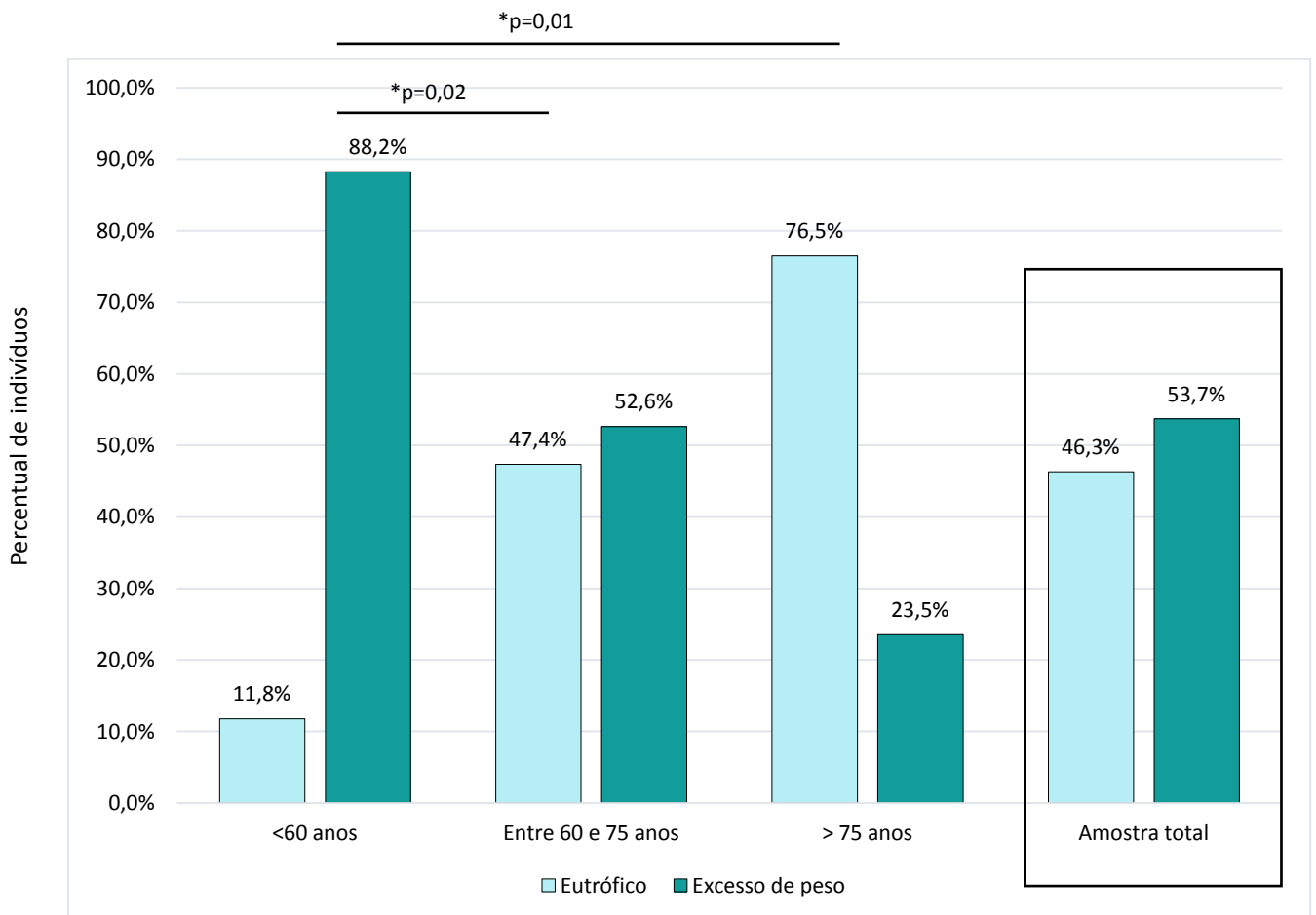
Variável	Descrição	Frequência (n)	Percentual (%)
Gênero	Feminino	38	70,4
	Masculino	16	29,6
Estado Civil	Solteiro	6	11,1
	Casados/união estável	30	55,6
	Divorciado	15	27,8
	Viúvo	3	5,6
Escolaridade	Fundamental Incompleto	19	35,19
	Fundamental Completo	10	18,52
	Ensino Médio Incompleto	12	22,2
	Ensino Médio Completo	1	1,9
	Ensino Superior	10	18,5
	Ensino Superior	2	3,7
Tipo de moradia	Casas	39	72,2
	Outros	15	27,8
	Própria	51	94,4
	Alugada	3	5,6
Diabetes Mellitus	Sim	8	14,8
Trigliceridemia	Sim	6	11,1
Hipertensão Arterial	Sim	31	57,4
Hipercolesterolemia	Sim	12	22,2
Constipação	Sim	4	7,4
Diarreia	Sim	2	3,7
Outras doenças	Sim	22	40,7

Dados relacionados a amostra total

**Fonte:** Dados da pesquisa

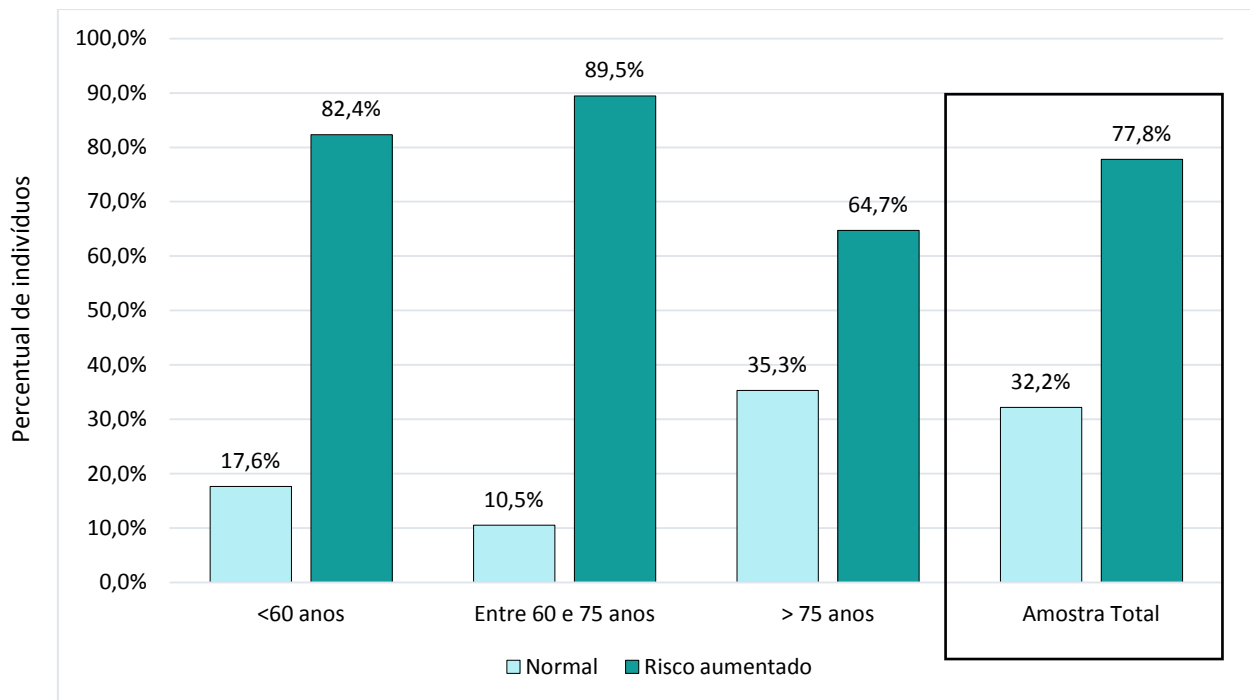
## 4.2 Análise das variáveis antropométricas

Para determinar o estado nutricional da população deste estudo foram realizadas avaliações antropométricas. Os indicadores de estado nutricional utilizados foram IMC, PCT e CC. De acordo com os dados avaliados, observou-se que 53,7% da amostra total apresentou excesso de peso quando avaliado pelo IMC. Além disso, os dados mostraram que o percentual de indivíduos com excesso de peso diminuiu de forma significativa ( $p < 0,01$ ) com o aumento da idade (Figura 04).



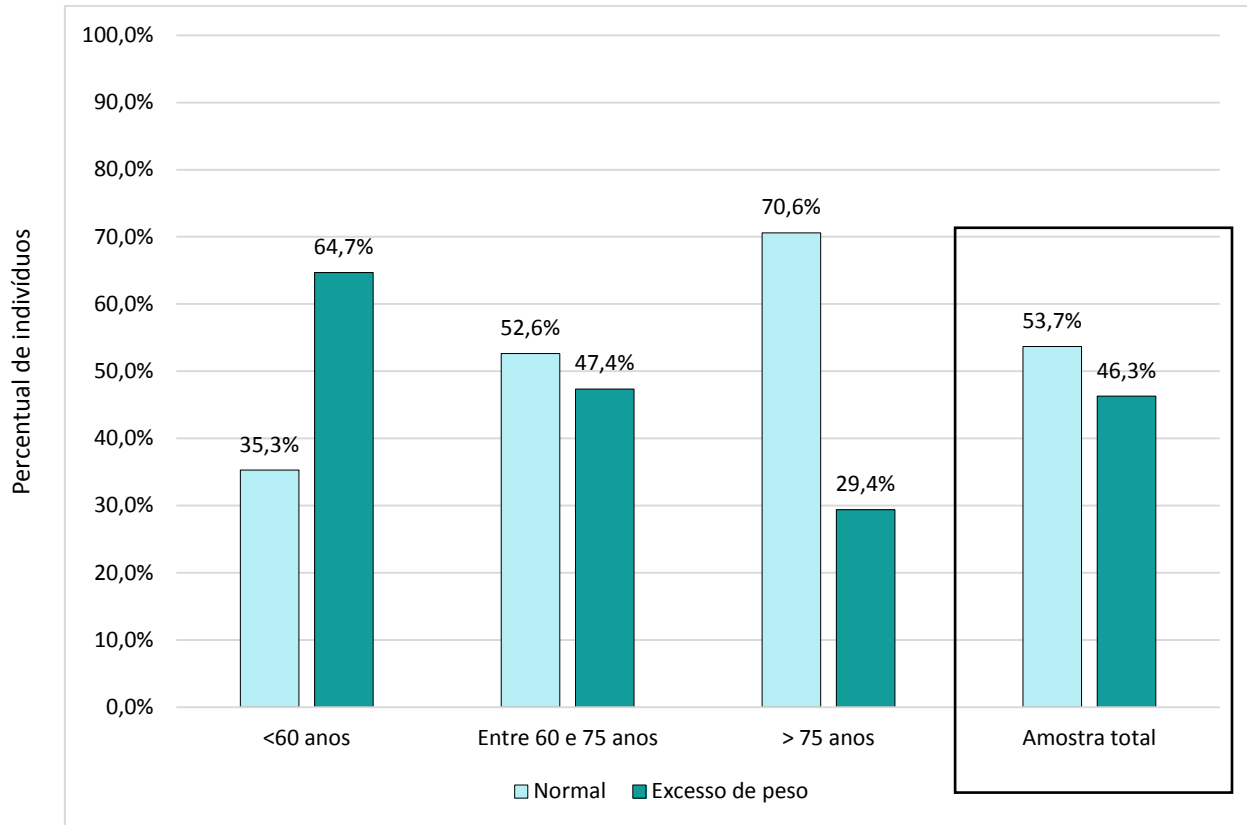
**Figura 4. Distribuição do estado nutricional segundo IMC, estratificado por idade.** Classificou-se como eutrófico, adultos (<60anos) com  $IMC \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$  e Idosos ( $\geq 60$ anos) com  $IMC \leq 26,9 \text{ Kg/m}^2$ . Excesso de peso: adultos com  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  e Idosos com  $IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$ . Os asteriscos representam as diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) existentes entre os grupos. \*Teste qui-quadrado entre todos os grupos:  $p < 0,01$ . Comparações entre dois grupos estão representadas pelas setas: Grupo <60 anos vs entre 60 e 75 anos:  $p = 0,02$ ; Grupo <60 anos vs >75 anos:  $p = 0,01$ ; Grupo entre 60 e 75 anos vs > 75 anos:  $p = 0,07$ . Gráfico marcado pelo quadrado representa os valores encontrados na amostra total.

Segundo a classificação de risco cardiovascular utilizando a circunferência da cintura, observou-se que, na amostra geral, o maior percentual de indivíduos foi classificado como risco aumentado para doença cardiovascular 77,8% (n=42). Quando estratificado por idade, não houve diferença significativa entre os grupos (Figura 05).



**Figura 05. Distribuição do risco de doença cardiovascular (DCV) segundo circunferência da cintura (CC), estratificado pela idade.** A medida de CC foi categorizada de acordo com as diretrizes para risco de DCV segundo gênero: Mulheres (normal <80cm e risco aumentado  $\geq$ 80cm), homens (normal <94 cm e risco aumentado  $\geq$  94cm). Teste qui-quadrado entre os grupos:  $p=0,17$ . Gráfico marcado pelo quadrado representa os valores encontrados na amostra total.

De acordo com a classificação do estado nutricional segundo adequação da prega cutânea triptipal (PCT), observou-se que 46,3% (n=25) da amostra geral apresentava excesso de peso. Quando estratificado pela idade (Figura 06), o percentual de excesso de peso foi semelhante entre os grupos ( $p=0,12$ ), com diminuição em função do aumento da idade.



**Figura 06. Distribuição da classificação do estado nutricional segundo PCT, estratificado pela idade.** O valor adotado para PCT refere-se à média das três medidas realizadas no hemitorço direito, e calculadas de acordo com a adequação por idade no percentil 50. Teste qui-quadrado entre os grupos:  $p=0,12$ . Gráfico marcado pelo quadrado representa os valores encontrados na amostra total.

### 4.3 Análise das concentrações séricas de adipocinas

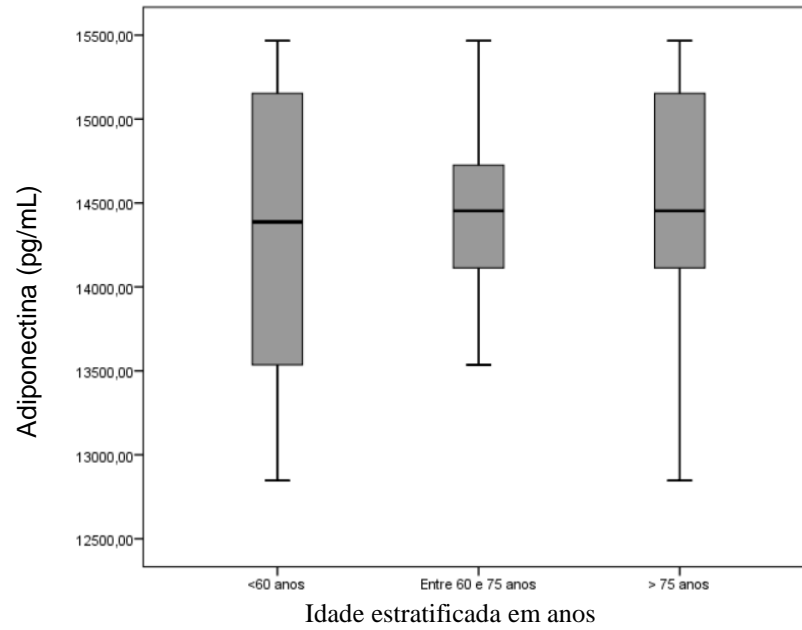
Para verificar se haveria variação da produção de adipocinas de acordo com a idade, foram medidas no soro dos indivíduos a concentração sérica de leptina, adiponectina e resistina. As médias dos valores séricos de adipocinas da amostra geral foram (Tabela 04):  $14332,16 \pm 814,08$  pg/ml para adiponectina (Figura 07),  $9869,08 \pm 3557,23$  pg/ml para resistina (Figura 08) e  $8105,99 \pm 2553,06$  pg/ml para leptina (Figura 09). Houve diferença significativa entre os grupos quando estratificados pela idade apenas para os níveis séricos de leptina ( $p=0,02$ ).

**Tabela 4. Análise dos valores séricos de adiponectina, resistina e leptina segundo idade**

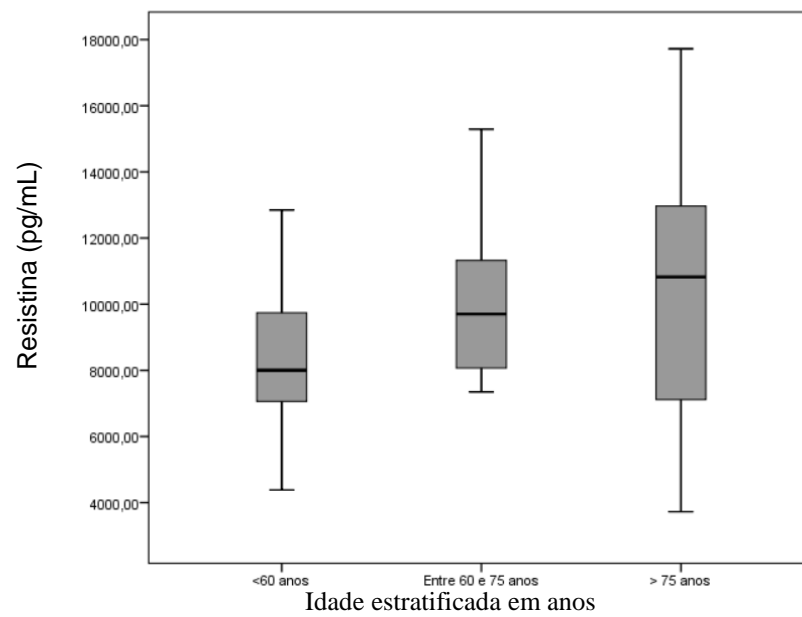
Adipocinas	Faixa etária	N	Média (pg/ml)	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95% para		Mínimo	Máximo	p*
					Limite inferior	Limite superior			
Adiponectina	<60 anos	18	14253,26	855,59	13827,78	14678,74	12847,90	15466,92	0,87
	Entre 60 e 75 anos	19	14349,01	771,51	13977,16	14720,86	12847,90	15466,92	
	> 75 anos	17	14396,90	857,96	13955,77	14838,02	12847,90	15466,92	
Resistina	<60 anos	18	8461,29	2391,18	7272,18	9650,40	4381,96	12848,72	0,08
	Entre 60 e 75 anos	19	11000,85	3941,20	9101,25	12900,45	7349,12	23865,02	
	> 75 anos	17	10094,78	3815,95	8132,80	12056,76	3723,34	17722,06	
Leptina	<60 anos	18	8951,44	2405,39	7755,27	10147,61	4823,30	12690,82	0,02
	Entre 60 e 75 anos	19	8516,89	2578,29	7274,20	9759,59	4180,10	12633,16	
	> 75 anos	17	6751,59	2238,67	5600,57	7902,61	4229,02	11008,36	

\*Teste Anova. Análise de variância entre grupos: teste Turkey. Leptina: <60 anos vs Entre 60 e 75 anos: p=0,84; <60 anos vs > 75 anos: p= 0,02; Entre 60 e 75 anos vs > 75 anos: p= 0,08. Valores em pg/mL

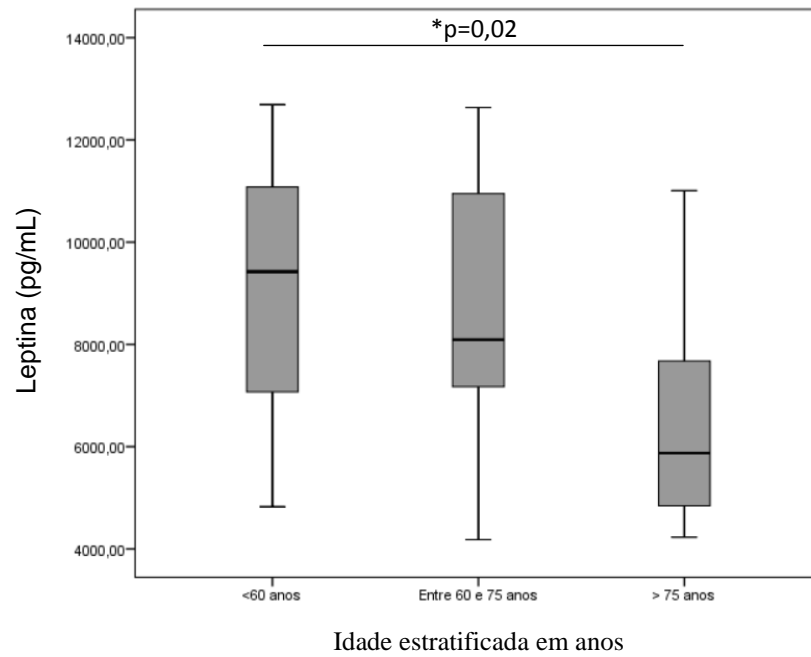




**Figura 7 – Box Plot dos valores séricos de adiponectina estratificados por idade.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de adiponectina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). \*Teste Anova:  $p=0,87$ .



**Figura 8 – Box Plot dos valores séricos de resistina estratificados por idade.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de resistina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). \*Teste Anova:  $p=0,08$ .



**Figura 9 – Box plot dos valores séricos de leptina estratificados por idade.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de Leptina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). \*Teste Anova. Análise de variância entre grupos: teste Turkey. Leptina: <60 anos vs Entre 60 e 75 anos:  $p=0,84$ ; <60 anos vs > 75 anos:  $p= 0,02$ ; Entre 60 e 75 anos vs > 75 anos:  $p= 0,08$ .

#### 4.3.1 Análise das concentrações séricas de adipocinas (amostra geral), segundo IMC, CC e PCT

Observou-se diferença significativa para os níveis séricos médios de leptina em função das medidas antropométricas realizadas neste estudo. Pacientes com excesso de peso (IMC e PCT) ou com risco aumentado para doença cardiovascular em função da CC, apresentaram níveis médios significativamente maiores de leptina ( $p=0,01$ ). Para os níveis de adiponectina e resistina não houve diferença significativa quando correlacionados com as medidas antropométricas analisadas (Tabela 5).

**Tabela 5. Valores séricos médios de adiponectina, resistina e leptina segundo IMC, CC e PCT.**

	IMC		p*	CC		p*	PCT		p*
	Eutrófico	Excesso de peso		Normal	Risco aumentado		Eutrófico	Excesso de peso	
	Média±dp	Média±dp		Média±dp	Média±dp		Média±dp	Média±dp	
Adiponectina (pg/ml)	14124,09±923,02	14502,97±689,11	0,09	14181,37±967,34	14370,35±787,90	0,51	14350,05±828,09	14309,94±831,31	0,86
Resistina (pg/ml)	10403,06±451,75	9484,04±2591,09	0,35	9856,48±4036,41	9911,65±3509,34	0,96	10376,66±4511,41	9366,55±2090,48	0,31
Leptina (pg/ml)	7089,41±2793,89	8789,21±1950,89	0,01	5825,94±2053,09	8593,99±2290,51	0,01	6994,86±2344,31	9167,07±2173,11	0,01

\*Teste *t* para amostras independentes.

#### 4.3.2 Análise da adiponectina em função da classificação do estado nutricional

Observa-se que não houve diferença significativa entre os níveis séricos de adiponectina quando correlacionados ao estado nutricional segundo o IMC, independente da faixa etária (Figura 10). Embora, o grupo classificado como excesso de peso tenha apresentado valores séricos discretamente maiores quando comparado ao grupo eutrófico (Tabela 06).

Para o parâmetro CC (Figura 11), houve diferença significativa apenas para os indivíduos menores de 60 anos quando comparados os grupos normal e risco aumentado para DCV. No entanto, o número de indivíduos no grupo classificado como normal foi insuficiente para comparação ( $n = 3$ ) (Tabela 06).

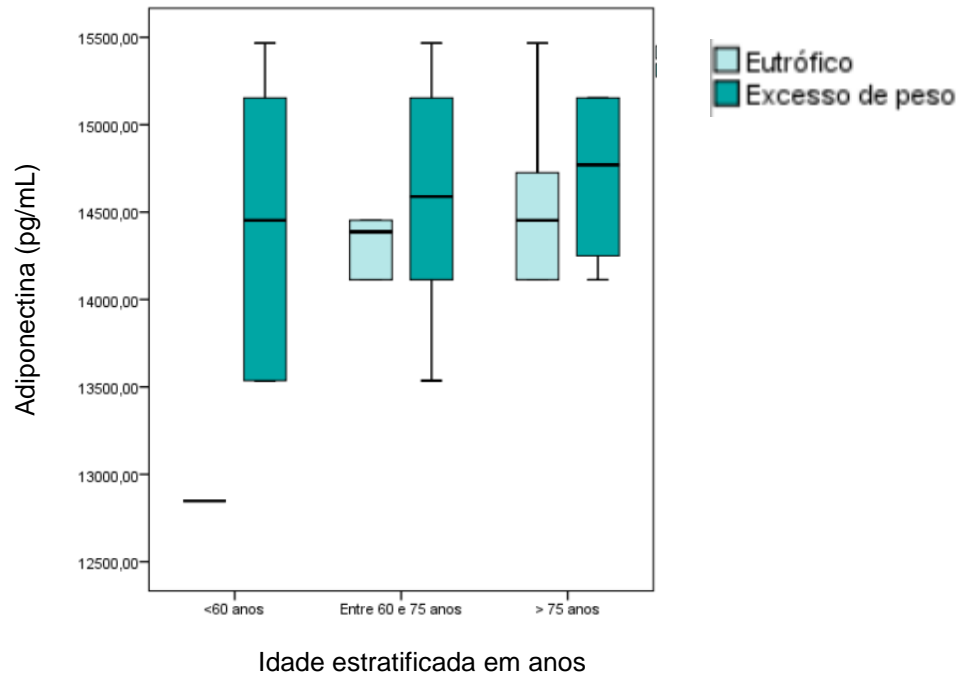
As comparações segundo a PCT entre o grupo classificado como excesso de peso e o grupo classificado como normal (Figura 12), não apresentaram diferença significativa para todas as três faixas de idade analisadas (Tabela 06).

**Tabela 6. Distribuição das médias dos valores séricos de adiponectina em função do estado nutricional (IMC, CC e PCT), segundo estratificação de idade.**

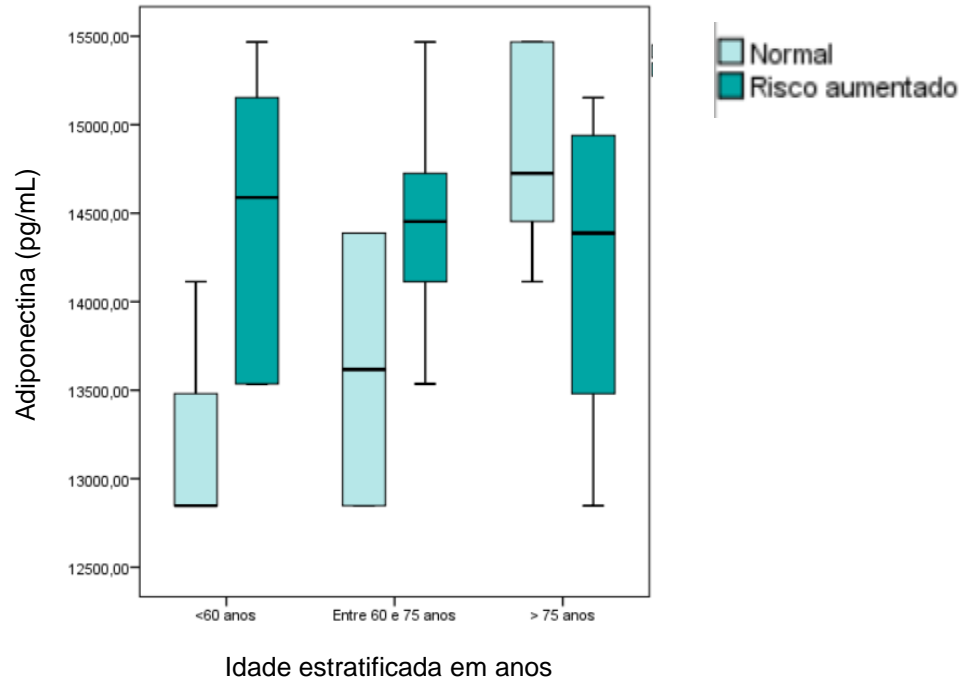
Variável	Classificação	Valores séricos de adiponectina segundo idade estratificada (em anos)						
		< 60 anos	p*	entre 60 e 75 anos	p*	> 75 anos	p*	
		Média±desvio padrão (n)		Média±desvio padrão (n)		Média±desvio padrão (n)		
Classificação do estado nutricional	IMC	Eutrófico	12847,91 (2)	-	14149,13±827,52 (9)	0,29	14303,09±932,63 (13)	0,43
		Excesso	14431,73±755,88 (15)		14528,89±711,22 (10)		14701,74±533,41 (4)	
	CC	Normal	13269,66±730,51 (3)	-	13617,41±1088,23 (2)	-	14825,22±545,71 (6)	0,13
		Aumentado	14454,48±779,06 (14)		14435,16±721,68 (17)		14163,26±926,66 (11)	
	PCT	Normal	14039,75±1139,55 (6)	0,49	14250,39±736,81 (10)	0,57	14588,25±724,77 (12)	0,16
		Excesso	14357,56±744,36 (11)		14458,57±838,36 (9)		13937,63±1061,27 (5)	

\*Teste *t* para amostras independentes.

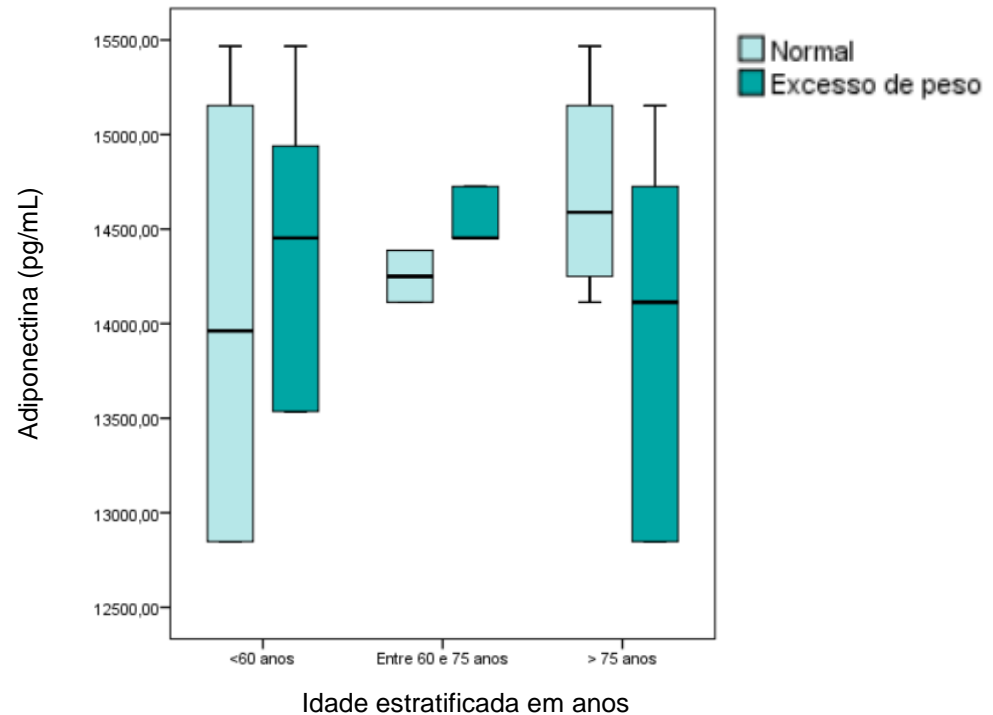
Valores em pg/mL



**Figura 10 – Box plot dos valores séricos de adiponectina em função do estado nutricional segundo IMC, estratificado por faixa etária.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de adiponectina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). Classificou-se como eutrófico, adultos (<60anos) com  $IMC \leq 24,9 kg/m^2$  e Idosos ( $\geq 60$ anos) com  $IMC \leq 26,9 kg/m^2$ . Excesso de peso: adultos com  $IMC \geq 25 kg/m^2$  e Idosos com  $IMC \geq 27 kg/m^2$ . \*Teste  $t$  para amostras independentes: <60 anos: n insuficiente para comparação; entre 60 e 75 anos:  $p=0,29$ ; > 75 anos:  $p=0,43$ .



**Figura 11 – Box plot dos valores séricos de adiponectina em função da classificação de risco para DCV segundo CC, estratificado por faixa etária.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de adiponectina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). Distribuição do risco de doença cardiovascular (DCV) segundo circunferência da cintura (CC), estratificado pela idade. A medida de CC foi categorizada de acordo com as diretrizes para risco de DCV segundo gênero: Mulheres (normal <80cm e risco aumentado  $\geq 80$ cm), homens (normal <94 cm Risco aumentado  $\geq 94$ cm). \*Teste  $t$  para amostras independentes: <60 anos e entre 60 e 75 anos: n insuficiente para comparação; > 75 anos:  $p=0,13$ .



**Figura 12 – Box plot dos valores séricos de adiponectina em função do estado nutricional segundo a PCT, estratificado por faixa etária.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de adiponectina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). O valor adotado para PCT refere-se à média das três medidas realizadas no hemitórax direito, e calculadas de acordo com a adequação por idade no percentil 50. \*Teste t para amostras independentes: <60 anos: 0,49; entre 60 e 75 anos:  $p=0,57$ ; > 75 anos:  $p=0,16$ .

#### 4.3.2 Análise da resistina em função da classificação do estado nutricional

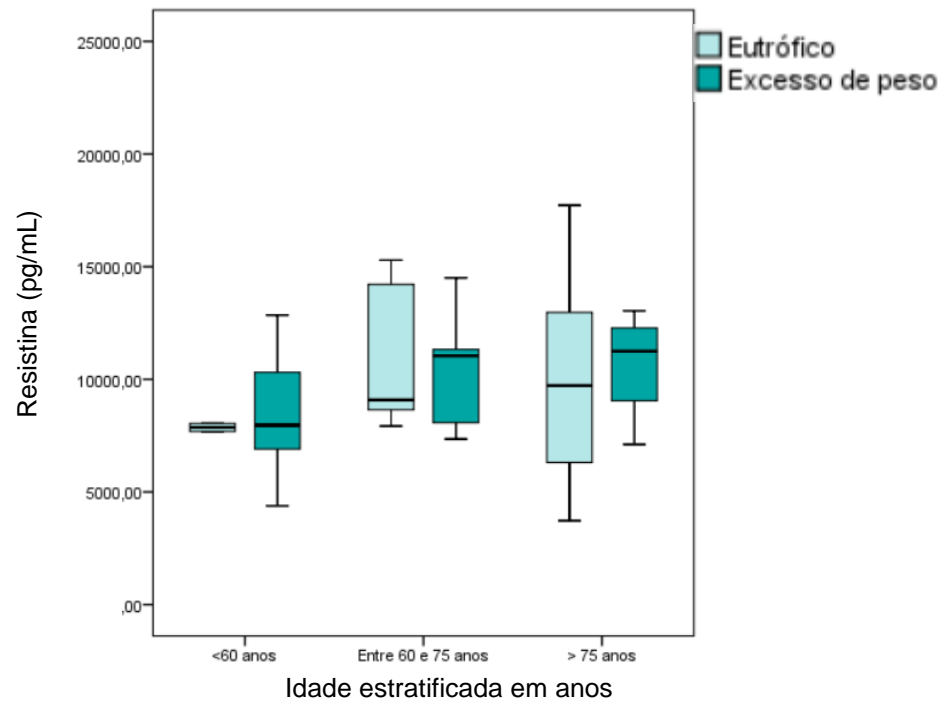
As comparações entre os níveis séricos de resistina e os parâmetros do estado nutricional (IMC, CC e PCT) em função das faixas etárias não mostraram diferenças significativas para nenhum dos grupos (Tabela 07). No caso do IMC, observou-se valores séricos de resistina maiores no grupo excesso de peso para as faixas etárias < 60 anos e > 75 anos (Figura 13). O comportamento segundo PCT mostrou-se semelhante ao IMC (Figura 14). Para o parâmetro CC, embora sem diferença significativa, os maiores valores de resistina foram observados no grupo < 60 anos classificados como risco aumentado, e, para os grupos 60 a 75 anos e > 75 anos classificados como risco normal (Figura 15).

**Tabela 7. Distribuição das médias dos valores séricos de resistina em função do estado nutricional (IMC, CC e PCT), segundo estratificação de idade.**

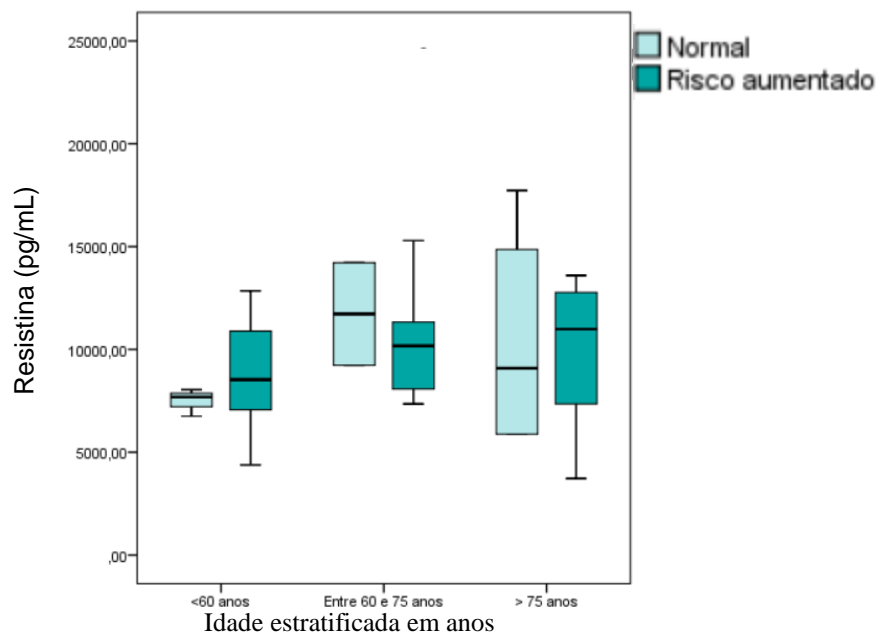
Variável		Classificação	Valores séricos de resistina segundo idade estratificada (em anos)					
			< 60 anos	p*	entre 60 e 75 anos	p*	> 75 anos	p*
			Média±desvio padrão (n)		Média±desvio padrão (n)		Média±desvio padrão (n)	
Classificação do estado nutricional	IMC	Eutrófico	7864,82±250,12 (2)	-	11664,99±5318,31 (9)	0,51	9919,91±4205,34 (13)	0,75
		Excesso	8556,91±2621,77 (15)		10403,12±2255,29 (10)		10663,09±2255,29 (10)	
	CC	Normal	7493,31±667,34 (3)	-	11722,49±3526,89 (2)	-	10416,07±4979,95 (6)	0,81
		Aumentado	8685,95±2670,85 (14)		10915,95±4077,32 (17)		9919,52±3286,74 (11)	
	PCT	Normal	69998,87±2047,16 (6)	0,06	12419,53±4929,07 (10)	0,09	12419,53±4929,07 (10)	0,09
		Excesso	9280,91±2365,74 (11)		9424,53±1518,37 (9)		9424,53±1518,37 (9)	

\*Teste *t* para amostras independentes.

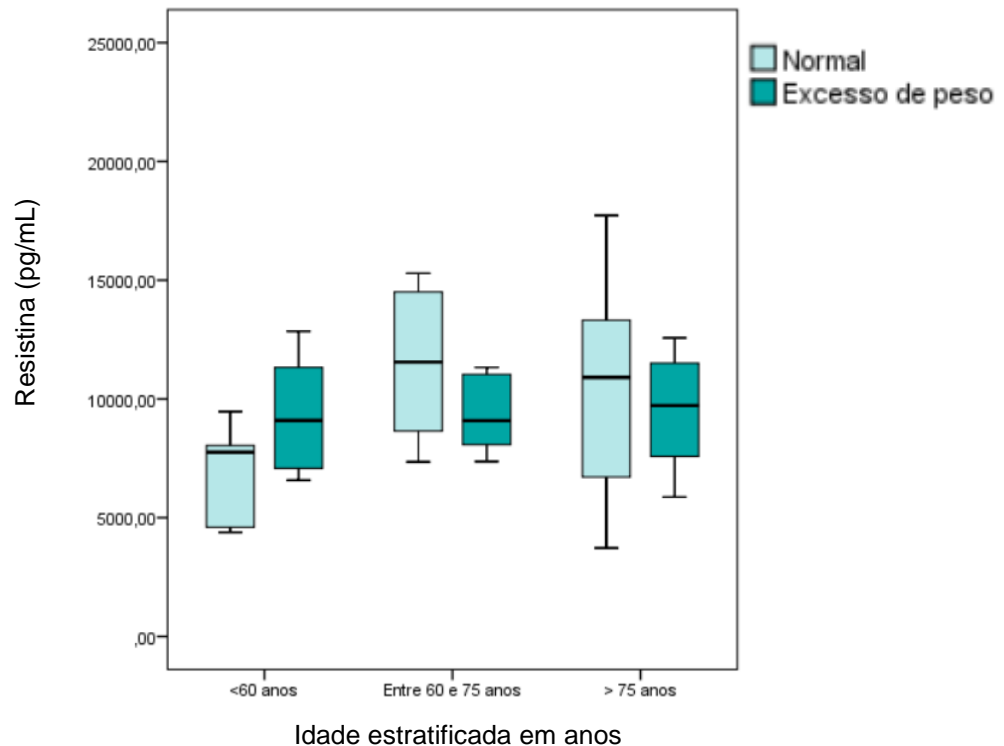




**Figura 13 – Box plot dos valores séricos de resistina em função do estado nutricional segundo IMC, estratificado por faixa etária.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de resistina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). Classificou-se como eutrófico, adultos (<60anos) com IMC  $\leq 24,9 \text{kg/m}^2$  e Idosos ( $\geq 60$ anos) com IMC  $\leq 26,9 \text{kg/m}^2$ . Excesso de peso: adultos com IMC  $\geq 25 \text{kg/m}^2$  e Idosos com IMC  $\geq 27 \text{kg/m}^2$ . \*Teste  $t$  para amostras independentes: <60 anos: n insuficiente para comparação; entre 60 e 75 anos:  $p=0,51$ ; > 75 anos:  $p=0,75$ .



**Figura 14 – Box plot dos valores séricos de resistina em função da classificação de risco para DCV segundo CC, estratificado por faixa etária.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de resistina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). Distribuição do risco de doença cardiovascular (DCV) segundo circunferência da cintura (CC), estratificado pela idade. A medida de CC foi categorizada de acordo com as diretrizes para risco de DCV segundo gênero: Mulheres (normal <80cm e risco aumentado  $\geq 80$ cm), homens (normal <94 cm Risco aumentado  $\geq 94$ cm). \*Teste  $t$  para amostras independentes: <60 anos e entre 60 e 75 anos: n insuficiente para comparação; > 75 anos:  $p=0,81$ .



**Figura 15 – Box plot dos valores séricos de resistina em função do estado nutricional segundo a PCT, estratificado por faixa etária.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de resistina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). O valor adotado para PCT refere-se à média das três medidas realizadas no hemitórax direito, e calculadas de acordo com a adequação por idade no percentil 50. \*Teste t para amostras independentes: <60 anos:  $p=0,06$ ; entre 60 e 75 anos:  $p=0,09$ ; > 75 anos:  $p=0,09$ .

#### 4.3.3 Análise da leptina em função da classificação do estado nutricional

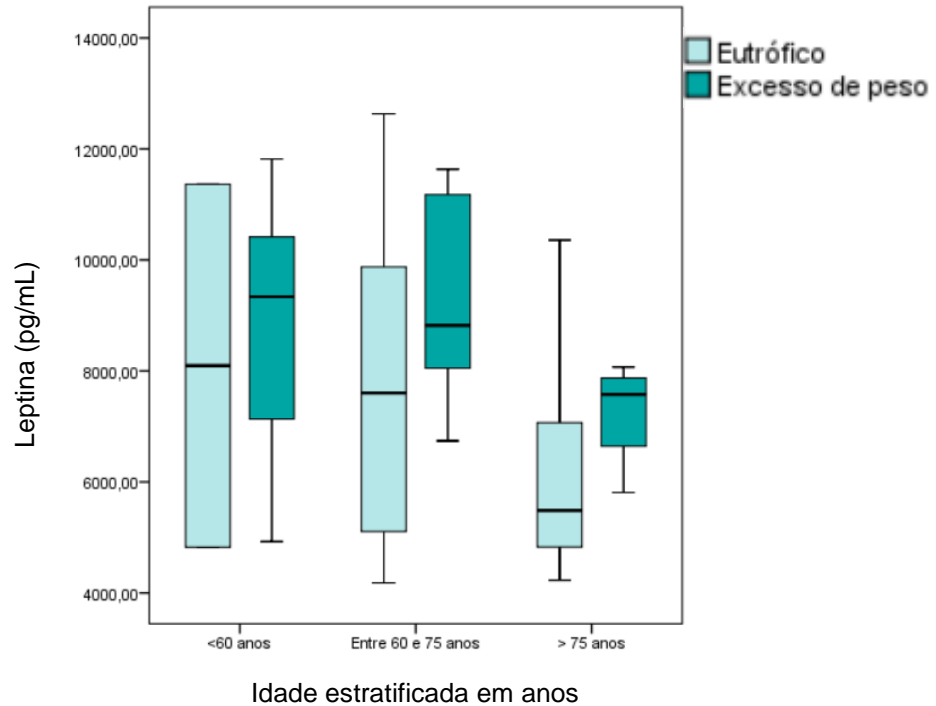
Os valores sérios de leptina foram maiores nos indivíduos classificados como excesso de peso, tanto pelo IMC (Figura 16) quanto pela PCT (Figura 17) para os grupos < 60 e > 75 anos, quando comparados aos indivíduos eutróficos ou normais. A diferença significativa observada para todas as comparações foi apenas para o grupo > 75 anos, nas classificações do estado nutricional segundo CC (Figura 18) e PCT. A distribuição dos valores de leptina em função dos parâmetros de classificação do estado nutricional (IMC, CC e PCT) e estratificação de idade encontra-se na Tabela 08.

**Tabela 8. Distribuição das médias dos valores séricos de leptina em função do estado nutricional (IMC, CC e PCT), segundo estratificação de idade.**

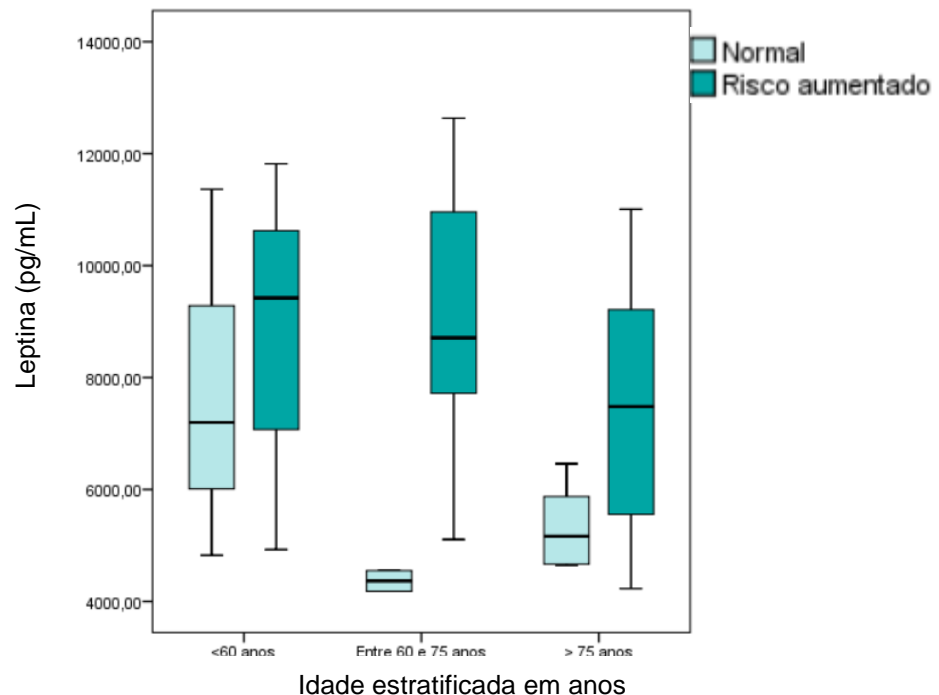
		Valores séricos de leptina segundo idade estratificada (em anos)						
Variável	Classificação	< 60 anos	p*	entre 60 e 75 anos	p*	> 75 anos	p*	
		Média±desvio padrão (n)		Média±desvio padrão (n)		Média±desvio padrão (n)		
Classificação do estado nutricional	IMC	Eutrófico	8094,19±4625,73 (2)	-	7579,36±3060,24 (9)	0,13	6595,64±2514,41 (13)	0,62
		Excesso	8816,44±2091,42 (15)		9360,67±1816,75 (10)		7258,41±995,86 (4)	
	CC	Normal	7795,66±3311,51 (3)	-	4364,46±260,72 (2)	-	5328,23±742,22 (6)	0,05
		Aumentado	8932,01±2120,09 (14)		9005,41±2250,63 (17)		7527,96±2421,68 (11)	
	PCT	Normal	8088,44±2399,46 (6)	0,41	7554,72±2635,24 (10)	0,08	5981,52±1770,12 (12)	0,02
		Excesso	9082,22±2256,84 (11)		9585,97±2186,27 (9)		8599,73±2319,77 (5)	

\*Teste *t* para amostras independentes.

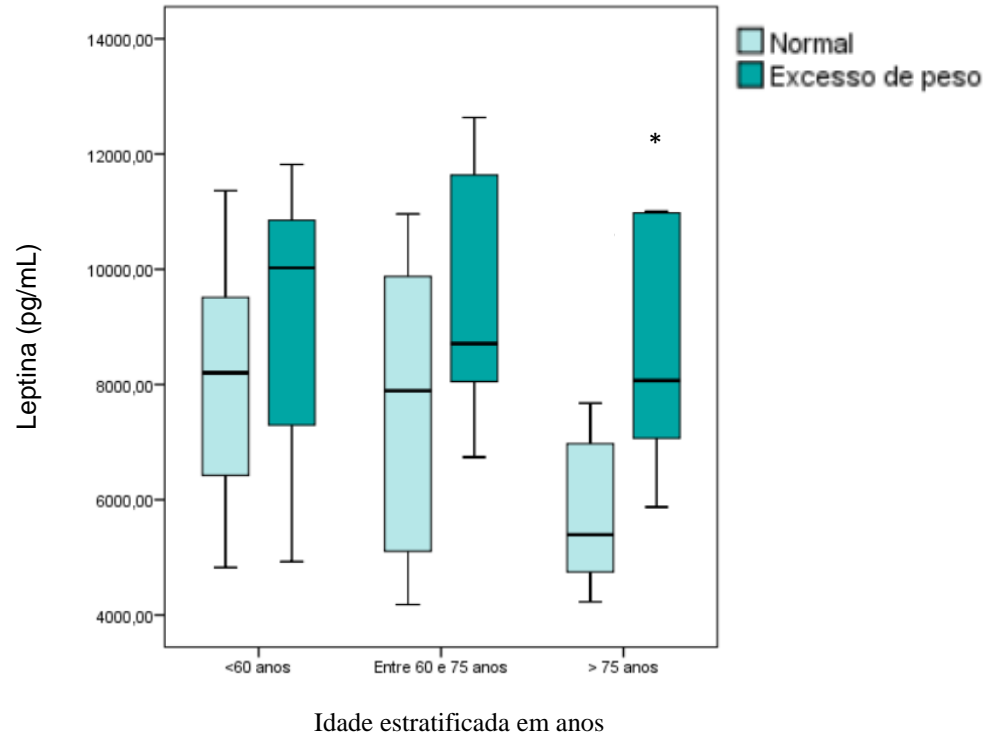
Valores em pg/mL



**Figura 16 – Box plot dos valores séricos de leptina em função do estado nutricional segundo IMC, estratificado por faixa etária.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de leptina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). Classificou-se como eutrófico, adultos (<60anos) com IMC  $\leq 24,9\text{kg/m}^2$  e Idosos ( $\geq 60$ anos) com IMC  $\leq 26,9\text{Kg/m}^2$ . Excesso de peso: adultos com IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$  e Idosos com IMC  $\geq 27\text{Kg/m}^2$ . \*Teste  $t$  para amostras independentes: <60 anos: n insuficiente para comparação; entre 60 e 75 anos:  $p=0,13$ ; > 75 anos:  $p=0,62$ .



**Figura 17 – Box plot dos valores séricos de leptina em função da classificação de risco para DCV segundo CC, estratificado por faixa etária.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. A concentração de leptina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). Distribuição do risco de doença cardiovascular (DCV) segundo circunferência da cintura (CC), estratificado pela idade. A medida de CC foi categorizada de acordo com as diretrizes para risco de DCV segundo gênero: Mulheres (normal <80cm e risco aumentado  $\geq 80\text{cm}$ ), homens (normal <94 cm Risco aumentado  $\geq 94\text{cm}$ ). \*Teste  $t$  para amostras independentes: <60 anos e entre 60 e 75 anos: n insuficiente para comparação; > 75 anos:  $p=0,05$ .



**Figura 18 – Box plot dos valores séricos de leptina em função do estado nutricional segundo a PCT, estratificado por faixa etária.** Os dados são apresentados como mediana e quartis. Os asteriscos representam as diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) existentes entre os grupos. A concentração de leptina no soro foi obtida por ELISA (R&D systems). O valor adotado para PCT refere-se à média das três medidas realizadas no hemitórax direito, e calculadas de acordo com a adequação por idade no percentil 50. \*Teste  $t$  para amostras independentes: <60 anos:  $p=0,41$ ; entre 60 e 75 anos:  $p=0,08$ ; > 75 anos: \* $p=0,02$ .

## 5 DISCUSSÃO

O envelhecimento bem-sucedido representa um paradigma para as sociedades modernas. A partir dos estudos em centenários e nonagenários ativos na Europa, tornou-se claro que envelhecer não é sinônimo de incapacidade e dependência, mas de maior vulnerabilidade (Franceschi et al., 2000b; Franceschi et al., 2007). Manter a autonomia e independência durante o processo de envelhecimento é um desafio. Todavia, as alterações da composição corporal que ocorrem com o avançar da idade podem comprometer a capacidade funcional do idoso.

A inflamação sistêmica de baixo grau é comum ao envelhecimento e a obesidade. O tecido adiposo produz uma variedade de adipocinas que podem ser determinantes para o desfecho bem sucedido do envelhecimento. Assim, este foi o primeiro trabalho na literatura brasileira a analisar a relação entre resistina, adiponectina e leptina no envelhecimento saudável. Os achados descritos apontam para o decréscimo significativo dos níveis séricos de leptina em indivíduos maiores de 75 anos, o que não se repetiu para a resistina e a adiponectina.

O delineamento da amostra estudada permitiu demonstrar a dinâmica dos níveis séricos de adipocinas no processo de envelhecimento, uma vez que analisou grupos distintos de idade. Por sua vez, a literatura científica brasileira existente até o momento limita-se a dados referentes à adipocinas em grupos específicos, inviabilizando comparações de mesma grandeza. E, mesmo nos estudos internacionais encontrados, a relação etária com adipocina não foi o foco principal em sua maioria.

Em um estudo prévio do nosso grupo (Faria et al., 2008), incluindo indivíduos de duas regiões geográficas distintas do Brasil (sudeste e sul), observou-se mudanças abruptas na frequência dos principais subgrupos de linfócitos em indivíduos saudáveis após os 75 anos de idade. Sugerindo assim, que alterações drásticas nesta fase tardia da vida estejam relacionadas a menor capacidade do sistema imunológico de manter sua capacidade de remodelação e sustentar a homeostase. Dessa forma, buscando analisar as mudanças cumulativas de cada população celular ao longo da vida, nos propusemos avaliar o comportamento das adipocinas séricas, utilizando para isso, semelhante estratificação de idade proposta por Faria et al, 2008.

Surpreendentemente, nossos resultados corroboram com a redução significativa da leptina após os 75 anos de idade, levantando assim, maiores questionamentos quanto a relação entre o envelhecimento e a influência exercida pelo tecido adiposo na funções homeostáticas do sistema imune.

Embora estudos anteriores (Ostlund et al., 1996; Isidori et al., 2000; Baranowska et al., 2006) demonstrem igualmente o declínio da leptina no envelhecimento, os mecanismos envolvidos permanecem não esclarecidos. ISIDORI et al. (2000) mostrou em seu estudo que a leptina sérica diminui gradualmente durante o envelhecimento independentemente do IMC e de outras alterações endócrinas relacionadas com a idade. Gabriely et al., 2002, mostrou que o envelhecimento está associado à falha na ação da leptina, independente da obesidade ou de alterações na distribuição de gordura corporal.

No presente estudo, utilizamos os parâmetros antropométricos de IMC, CC e PCT para prever a adiposidade dos indivíduos estudados, a fim de avaliar a potencial influência da composição corporal sobre os níveis séricos das adipocinas analisadas (adiponectina, resistina e leptina). Não obstante, observou-se diferença significativa apenas para os níveis séricos médios de leptina em função das medidas antropométricas realizadas. Na amostra geral, pacientes classificados com excesso de peso para todas as medidas realizadas (IMC, CC e PCT) apresentaram níveis médios de leptina significativamente maiores ( $p=0,01$ ). Embora, quando estratificado os grupos pela faixa etária, as médias dos valores séricos de leptina nos indivíduos com excesso de peso mantiveram-se significativamente maiores apenas para o grupo acima de 75 anos nas classificações segundo CC e PCT.

A leptina é secretada pelo tecido adiposo e seus níveis circulantes encontram-se elevados na obesidade (Considine et al., 1996). Algumas evidências surgem quanto a utilização da leptina, em adultos mais velhos, como método para prever o percentual de gordura corporal em associação com o IMC (Ruhl and Everhart, 2001; Ruhl et al., 2007). Nossos resultados não corroboram os achados descritos na literatura em relação ao IMC e leptina. Uma vez que, a elevação encontrada dos níveis de leptina no grupo com excesso de peso, segundo o IMC, foi discreta. Este fato, pode ser explicado pela categorização utilizada no presente estudo para classificar os indivíduos como sobrepeso segundo o IMC. De acordo com os dados do Ministério da Saúde, o sobrepeso na população estudada foi definido como  $IMC >25\text{kg/m}^2$

para adultos e  $> 27\text{kg/m}^2$  para idosos. Em contraste, os dados da literatura internacional classificam adultos e idosos, ambos como sobrepeso  $\text{IMC} > 30\text{kg/m}^2$ .

Ademais, torna-se importante a combinação de diferentes métodos de mensuração da composição corporal no sentido de neutralizar as dificuldades relacionadas ao poder preditivo do IMC em idosos (Santos et al., 2013). Assim, o estudo InCHIANTI (Invecchiare in Chianti, envelhecimento na região de Chianti) que analisou a relação entre IMC, CC, síndrome metabólica e adipocitocinas em uma amostra representativa da população residente na Toscana, Itália (1260 pessoas com 65 anos ou mais), mostrou que a circunferência da cintura estava intimamente correlacionada com todas as adipocinas analisadas (Stenholm et al., 2010).

A OMS estabelece como risco aumentado para doenças cardiovasculares, a medida da CC  $>80\text{cm}$  em mulheres e  $>94\text{cm}$  em homens (WHO 2000). Analisando os níveis séricos de adipocinas correlacionados com a classificação de CC proposta pela OMS, nosso estudo encontrou níveis séricos médios de leptina significativamente maiores nos indivíduos com risco aumentado para doença cardiovascular segundo CC. De maneira controversa, contudo, uma coorte prospectiva com 3.075 idosos (idade entre 70 e 79 anos) do estudo “The Health, Aging and Body Composition (Health ABC) study”, avaliou recentemente dados sobre mortalidade por todas as causas, concluindo que concentrações moderadamente elevadas de leptina estavam associadas ao menor risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares (Mishra et al., 2015).

No presente trabalho, ainda que não significativo, observou-se um discreto aumento dos níveis de resistina com o envelhecimento e nos grupos classificados com excesso de peso segundo o IMC e PCT. Acreditamos, novamente, que os pontos de corte utilizados para classificação do IMC possam ter contribuído para não significância destes achados.

Um conjunto crescente de evidências apontam para elevação dos níveis séricos de resistina na obesidade, bem como o envolvimento da resistina humana na patogênese da inflamação, resistência à insulina, aterosclerose, hipertensão e doenças cardíacas (Azuma et al., 2003; Degawa-Yamauchiet al., 2003; Kaser et al., 2003; Heilbronnet al., 2004; Bokarewaet al., 2005; Curat et al., 2006). Gencer et al., (2016) avaliou durante 10 anos, 3044 idosos com



idades entre 70 e 79 anos, concluindo que níveis elevados de resistina estavam associados a eventos cardiovasculares (doença coronariana ou acidente vascular cerebral).

As análises dos níveis séricos de adiponectina do presente estudo não apresentaram correlação com o envelhecimento, nem mesmo com a adiposidade. Embora, o grupo classificado como excesso de peso tenha tendenciado para valores séricos de adiponectina discretamente maiores quando comparado ao grupo eutrófico. Em contraste, considerando as propriedades anti-inflamatórias da adiponectina, dados da literatura mostram que a adiposidade está negativamente associada à adiponectina, e que seus níveis são surpreendentemente mais baixos nos obesos do que nos magros, diferentemente das outras adipocinas analisadas (Arita et al., 1999; Garaulet et al., 2007). A desregulação da adiponectina nos idosos pode ser causada pela perda da função na circulação da adipocina ou por resposta a uma alteração inflamatória (Gulceliket et al., 2013). Em concordância com os nossos resultados, o estudo caso-controle de Pareja-Galeano et al. (2016) concluiu que os níveis de adiponectina parecem estar inalterados em centenários saudáveis.

Por último, as características da amostra geral no presente estudo estão de acordo com as descritas pela literatura. Os dados mostram que 53,7% da amostra total apresentou excesso de peso quando avaliada pelo IMC. O que vai de encontro aos dados do VIGITEL de 2014 que apontam, no Brasil, 53% da população com excesso de peso. Ainda na amostra analisada, o percentual de indivíduos com excesso de peso diminuiu de forma significativa com o aumento da idade ( $p < 0,01$ ). Como já amplamente discutido, o envelhecimento afeta a composição corporal, e, em homens e mulheres, eutróficos ou obesos, o peso corporal tende a redução nos estágios tardios da vida (Lissner, Sjostrom et al. 1994).

A grande limitação nas descobertas feitas esbarra no método diagnóstico para determinação da adiposidade na população idosa. A identificação de fatores que contribuem para a obesidade no envelhecimento são processos fundamentais, mas complexos. Indicadores do estado nutricional, assim como critérios de avaliação antropométrica apropriados a este grupo etário devem considerar as modificações inerentes ao processo de envelhecimento e as especificidades de cada indivíduo, visto que o idoso é parte de um grupo bastante heterogêneo, e que sofre alterações tanto fisiológicas quanto patológicas.

Por tratar-se de um estudo envolvendo adultos e idosos, avaliamos os valores preditores de gordura comuns a ambas, como o índice de massa corporal, a prega cutânea tricipital e a reserva de tecido adiposo para o risco cardiovascular. Uma das principais limitações para a avaliação antropométrica do idoso é a ausência de pontos de corte específicos para esta faixa etária, sendo utilizadas até o momento as recomendações propostas para adultos jovens, sem considerar as alterações na distribuição de gordura inerentes ao processo de envelhecimento (Sampaio, 2004; Bennemann, 2009)

Outro aspecto a ser discutido é quanto ao adequado tamanho amostral. Por se tratar de uma amostra pequena, a estratificação dos grupos em função dos marcadores antropométricos produziu amostras insuficientes para comparações, limitando a extrapolação dos dados. Visando minimizar esta limitação, realizou-se o poder do teste para todas as comparações deste estudo. Para a comparação do nível de leptina em função do envelhecimento (grupos de idade) observa-se que  $\beta=0,99$  (necessários 18 pacientes por grupo) e para a comparação entre níveis de leptina segundo PCT para indivíduos com mais de 75 anos,  $\beta=0,99$  (necessários 10 pacientes por grupo). Para as demais comparações o  $\beta<0,23$ . Dessa maneira, os dados que mostraram significância ( $\beta \geq 0,8$ ) podem ser extrapolados para a população geral, desde que o perfil sócio-demográfico e clínico sejam semelhantes.

Não obstante as limitações, acreditamos que este trabalho apresenta contribuição relevante no que se refere à análise temporal dos dados de adipocinas, e, não menos importante, aos sujeitos do estudo, que incluem a avaliação da população idosa brasileira. Ao passo que, grande parte dos dados encontrados atualmente na literatura provêm da população européia; ou, muitas vezes, em desenhos transversais de amostra única, limitando as análises em função do envelhecimento. Além disso, por trata-se de parte de um estudo maior, as questões relacionadas as limitações poderão ser sanadas à medida em que a pesquisa avance.

## **6 CONCLUSÃO**

Em indivíduos saudáveis, os níveis séricos de leptina decrescem significativamente após os 75 anos de idade. A leptina circulante se eleva na presença de excesso de peso. Os níveis séricos de resistina e adiponectina não se alteram durante o envelhecimento.

## 7 REFERÊNCIAS

- ABESO (2016). Diretrizes brasileiras de obesidade. São Paulo SP, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica– 4.ed.
- AHIMA, R.,S. AND OSEI, S.,Y. (2004). “Leptin signaling.” *Physiol Behav* 81 (2): 223-41.
- ARAI, Y., M. TAKAYAMA, Y. ABE AND N. HIROSE (2011). "Adipokines and aging." *J Atheroscler Thromb* 18(7): 545-550.
- ARITA, Y., S. KIHARA, N. OUCHI, M. et al. (1999). "Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity." *Biochem Biophys Res Commun* 257(1): 79-83.
- AZUMA, K., F. KATSUKAWA, S. OGUCHI, et al. (2003). "Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals." *Obes Res* 11(8): 997-1001.
- BALASKO, M., S. SOOS, M. SZEKELY et al. (2014). "Leptin and aging: Review and questions with particular emphasis on its role in the central regulation of energy balance." *J Chem Neuroanat* 61-62: 248-255.
- BARANOWSKA, B., W. BIK, A. BARANOWSKA-BIK, et al. (2006). "Neuroendocrine control of metabolic homeostasis in Polish centenarians." *J Physiol Pharmacol* 57 Suppl 6: 55-61.
- BAUMGARTNER, R. N., P. M. STAUBER, D. MCHUGH, K. M. et al. (1995). "Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50(6): M307-316.
- BIK, W., A. BARANOWSKA-BIK, E. WOLINSKA-WITORT, et al. (2006). "The relationship between adiponectin levels and metabolic status in centenarian, early elderly, young and obese women." *Neuro Endocrinol Lett* 27(4): 493-500.
- BOKAREWA, M., I. NAGAEV, L. DAHLBERG, U. et al. (2005). "Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties." *J Immunol* 174(9): 5789-5795.
- BOUHALI, T., BRISSON, D., PIERRE, J. et al. (2008). “Low plasma adiponectin exacerbates the risk of premature coronary artery disease in familial hypercholesterolemia.” *Atherosclerosis* 196(1): 262-269.
- BORKAN, G. A., S. G. GERZOF, A. H. ROBBINS, D. E. et al. (1982). "Assessment of abdominal fat content by computed tomography." *Am J Clin Nutr* 36(1): 172-177.
- BRASIL. Ministério da Saúde (2006). Portaria nº. 2.528 de 19 de outubro de 2006. Aprova a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa. Brasília, DF: Ministério da Saúde.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar (2013). "Plano de cuidado para idosos na saúde suplementar". Rio de Janeiro: ANS; 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde (2007). Envelhecimento da pessoa idosa." *Ann N Y Acad Sci* 908: 244-254.

BULATI, M., M. PELLICANO, S. VASTO et al. (2008). "Understanding ageing: biomedical and bioengineering approaches, the immunologic view." *Immun Ageing* 5: 9.

BUSSO, N., A. SO, V. CHOBAZ-PECLAT, C. MORARD, E. et al. (2002). "Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis." *J Immunol* 168(2): 875-882.

CALDER, P. C., N. AHLUWALIA, F. BROUNS, T. et al. (2011). "Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity." *Br J Nutr* 106 Suppl 3: S5-78.

CANDORE, G., C. CARUSO AND G. COLONNA-ROMANO (2010). "Inflammation, genetic background and longevity." *Biogerontology* 11(5): 565-573.

CARTER, S., A. CARON, D. RICHARD et al. (2013). "Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients." *Clin Interv Aging* 8: 829-844.

CERHAN, J. R., S. C. MOORE, E. J. JACOBS, C. M. et al. (2014). "A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults." *Mayo Clin Proc* 89(3): 335-345.

CERVI, A., S. FRANCESCHINI AND S. PRIORE (2005). "Análise crítica do uso do índice de massa corporal para idosos; Critical analysis of the use of the body mass index for the elderly." *Rev nutr* 18(6): 10.

CHEN, B. H., Y. SONG, E. L. DING, C. K. et al. (2009). "Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts." *Diabetes Care* 32(2): 329-334.

CHO, Y., S. E. LEE, H. C. LEE, J. et al. (2011). "Adipokine resistin is a key player to modulate monocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells, leading to progression of atherosclerosis in rabbit carotid artery." *J Am Coll Cardiol* 57(1): 99-109.

CHUMLEA, W. C. AND S. GUO (1992). "Equations for predicting stature in white and black elderly individuals." *J Gerontol* 47(6): M197-203.

CONSIDINE, R. V., M. K. SINHA, M. L. HEIMAN, A. et al. (1996). "Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans." *N Engl J Med* 334(5): 292-295.

CURAT, C. A., V. WEGNER, C. SENGES, A. et al. (2006). "Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin." *Diabetologia* 49(4): 744-747.

DEGAWA-YAMAUCHI, M., J. E. BOVENKERK, B. E. JULIAR, W. et al. (2003). "Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans." *J Clin Endocrinol Metab* 88(11): 5452-5455.

EFFROS, R. B. (2011). "Telomere/telomerase dynamics within the human immune system: effect of chronic infection and stress." *Exp Gerontol* 46(2-3): 135-140.

ELGAZAR-CARMON, V., A. RUDICH, N. HADAD et al. (2008). "Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding." *J Lipid Res* 49(9): 1894-1903.

FANTUZZI, G. (2005). "Adipose tissue, adipokines, and inflammation." *J Allergy Clin Immunol* 115(5): 911-919; quiz 920.

FARIA, A., S. MORAES, L. FREITAS, E. et al. (2008). "Variation rhythms of lymphocyte subsets during healthy aging." *Neuroimmunomodulation* 15(4-6): 365-379.

FERNANDEZ-GALAZ, C., T. FERNANDEZ-AGULLO, C. PEREZ, S. et al. (2002). "Long-term food restriction prevents ageing-associated central leptin resistance in wistar rats." *Diabetologia* 45(7): 997-1003.

FONTANA, A., S. SPADARO, M. COPETTI, B. et al. (2015). "Association between resistin levels and all-cause and cardiovascular mortality: a new study and a systematic review and meta-analysis." *PLoS One* 10(3): e0120419.

FORBES, G. B. (1999). "Longitudinal changes in adult fat-free mass: influence of body weight." *Am J Clin Nutr* 70(6): 1025-1031.

FRANCESCHI, C. (2007). "Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured?" *Nutr Rev* 65(12 Pt 2): S173-176.

FRANCESCHI, C., M. BONAFE AND S. VALENSIN (2000b). "Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space." *Vaccine* 18(16): 1717-1720.

FRANCESCHI, C., M. BONAFE, S. VALENSIN, F. et al. (2000c). "Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence." *Ann N Y Acad Sci* 908: 244-254.

FRANCESCHI, C., M. CAPRI, D. MONTI, S. et al. (2007). "Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans." *Mech Ageing Dev* 128(1): 92-105.

FRANCESCHI, C., MONTI, D., BARBIERI, D. Et al. (1995). Immunosenescence in humans: deterioration or remodelling? *Int. Rev. Immunol.* 12 (1): 57-74.

FRANCESCHI, C., S. VALENSIN, M. BONAFE, G. et al. (2000a). "The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives." *Exp Gerontol* 35(6-7): 879-896.

- FRISANCHO, A. R. (1981). "New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status." *Am J Clin Nutr* 34(11): 2540-2545.
- FRUHBECK, G., J. GOMEZ-AMBROSI, F. J. MURUZABAI et al. (2001). "The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280(6): E827-847.
- FRYSTYK, J., C. BERNE, L. BERGLUND, K. et al. (2007). "Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men." *J Clin Endocrinol Metab* 92(2): 571-576.
- GABRIELY, I., X. H. MA, X. M. YANG, L. et al. (2002). "Leptin resistance during aging is independent of fat mass." *Diabetes* 51(4): 1016-1021.
- GALIC, S., J. S. OAKHILL AND G. R. STEINBERG (2010). "Adipose tissue as an endocrine organ." *Mol Cell Endocrinol* 316(2): 129-139.
- GARAULET, M., J. J. HERNANDEZ-MORANTE, F. P. DE HEREDIA et al. (2007). "Adiponectin, the controversial hormone." *Public Health Nutr* 10(10A): 1145-1150.
- GENCER, B., R. AUER, N. DE REKENEIRE, J. et al. (2016). "Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: The health, aging and body composition study." *Atherosclerosis* 245: 181-186.
- GILBERT, C. A. AND J. M. SLINGERLAND (2013). "Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression." *Annu Rev Med* 64: 45-57.
- GOODPASTER, B. H., C. L. CARLSON, M. VISSER, D. E. et al. (2001). "Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study." *J Appl Physiol* (1985) 90(6): 2157-2165.
- GULCELIK, N. E., M. HALIL, S. ARIOGUL et al. (2013). "Adipocytokines and aging: adiponectin and leptin." *Minerva Endocrinol* 38(2): 203-210.
- HEILBRONN, L. K., J. ROOD, L. JANDEROVA, J. B. et al. (2004). "Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects." *J Clin Endocrinol Metab* 89(4): 1844-1848.
- HOTTA, K., T. FUNAHASHI, N. L. BODKIN, H. K. et al. (2001). "Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys." *Diabetes* 50(5): 1126-1133.
- HOWARD, J. K., G. M. LORD, G. MATARESE, S. et al. (1999). "Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice." *J Clin Invest* 104(8): 1051-1059.

- HU, E., P. LIANG AND B. M. SPIEGELMAN (1996). "AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity." *J Biol Chem* 271(18): 10697-10703.
- HUANG, C., Y. TOMATA, M. KAKIZAKI, Y. et al. (2015). "High circulating adiponectin levels predict decreased muscle strength among older adults aged 70 years and over: A prospective cohort study." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 25(6): 594-601.
- HUGHES, V. A., W. R. FRONTERA, R. ROUBENOFF, W. J. et al. (2002). "Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity." *Am J Clin Nutr* 76(2): 473-481.
- IBGE (2015). Mudança demográfica no Brasil no início do século XXI. Subjídios para as projeções da população. Ministério do Planejamneto, orçamento e gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estudos e Análises, 156p.
- IBRAHIM, M. M. (2010). "Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences." *Obes Rev* 11(1): 11-18.
- ISIDORI, A. M., F. STROLLO, M. MORE, M. et al. (2000). "Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights." *J Clin Endocrinol Metab* 85(5): 1954-1962.
- KASER, S., A. KASER, A. SANDHOFER, C. F. et al. (2003). "Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro." *Biochem Biophys Res Commun* 309(2): 286-290.
- KATO, H., H. KASHIWAGI, M. SHIRAGA, S. et al. (2006). "Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26(1): 224-230.
- KERSHAW, E. E. AND J. S. FLIER (2004). "Adipose tissue as an endocrine organ." *J Clin Endocrinol Metab* 89(6): 2548-2556.
- KIVIPELTO, M., T. NGANDU, L. FRATIGLIONI, M. et al. (2005). "Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease." *Arch Neurol* 62(10): 1556-1560.
- KUK, J., SAUNDERS, T., DAVIDSON, L. et al. (2009). "Age-related changes in total and regional fat distribution" *Ageing Research Reviews* 8(4): 339-348.
- KUMADA, M., S. KIHARA, S. SUMITSUJI, T. et al. (2003). "Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(1): 85-89.
- LAUGHLIN, G. A., E. BARRETT-CONNOR, S. MAY et al. (2007). "Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study." *Am J Epidemiol* 165(2): 164-174.
- LIPSCHITZ, D. A. (1994). "Screening for nutritional status in the elderly." *Prim Care* 21(1): 55-67.



- LISSNER, L., L. SJOSTROM, C. BENGTSSON, C. et al. (1994). "The natural history of obesity in an obese population and associations with metabolic aberrations." *Int J Obes Relat Metab Disord* 18(6): 441-447.
- LORD, G. M., G. MATARESE, J. K. HOWARD, R. J. et al. (1998). "Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression." *Nature* 394(6696): 897-901.
- MARTIN-ROMERO, C., J. SANTOS-ALVAREZ, R. GOBERNA et al. (2000). "Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes." *Cell Immunol* 199(1): 15-24.
- MATHUS-VLIEGEN, E. M. (2012). "Obesity and the elderly." *J Clin Gastroenterol* 46(7): 533-544.
- MINAMINO, T., M. ORIMO, I. SHIMIZU, T. et al. (2009). "A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance." *Nat Med* 15(9): 1082-1087.
- MISHRA, S., T. B. HARRIS, W. C. HSUEH, T. et al. (2015). "The Association of Serum Leptin with Mortality in Older Adults." *PLoS One* 10(10): e0140763.
- MONTI, D., R. OSTAN, V. BORELLI, G. et al. (2016). "Inflammaging and human longevity in the omics era." *Mech Ageing Dev.*
- MORAES, E. N. (2012). *Atenção a Saúde do Idoso: Aspectos Conceituais. Organização Pan Americana da Saúde.*
- MUSE, E. D., D. I. FELDMAN, M. J. BLAHA, Z. A. et al. (2015). "The association of resistin with cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." *Atherosclerosis* 239(1): 101-108.
- MUSI, N. AND R. GUARDADO-MENDOZA (2014). *Adipose Tissue as an Endocrine Organ. Cellular Endocrinology in Health and Disease, Elsevier: 229-237.*
- MYERS, M. G., JR., S. B. HEYMSFIELD, C. HAFT, B. B. et al. (2012). "Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance." *Cell Metab* 15(2): 150-156.
- NAKANO, Y., T. TOBE, N. H. CHOI-MIURA, T. et al. (1996). "Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma." *J Biochem* 120(4): 803-812.
- NOPPA, H., M. ANDERSSON, C. BENGTSSON, A. et al. (1980). "Longitudinal studies of anthropometric data and body composition. The population study of women in Gotenberg, Sweden." *Am J Clin Nutr* 33(1): 155-162.
- ONGRADI, J., KOVESDI, V. (2010). "Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal." *Immun. Ageing* 7(7): 1-14.

OPAS (2014). Mundo terá 2 bilhões de idosos em 2050; OMS diz que ‘envelhecer bem deve ser prioridade global’, Nações Unidas do Brasil.

OSTLUND, R. E., JR., J. W. YANG, S. KLEIN et al. (1996). "Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates." *J Clin Endocrinol Metab* 81(11): 3909-3913.

OUCHI, N., S. KIHARA, Y. ARITA, K. et al. (1999). "Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin." *Circulation* 100(25): 2473-2476.

OUCHI, N., S. KIHARA, Y. ARITA, M. et al. (2001). "Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages." *Circulation* 103(8): 1057-1063.

OUCHI, N., S. KIHARA, Y. ARITA, Y. et al. (2000). "Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway." *Circulation* 102(11): 1296-1301.

PALMER, A. K. AND J. L. KIRKLAND (2016). "Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine." *Exp Gerontol* 86: 97-105.

PAREJA-GALEANO, H., A. SANTOS-LOZANO, F. SANCHIS-GOMAR, C. et al. (2016). "Circulating leptin and adiponectin concentrations in healthy exceptional longevity." *Mech Ageing Dev*.

PARK, H. K., M. K. KWAK, H. J. KIM et al. (2017). "Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases." *Korean J Intern Med* 32(2): 239-247.

PATEL, L., A. C. BUCKELS, I. J. KINGHORN, P. R. et al. (2003). "Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators." *Biochem Biophys Res Commun* 300(2): 472-476.

PERISSINOTTO, E., C. PISENT, G. SERGI, F. et al. (2002). "Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences." *Br J Nutr* 87(2): 177-186.

PINHO, C. e. t. a. l. (2014). "Obesidade visceral: aspectos epidemiológicos e (y) terapêuticos." *Salud (i) Ciencia* 20: 5.

PISCHON, T., C. J. GIRMAN, G. S. HOTAMISLIGIL, N. et al. (2004). "Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men." *JAMA* 291(14): 1730-1737.

POEHLS, J., C. L. WASSEL, T. B. HARRIS, P. J. et al. (2009). "Association of adiponectin with mortality in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study." *Diabetologia* 52(4): 591-595.

REDDY, K. (2016). "Global Burden of Disease Study 2015 provides GPS for global health 2030." *The Lancet* 388(10053): 2.

- REILLY, M. P., M. LEHRKE, M. L. WOLFE, A. et al. (2005). "Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans." *Circulation* 111(7): 932-939.
- ROSENBAUM, M., M. NICOLSON, J. HIRSCH, S. B. et al. (1996). "Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin." *J Clin Endocrinol Metab* 81(9): 3424-3427.
- ROSTAS, I., J. TENK, A. MIKO, N. et al. (2016). "Age-related changes in acute central leptin effects on energy balance are promoted by obesity." *Exp Gerontol* 85: 118-127.
- ROUBENOFF, R. AND V. HUGHES (2006). "Sarcopenia Associada ao Envelhecimento: Aspectos Etiológicos e Opções Terapêuticas." *Rev Bras Reumatol* 46(6): 7.
- RUHL, C. E. AND J. E. EVERHART (2001). "Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures." *Am J Clin Nutr* 74(3): 295-301.
- RUHL, C. E., T. B. HARRIS, J. DING, B. H. et al. (2007). "Body mass index and serum leptin concentration independently estimate percentage body fat in older adults." *Am J Clin Nutr* 85(4): 1121-1126.
- SANTANA, J. A. (2002). "A influencia da migração no processo de envelhecimento em Minas Gerais e suas regiões de planejamento". *Cadernos do X Seminário sobre Economia Mineira, CEDEPLAR UFMG*.
- SANTOS, R. R. D., M. A. C. BICALHO, P. MOTA, D. R. et al. (2013). "Obesidade em idosos." *Rev Med Minas Gerais* 23(1): 9.
- SATTAR, N., P. WATT, L. CHERRY, S. et al. (2008). "High molecular weight adiponectin is not associated with incident coronary heart disease in older women: a nested prospective case-control study." *J Clin Endocrinol Metab* 93(5): 1846-1849.
- SCHERER, P. E., S. WILLIAMS, M. FOGLIANO, G. et al. (1995). "A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes." *J Biol Chem* 270(45): 26746-26749.
- SCHWARTZ, M. W., D. G. BASKIN, T. R. BUKOWSKI, J. L. et al. (1996). "Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice." *Diabetes* 45(4): 531-535.
- SHIBATA, R., K. SATO, D. R. PIMENTEL, Y. et al. (2005). "Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms." *Nat Med* 11(10): 1096-1103.
- STENHOLM, S., A. KOSTER, D. E. ALLEY, M. et al. (2010). "Adipocytokines and the metabolic syndrome among older persons with and without obesity: the InCHIANTI study." *Clin Endocrinol (Oxf)* 73(1): 55-65.
- STEPAN, C. M., S. T. BAILEY, S. BHAT, E. J. et al. (2001). "The hormone resistin links obesity to diabetes." *Nature* 409(6818): 307-312.

- SUGANAMI, T. AND Y. OGAWA (2010). "Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling." *J Leukoc Biol* 88(1): 33-39.
- TCHKONIA, T., D. E. MORBECK, T. VON ZGLINICKI, J. et al. (2010). "Fat tissue, aging, and cellular senescence." *Aging Cell* 9(5): 667-684.
- TILG, H. AND A. M. WOLF (2005). "Adiponectin: a key fat-derived molecule regulating inflammation." *Expert Opin Ther Targets* 9(2): 245-251.
- VENDRELL, J., M. BROCH, N. VILARRASA, A. et al. (2004). "Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity." *Obes Res* 12(6): 962-971.
- VERMA, S., S. H. LI, C. H. WANG, P. W. et al. (2003). "Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction." *Circulation* 108(6): 736-740.
- WANNAMETHEE, S. G., J. TCHERNOVA, P. WHINCUP, G. D. et al. (2007). "Associations of adiponectin with metabolic and vascular risk parameters in the British Regional Heart Study reveal stronger links to insulin resistance-related than to coronary heart disease risk-related parameters." *Int J Obes (Lond)* 31(7): 1089-1098.
- WEISBERG, S. P., D. MCCANN, M. DESAI, M. et al. (2003). "Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue." *J Clin Invest* 112(12): 1796-1808.
- WEISKOPF, D., B. WEINBERGER AND B. GRUBECK-LOEBENSTEIN (2009). "The aging of the immune system." *Transpl Int* 22(11): 1041-1050.
- WHO (2002). *Active Ageing – A Policy Framework. A Contribution of the World Health Organization to the second United Nations World Assembly on Aging*. Madrid, Spain, World Health Organization.
- WHO. (2000). "Obesity: Preventing and managing the global epidemic." Report of a WHO Consultation.
- WONGI, L. AND J. CARVALHO (2006). "O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas." *Rev. bras. estud. popul* 23(1): 20.
- WOODROW, G. (2009). "Body composition analysis techniques in the aged adult: indications and limitations." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12(1): 8-14.
- WU, H., S. GHOSH, X. D. PERRARD, L. et al. (2007). "T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity." *Circulation* 115(8): 1029-1038.
- XIA, S., X. ZHANG, S. ZHENG, R. t al. (2016). "An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment." *J Immunol Res* 2016: 8426874.

XU, H., G. T. BARNES, Q. YANG, G. et al. (2003). "Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance." *J Clin Invest* 112(12): 1821-1830.

YAMAUCHI, T., J. KAMON, H. WAKI, Y. et al. (2001). "The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity." *Nat Med* 7(8): 941-946.

ZAMBONI, M., G. MAZZALI, E. ZOICO, T. B. et al. (2005). "Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions." *Int J Obes (Lond)* 29(9): 1011-1029.

ZHANG, Y., R. PROENCA, M. MAFFEI, M. et al. (1994). "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue." *Nature* 372(6505): 425-432.

## 8 ANEXOS

### APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
--

#### 1 – Identificação do Responsável pela execução da pesquisa:

<b>Título:</b> <i>Estudo de fatores imunológicos, genéticos e da microbiota associados ao envelhecimento saudável em populações brasileiras e italianas. Fases I e II</i>
<b>Pesquisador Responsável:</b> Dra. Ana Maria Caetano de Faria
<b>Instituição de Origem da Pesquisa:</b> <i>Universidade Federal de Minas Gerais            Instituto de Ciências Biológicas            Departamento de Bioquímica e Imunologia            Av. Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte, MG            Tel: 31-3409-2630 / 2640            Fax: 31- 3409-2640</i>
<b>Comitê de Ética em Pesquisa</b> Comitê de Ética UFMG Campus UFMG Av. Antônio Carlos, 6627 Belo Horizonte, MG

#### Informações ao participante ou responsável:

1. Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada “*Estudo de fatores imunológicos, genéticos e da microbiota associados ao envelhecimento saudável em populações brasileiras e italianas. Fase I e II*”. O tempo de duração desta pesquisa será de 24 meses tendo início em 15/03/2012 e término em 15/12/2013.
2. Essa pesquisa tem como objetivo entender quais os fatores biológicos estão relacionados ao envelhecimento saudável na população brasileira.
3. O envelhecimento está geralmente associado ao aparecimento de doenças inflamatórias crônicas, ao aumento da suscetibilidade a infecções e à redução na capacidade de realizar várias atividades físicas e mentais. No entanto, algumas pessoas envelhecem sem doenças e preservam muitas dessas capacidades. Chamamos esse processo de “envelhecimento saudável”.
4. Um pesquisador, através de um questionário, fará perguntas a respeito da sua saúde, dos seus hábitos, da sua moradia e da sua família. Você poderá se recusar a responder qualquer pergunta que por ventura lhe causar algum constrangimento.

5. Além do questionário, serão necessários alguns testes para verificar o seu estado de saúde. Esses testes serão feitos a partir da coleta de materiais biológicos: fezes (para o exame de parasitoses intestinais), urina (para verificar os componentes secretados na urina) e de sangue. As fezes e a urina serão coletados por você mesmo(a) e serão fornecidas instruções do profissional da saúde sobre como coletar esse material. Os testes parasitológicos nas fezes serão realizados no laboratório da UNIVALE. O teste na urina será realizado pelo laboratório da UNIMED de Governador Valadares. O sangue será coletado do seu braço e será utilizado para a realização de outros testes como, por exemplo, o hemograma (que mostra a contagem dos glóbulos vermelhos e brancos), o teste de ELISA para medir anticorpos e outras substâncias presentes no sangue como as citocinas que irão mostrar como o seu organismo se defende de infecções, por exemplo. Será necessário coletar cerca de 20 ml do seu sangue.

6. O sangue será coletado por profissional treinado que usará jaleco e luvas. Todo o material utilizado para a coleta é estéril e descartável. A coleta de sangue pode causar leve dor local podendo, em alguns casos, levar a formação de pequenos hematomas locais e discreto sangramento. Poderão ocorrer outros tipos de desconforto a você como tonturas e desmaios, ou desconfortos psíquicos como ansiedade e medo. Isto será levado em conta no momento da coleta e, caso seja necessário, será providenciada uma coleta na posição deitada para evitar qualquer tipo de desconforto, constrangimento ou aborrecimento.

7. Medidas de biossegurança são adotadas em todos os procedimentos realizados neste projeto visando salvaguardar o coletor de qualquer possibilidade de contaminação e também evitar injúria ao paciente no ato da coleta de sangue por punção venosa. Serão observadas medidas de segurança também para acidentes cortantes ou perfurantes e os riscos de contaminação são minimizados com a realização de antissepsia do ponto de punção, assepsia das mãos entre o atendimento dos pacientes e imunização ativa contra tétano, difteria e hepatite B para todos os profissionais de saúde envolvidos neste projeto.

8. Caso os resultados dos exames laboratoriais sejam positivos para parasitoses, você será orientado adequadamente e encaminhado para tratamento gratuito. Os resultados relativos ao seu hemograma (contagem de células no sangue) e de urina também serão entregues a você e fornecidas explicações com relação a esses resultados.

8. Você não é obrigado a fazer os exames ou a doar seu sangue. A recusa não lhe causará nenhum prejuízo.

9. A sua participação ou da pessoa pelo qual você é responsável, como voluntário, não lhe conferirá nenhum privilégio, ou seja, a pessoa não receberá nenhum dinheiro pela participação. Entretanto, lhe serão garantidos todos os cuidados necessários para sua participação de acordo com seus direitos individuais e respeito ao seu bem estar físico e psicológico e você poderá retirar-se desta pesquisa em qualquer momento, sem que isto lhe cause qualquer prejuízo ou constrangimento.

10. Este estudo contribuirá para a identificação de fatores biológicos responsáveis pelo envelhecimento saudável na população brasileira e será importante para a elaboração de futuras políticas de saúde que visem criar condições para que esse envelhecimento saudável esteja ao alcance de todos.

11. Serão garantidos o silêncio e privacidade das informações, sendo reservado a você ou ao seu responsável o direito de não se identificar.

12. Na apresentação dos resultados seu nome não será citado, nem daquele pelo qual você é responsável. Sua identificação será mantida em sigilo durante todo o estudo e apenas a coordenadora do projeto manterá essa informação guardada em arquivo seguro.

13. A sua participação é importante, pois auxiliará na busca dos fatores envolvidos no envelhecimento saudável e na elaboração de medidas que ajudem na sua promoção junto à população brasileira.

Se você concordar em participar do estudo assine seu nome abaixo. Se você for menor de idade (18 anos), o seu responsável deverá assinar o termo de consentimento por você.

Governador Valadares, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Nome do Participante: \_\_\_\_\_

Responsável (se necessário): \_\_\_\_\_

Coordenadora do projeto -

Dra. Ana Maria Caetano de Faria: \_\_\_\_\_

Depto. Bioquímica e Imunologia – ICB – UFMG - Tel: 31-3409-240 / Tel. celular: 31-3491-0793

Pesquisadora responsável da Instituição Universidade Vale do Rio Doce (UNVALE) -

Dra. Lucia Alves de Oliveira Fraga: \_\_\_\_\_

Núcleo de Pesquisa em Imunologia - UNIVALE – Tel: 33- 3279-5983 / Tel. Celular: 33- 8862-9849

## APÊNDICE B

### QUESTIONÁRIO PADRONIZADO MODIFICADO A PARTIR DO PADRÃO GEHA

(Consortium Europeu Genetics of Health Aging)

### ESTUDO DO ENVELHECIMENTO SAUDÁVEL EM POPULAÇÕES BRASILEIRA E ITALIANA

(a ser preenchido pelo entrevistado ou pelo entrevistador)

**Código Individual:**

**Entrevistador:**

**Data da entrevista:**

Por favor, responda o máximo de questões possíveis marcando nos quadrados disponíveis. Se você não tem certeza o que responder a uma determinada pergunta, não se preocupe, apenas deixa-a em branco. O coordenador da pesquisa irá auxiliá-lo com as questões deixadas em aberto. Por favor, preencha o questionário em letras maiúsculas.

#### 1. Informações biográficas básicas

##### 1.1- Sexo

Masculino ---- 1

Feminino ---- 2

##### 1.2 - Data de nascimento

Dia: ----- Mês: ----- Ano: -----

##### 1.3 – Local de nascimento

Município/Estado/Pais -----

Para ser preenchido pelo entrevistador:CEP: -----

##### 1.4 - Sua família

1.4.1 – Seu pai biológico: Ano do nascimento: -----

Vivo: Sim ---- 1 Não ---- 2 Se falecido, ano do falecimento: -----

Causa da morte:

1.Doença cardíaca ---- 1

2.Câncer (incluindo leucemias e linfomas) ---- 2

3.Acidente ---- 3

4.Outra causa ---- 4

1.4.2 - Sua mãe biológica: Ano do nascimento: -----

Viva: Sim ---- 1 Não ---- 2 Se falecida, ano do falecimento: -----

Causa da morte:

1.Doença cardíaca ---- 1

2.Câncer (incluindo leucemias e linfomas) ---- 2

3.Acidente ---- 3



## 4.Outra causa

---- 4

## 1.4.3 - Seus irmãos e irmãs

1.4.3.1 – Quantos irmãos e irmãs voce tem ou teve (excluindo você, meio-irmãos e meio-irmãs)?

Número de irmãos -----

Número de irmãs -----

1.4.3.2- Qual é a sua ordem de nascimento (primeiro filho, segundo, último) ? -----

1.4.3.3 -Quantos meio-irmãos e meio-irmãsvoce tem ou teve (somando todos)? -----

1.4.4 – Seus filhos e filhas (biologicos)

1.4.4.1 – Quantos filhos/filhas você tem? -----

1.4.4.2-Quantos estão vivos(as)? -----

1.4.5 -Qual e o seu estado civil?

Nunca foi casado(a) ---- 1

Casado(a) Indique a idade do seu/sua esposo(a) ---- 2 Idade: -----

Divorciado(a), separado(a) ---- 3

Viúvo/viúva (indique a idade de seu/sua esposo(a) ---- 4 Idade: -----

Se viúvo/viúva, quando sua esposa/esposo faleceu? Ano:-----

## 1.5 – Sua educação

**Para ser preenchido pelo entrevistador:**

	Entrevistado	Esposo/a
Nunca foi a escola	---- 1	---- 1
Não terminou o ensino fundamental inicial (até a 4° serie)	---- 2	---- 2
Terminou o ensino fundamental inicial	---- 3	---- 3
Não terminou o ensino fundamental (até a 9° serie)	---- 4	---- 4
Terminou o ensino fundamental (até a 9° serie)	---- 5	---- 5
Não terminou o ensino médio (2° grau científico ou técnico)	---- 6	---- 6
Terminou o ensino médio (2° grau científico ou técnico)	---- 7	---- 7
Não terminou o ensino superior (3° grau)	---- 8	---- 8
Terminou o ensino superior (3° grau)	---- 9	---- 9
Não terminou o mestrado ( <i>stritu</i> ou <i>lato sensu</i> )	---- 10	---- 10
Terminou o mestrado	---- 11	---- 11
Não terminou o doutorado	---- 12	---- 12
Terminou o doutorado	---- 13	---- 13
Não sabe	---- 14	---- 14

## 1.6 – Sua ocupação

1.6.1- Você tem ou ja teve uma ocupação?

Sim ---- 1

Não ---- 2

Se a resposta for sim, qual foi a ocupação mais duradoura durante a sua vida? -----

1.6.2-Sua/seu esposa/o tem ou ja teve uma ocupação?

Sim ---- 1

Não ---- 2

Se a resposta for sim, qual foi a ocupação mais duradoura durante a sua vida? -----

**Para ser preenchido pelo entrevistador (marque apenas um em cada coluna)**

	Entrevistado	Esposa/a
Legisladores, gerentes	---- 1	---- 1

Profissionais liberais	----	2	----	2
Professores universitários	----	3	----	3
Professores ensino médio e elementar	----	4	----	4
Técnicos especializados	----	5	----	5
Escriturários e contadores	----	6	----	6
Trabalhadores do comércio	----	7	----	7
Agricultores e pescadores	----	8	----	8
Artesãos (marceneiros, serralheiros, etc)	----	9	----	9
Fornecedores de serviços (bombeiros, eletricitistas, garçons, cozinheiros, auxiliares de cozinha, etc)	----	10	----	10
Operários	----	11	----	11
Empregados domésticos (faxineiros, cozinheiros, etc)	----	12	----	12
Militares	----	13	----	13
Não aplicável	----	14	----	14
Nunca teve uma esposa/esposo	----	15	----	15

*(Classificação adaptada do questionário utilizado na Itália que usa a classificação ISCO)*

1.6.3 – Qual é a renda familiar (pode ser um valor aproximado) ? -----

1.6.4 - Recebe algum tipo de bolsa (Bolsa família, por exemplo) ou ajuda governamental ?

Sim ----- 1      Não ----- 2

Se sim, qual o tipo? -----

Qual o valor desse auxílio? -----

Desde quando você o recebe? -----

1.7 – Sua casa

1.7.1 – Habitação

Em qual o tipo de habitação você vive?

Casa (urbana ou rural) ----- 1

Apartamento ----- 2

Residência especializada para idosos ----- 3

Residência especializada com cuidados médicos para idosos ----- 4

Outro tipo ----- 5

Se você vive em uma residência especializada para idosos (com ou sem cuidados médicos):

Por quanto anos você vive em residência especializada para idosos? -----

1.7.2 – Quantas pessoas vivem na mesma habitação com você (excluindo você mesmo)? -----

Se você vive sozinho(a):

Por quanto tempo você vive sozinho(a)? Número de anos -----

1.7.3 - Você vive em companhia das seguintes pessoas? (podem ser marcadas varias opções)

	Sim	Não		
Esposo/a ou parceiro/a	----	1	----	2
Irmão(s)/irmã(s)	----	1	----	2
Filho(s)/fiha(s)	----	1	----	2
Outro(s) parente(s)	----	1	----	2
Amigo(a)/amigos(as)	----	1	----	2
Outro	----	1	----	2

1.8 – Sua rede social

Indique até 5 pessoas que são as mais importantes no sentido de fornecerem assistência quando você necessita. Por favor, mencione-as pelo tipo de relacionamento (parente, amigo, etc).

<i>Tipo de relação</i>	<i>Frequência de contato</i>	<i>Nível de ajuda</i>	<i>Distância</i>
Parente, amigo, etc.	1. Todos os dias 2. 2-3 dias na semana 3. Algumas vezes na semana 4. Uma vez no mes 5. Apenas se requisitado	1. Sempre disponível 2. Moderamente 3. Raramente	1. Mesma casa 2. No raio de 1km 3. Na cidade 4. Outra cidade
Pessoa 1 . -----	----	----	----
Pessoa 2 . -----	----	----	----
Pessoa 3 . -----	----	----	----
Pessoa 4 . -----	----	----	----
Pessoa 5 . -----	----	----	----

## 2. Informações básicas de saúde (Baseado no SF-36)

As questões a seguir se referem ao seu estado de saúde e como você se sente em relação a vida que leva em geral. Se você fica em dúvida sobre alguma das perguntas, tente pensar sobre como se sente com relação a sua saúde e a sua vida e tente responder da melhor maneira passível. No entanto, não gaste muito tempo pensando no assunto porque a melhor resposta é exatamente a mais imediata.

2.1- Em geral, você diria que a sua saúde é:

Excelente	----
Muito boa	----
Boa	----
Razoável	----
Ruim	----

2.1.2- Comparado a três meses atrás, você diria que sua saúde em geral, está:

Muito melhor que há 3 meses atrás	----
Um pouco melhor que há 3 meses atrás	----
Mais ou menos a mesma	----
Um pouco pior que há 3 meses atrás	----
Muito pior que há 3 meses atrás	----

2.1.3- As questões a seguir se relacionam a atividades que você realiza em um dia normal da sua vida. A sua saúde limita de alguma maneira alguma das seguintes atividades? Se for o caso, quanto?

(Indique apenas uma das opções em cada linha)	Sim, muito pouco	Sim, um pouco	Nenhum
a. Atividades vigorosas como correr, levantar objetos pesados, fazer esportes	----	----	----
b. Atividades moderadas como mover uma mesa, empurrar um móvel, varrer a casa	----	----	----
c. Carregar ou levantar as compras	----	----	----
d. Subir varios degraus de escada	----	----	----
e. Subir um degrau de escada	----	----	----
f. Curvar, agachar, alcançar algo no alto	----	----	----
g. Andar mais de 1 km	----	----	----
h. Andar meio km	----	----	----
i. Andar 250 m	----	----	----



f. se sentiu deprimido	----	----	----	----	----	----
g. se sentiu muito exausto	----	----	----	----	----	----
h. se sentiu uma pessoa feliz	----	----	----	----	----	----
i. se sentiu cansado	----	----	----	----	----	----

2.1.10 – As seguintes afirmações são VERDADEIRAS ou FALSAS para você?

Indique apenas uma opção	Totalmente verdadeira	Quase sempre verdadeira	Nem sempre verdadeira	Quase sempre falsa	Sempre falsa
a. Se sente mais doente do que as outras pessoas	----	----	----	----	----
b. Se sente tao saudável quanto as outras pessoas	----	----	----	----	----
c. Sinto que minha saúde vai piorar	----	----	----	----	----
d. Minha saúde é excelente	----	----	----	----	----

## 2.2-Problemas de saúde e doenças

2.2.1- Quais dos seguintes problemas de saúde/doenças você tem?

	Sim	Não	Idade de início
a. Alguma dificuldade visual	---- 1	---- 2	-----
b. Alguma dificuldade de audição	---- 1	---- 2	-----
c. Doenças neurológicas (Parkinson, etc)	---- 1	---- 2	-----
d. Doenças cardíacas	---- 1	---- 2	-----
1. Angina	---- 1	---- 2	-----
2. Batimentos cardíacos irregulares	---- 1	---- 2	-----
3. Insuficiência cardíaca	---- 1	---- 2	-----
e. Pressão alta (hipertensão tratada com medicamentos)	---- 1	---- 2	-----
f. Varizes ou úlceras nas pernas	---- 1	---- 2	-----
g. Dores nas pernas durante a caminhada	---- 1	---- 2	-----
h. Doenças respiratórias crônicas (DPOC/asma)	---- 1	---- 2	-----
i. Insuficiência renal	---- 1	---- 2	-----
j. Colesterol alto	---- 1	---- 2	-----
k. Diabetes	---- 1	---- 2	-----
l. Hipertireoidismo	---- 1	---- 2	-----
m. Hipotireoidismo	---- 1	---- 2	-----
n. Doença autoimune (Lupus, esclerose múltipla, etc)	---- 1	---- 2	-----
o. Cirrose hepática	---- 1	---- 2	-----
p. Osteoporose	---- 1	---- 2	-----
q. Artrite (incluindo artrite óssea ou reumatismo)	---- 1	---- 2	-----
1. dor nas costas	---- 1	---- 2	-----
2. dor em diferentes locais – no momento	---- 1	---- 2	-----
Por mais de 3 meses	---- 1	---- 2	-----
r. Problemas sérios de memória (p.ex. demência)	---- 1	---- 2	-----
s. Outros problemas mentais	---- 1	---- 2	-----
t. Já se submeteu a qualquer um dos seguintes procedimentos cirúrgicos: ponte safena, angioplastica coronariana, cirurgia de artérias, colocação de marca passo.	---- 1	---- 2	-----



-----	-----	-----
-----	-----	-----
-----	-----	-----
-----	-----	-----

2.3.2 – Durante a última semana, você tomou algum antibiótico, corticóide ou antiinflamatório?

Sim ---- 1

Não ---- 2

Se sim, especifique qual:-----

2.3.3 – Para as mulheres apenas: Durante o último ano, você usou algum medicamento anti-concepcional ou de reposição hormonal?

Sim ---- 1

Não ---- 2

Se sim, especifique qual:-----

2.3.4 – Você tem vista cansada (i.e., começou a precisar de óculos para ver de perto depois dos 40 anos?)

Sim ---- 1

Não ---- 2

Se sim, especifique qual o grau dos seus óculos:-----

### 3. Hábitos Comuns

#### 3.1 – Fumo

a. Você fuma atualmente ?

Sim ---- 1

Não ---- 2

b. Você já fumou?

Sim ---- 1

Não ---- 2

Se sim, quando você parou de fumar?

Ano: -----

c. Por quantos anos você fumou?

Número de anos: -----

d. Quantos cigarros/dia você fumou ou fuma ainda? -----

#### 3.2 – Alimentação

3.2.1 – Quais das seguintes bebidas você consome e quantos copos por dia ou por semana?

	Por dia	Por semana	Por mês	Nunca
a – água	-----	-----	-----	-----
b – suco	-----	-----	-----	-----
c – refrigerante	-----	-----	-----	-----
d – cerveja	-----	-----	-----	-----
e – cachaça ou destilado	-----	-----	-----	-----
f – vinho	-----	-----	-----	-----
g – outra bebida alcoólica	-----	-----	-----	-----

3.3 – Quais os alimentos consumidos nos últimos 3 dias?

A – No café da manhã

B – Lanche da manhã

C – Almoço

D – Lanche da tarde

E – Jantar

F – Antes de dormir

3.4 - Quais os alimentos consumidos na última semana?

A – No café da manhã

B – Lanche da manhã

C – Almoço

D – Lanche da tarde

E – Jantar

F – Antes de dormir

(Essa parte do questionário será melhor elaborada com a ajuda de um nutricionista que possa fornecer uma lista de alimentos que permita calcular o aporte de carboidratos, proteínas, micronutrientes, etc).

#### PERGUNTAS ADICIONAIS DO QUESTIONÁRIO PARA INDIVÍDUOS ACIMA DE 60 ANOS

#### 4. Atividades

##### 4.1- Atividades do dia a dia

Para as questões abaixo, indique o que você faz de fato e não o que você é capaz de fazer.

##### 4.1.1 – Comer

a. Você geralmente se alimenta sem ajuda de alguém?

Sim ----- 1 (Vá para a questão 4.1.2)

Não ----- 2

b. Há quanto tempo você precisa de ajuda de alguém para ajudá-lo a se alimentar?

Menos de um ano ----- 1

1-4 anos ----- 2

5-9 anos ----- 3

10 anos ou mais ----- 4

##### 4.1.2 – Levantar-se da cama

a. Você normalmente levanta-se da cama sem ajuda?

Sim ----- 1 (Vá para a questão 4.1.3)

Não ----- 2

b. Há quanto tempo você precisa de ajuda para levantar-se?

Menos de um ano ----- 1

1-4 anos ----- 2

5-9 anos ----- 3

10 anos ou mais ----- 4

##### 4.1.3 – Vestir-se

a. Você precisa de ajuda de alguém para se vestir?

Sim ----- 1 (Vá para a questão 4.1.4)

Não ----- 2

b. Há quanto tempo você precisa de ajuda para vestir-se?

Menos de um ano ----- 1

1-4 anos ----- 2

5-9 anos ----- 3

10 anos ou mais ----- 4

##### 4.1.4 – Ir ao banheiro

a. Você normalmente vai ao banheiro sem ajuda?

Sim ----- 1 (Vá para a questão 4.1.5)

Não ----- 2

b. Há quanto tempo você precisa de ajuda para ir ao banheiro?

Menos de um ano ----- 1

1-4 anos ----- 2

5-9 anos ----- 3

10 anos ou mais ----- 4



## 4.1.5 – Tomar banho

c. Você normalmente toma banho sem ajuda?

Sim ----- 1 (Vá para a questão 4.1.6)

Não ----- 2

d. Há quanto tempo você precisa de ajuda para tomar banho?

Menos de um ano ----- 1

1-4 anos ----- 2

5-9 anos ----- 3

10 anos ou mais ----- 4

## 4.1.6 – Você sofre de incontinência urinária?

a. Você já teve incontinência urinária?

Sim ----- 1

Não ----- 2

b. Você usa catéter uretral ou fralda?

Sim ----- 1

Não ----- 2

c. Por quanto tempo você faz uso de catéter ou fralda?

Menos de um ano ----- 1

1-4 anos ----- 2

5-9 anos ----- 3

10 anos ou mais ----- 4