

Daniele Sirineu Pereira

Efeito do polimorfismo -174 G/C da região promotora do gene IL-6, índices plasmáticos de IL-6 e força muscular de mulheres idosas

Belo Horizonte

Universidade Federal de Minas Gerais

2008

Daniele Sirineu Pereira

Efeito do polimorfismo -174 G/C da região promotora do gene IL-6, índices plasmáticos de IL-6 e força muscular de mulheres idosas

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Área de Concentração: Desempenho Funcional Humano

Linha de Pesquisa: Estudos da Dor e Inflamação em Reabilitação

Orientadora: Prof. Dra. Leani Souza Máximo Pereira

Co-Orientador: Prof. Dr. Otávio de Toledo Nóbrega

Belo Horizonte

Universidade Federal de Minas Gerais

2008

“E, ao final de nossas explorações,
Chegaremos ao lugar de onde partimos e o conheceremos então
pela primeira vez....

“Para isso caminhamos a vida inteira: para chegar ao lugar de onde partimos. E,
quando chegamos é surpresa. É como se nunca o tivéssemos visto. Agora, ao final
de nossas andanças, nossos olhos são outros, olhos de velhice, de saudade.”

Rubem Alves

Aos meus pais, pelo incondicional apoio na busca
por meus sonhos e ideais.

À professora Leani, que sem colocar limites à
minha sede de aprendizado, com sua sabedoria e
confiança tornou possível a realização dessa
conquista.

AGRADECIMENTOS

*"E aprendi que se depende sempre,
de tanta, muita, diferente gente.
Toda pessoa sempre é as marcas
das lições diárias de outras tantas pessoas.
É tão bonito quando a gente entende
que a gente é tanta gente
onde quer que a gente vá.
É tão bonito quando a gente sente
que nunca está sozinho,
por mais que pense estar."*

Gonzaguinha

À Professora Leani Souza Máximo Pereira, que muito mais que minha orientadora é meu exemplo. Obrigada pela confiança, apoio e tranquilidade com que me orientou, pelo aprendizado e exemplo como fisioterapeuta, gerontóloga, pesquisadora e educadora. Obrigada por acreditar em mim, proporcionar conhecimentos valiosos e oportunidades ímpares de crescimento profissional e pessoal.

Aos meus pais, pelo amor, dedicação, confiança e apoio para seguir o caminho idealizado. Obrigada por terem compreendido cada dificuldade e ausência e por possibilitarem a transformação de meus ideais em realidade. Vocês foram (e continuam sendo) os meus primeiros grandes exemplos.

Ao Gustavo, companheiro, cúmplice, amor e amigo. Obrigada por compartilhar a busca e realização de sonhos, ideais e objetivos. Obrigada por sua presença e paciência fundamentais. E, sobretudo, por me ensinar a viver com mais alegria e leveza.

À Fabrícia Narciso, Daniela Oliveira e Mary Luci Avelar por compartilharem comigo o resultado de seus trabalhos, permitindo a realização deste estudo. Obrigada pela amizade e confiança.

Ao professor Otávio Toledo Nóbrega pela imensa disponibilidade e presteza na co-orientação, por possibilitar o desenvolvimento deste trabalho e por ter aberto as portas para singular aprendizado e crescimento.

Ao Elias Rosa de Souza pela preciosa contribuição ao realizar a genotipagem e pela disponibilidade e gentileza em meu primeiro contato com tais técnicas.

À todas as idosas que consentiram em participar desta pesquisa, pela colaboração que tornou possível a realização deste estudo.

Aos coordenadores de asilos por permitirem o desenvolvimento desse trabalho dentro da instituição sob sua responsabilidade.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação pelo aprendizado humano e científico proporcionados.

Aos professores Luci Fuscaldi Teixeira-Salmela, Gisele de Cássia Gomes, Raquel Britto, Rosângela Corrêa Dias, João Marcos Domingues Dias e Maria das Graças Ribeiro pela imensa contribuição para minha formação profissional e acadêmica.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, pelos momentos de convivência e discussões enriquecedoras, sempre valiosas para a minha formação.

Aos funcionários dos Departamentos de Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG, que sempre me atenderam com muita presteza e simpatia.

À Taís Marra, cujo exemplo e incentivo foram fundamentais para a perseverança em meus ideais.

À Fátima Delgado, pessoa ímpar colocada em meu caminho, com quem venho aprendendo a reconhecer meus potenciais e manifestar minhas capacidades.

Ao Cristóvão Rezende, amigo inestimável, pelo carinho, apoio e estímulo preciosos em momentos decisivos de minha caminhada.

Aos familiares e amigos que se alegraram e participaram de mais uma fase da minha vida, muito obrigada.

Enfim, agradeço a Deus, pela oportunidade de encontrar pessoas tão especiais e pela dádiva de sonhar e realizar!

Resumo

O presente estudo investigou o efeito do polimorfismo de nucleotídeo único -174G/C da região promotora do gene da IL-6 sobre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular e, ainda, a associação entre dosagens de IL-6 e a força muscular em mulheres idosas. A amostra foi composta por 199 idosas entre institucionalizadas e da comunidade ($73,0 \pm 7,8$ anos) na cidade de Belo Horizonte, Brasil. O polimorfismo -174G/C foi determinado por seqüenciamento direto de produto da reação em cadeia da polimerase. As concentrações plasmáticas de IL-6 foram mensuradas pelo método ELISA. A força dos músculos da articulação do joelho foi avaliada pelo dinamômetro isocinético *Biodex System 3 Pro*[®]. Análise de covariância (ANCOVA) foi usada para investigar o efeito do polimorfismo sobre os índices de IL-6 e força muscular, e o índice de correlação de *Pearson* para avaliar a relação entre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular. O polimorfismo -174G/C afetou os índices plasmáticos de IL-6 em mulheres idosas ($p < 0,01$), uma vez que homozigotas para o alelo G apresentaram índices de IL-6 superiores (GG 3,85 pg/ml, GC+CC 2,13 pg/ml). Não houve influência do polimorfismo sobre a força muscular das idosas ($p > 0,05$). Nenhuma associação foi encontrada entre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular de extensores ($r = 0,087$; $p = 0,306$) e flexores de joelho ($r = -0,011$; $p = 0,894$). Os resultados deste estudo dão suporte às evidências de que o polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 contribui para a variabilidade individual dos índices plasmáticos da IL-6 em mulheres idosas. O polimorfismo não influenciou a força muscular das idosas avaliadas.

Palavras-chave: interleucina-6, força muscular, idosas, genética

Abstract

The present study investigates the effect of -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 (IL-6) gene on the plasmatic levels of IL-6 and muscular strength, as well as the association between doses of IL-6 and the muscular strength of elderly women. The sample consisted of 199 institutionalized and community-living elderly patients (73.0 ± 7.8 years) in the city of Belo Horizonte, Brazil. The -174 G/C polymorphism in the promoter of the human IL-6 gene was determined by direct sequencing of a polymerase chain reaction product. The plasmatic concentrations of IL-6 were measured using the ELISA method. The muscular strength of the articulation of the knee was assessed using the *Biodex System 3 Pro*[®] isokinetic dynamometer. The covariance analysis (ANCOVA) was applied to investigate the effect of the polymorphism on the IL-6 levels and muscular strength, while the Pearson correlation index was used to assess the relation between the plasmatic levels of IL-6 and muscular strength. The -174 G/C promoter polymorphism affected the plasmatic levels of IL-6 in elderly women ($p < 0.01$) due to the fact that the homozygotes for the G allele presented high levels of IL-6 (GG 3.85 pg/ml; GC+CC 2.13 pg/ml). This polymorphism did not directly influence the muscular strength of the elderly patients ($p > 0.05$). No association was found between the plasmatic levels of IL-6 and the muscular strength of the knee extensors ($r = 0.087$; $p = 0.306$) and knee flexors ($r = -0.011$; $p = 0.894$). The results of this study support previous reports which defend that the -174 G/C promoter polymorphism contributed to the individual variability of the IL-6 plasmatic levels in elderly women. This polymorphism did not influence the muscular strength of the elderly patients.

Key-words: Interleukin-6, muscular strength, elderly, genetics

SUMÁRIO

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1. O Envelhecimento Populacional Brasileiro.....	10
1.1.2. Institucionalização.....	11
1.1.3. Feminização da Velhice.....	13
1.2. Imunossenescência.....	15
1.2.1. Mediadores Inflamatórios e Envelhecimento.....	17
1.3. Interleucina-6.....	19
1.3.1. Polimorfismo de Nucleotídeo Único do Gene da Interleucina-6.....	22
1.4. Sarcopenia.....	26
1.4.1. Fatores Relacionados à Sarcopenia.....	29
1.4.2. Conseqüências da Sarcopenia.....	32
1.5. Justificativa e Relevância Clínica.....	35
1.5. Objetivos.....	36
1.5.1. Objetivo Geral.....	36
1.5.2. Objetivos Específicos	36

Capítulo 2

2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
2.1. Desenho do Estudo.....	37
2.2. Aspectos Éticos	37
2.3. Amostra.....	37
2.4. Instrumentação.....	39
2.4.1. Dados Sócio-demográficos e Clínicos.....	39

2.4.2. Força Muscular.....	39
2.4.3. Identificação do Genótipo.....	41
2.4.4. Dosagens de IL-6.....	42
2.5. Procedimentos.....	42
2.5.1. Caracterização Sócio-demográfica e Clínica.....	42
2.5.2. Medidas de Dinamometria Isocinética.....	43
2.5.3. Dosagem de IL-6 e Identificação do Genótipo.....	45
2.6. Análise Estatística.....	46
Capítulo 3	
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
Capítulo 4	
4. ARTIGO CIENTÍFICO.....	59
Capítulo 5	
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
ANEXOS	
Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....	83
Anexo 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	85
Anexo 3- Mini-Exame do Estado Mental.....	89
Anexo 4- Questionário Sócio-Demográfico e Clínico das participantes.....	90

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é hoje um fenômeno mundial e implica na demanda de uma oferta adequada de cuidados e serviços nas áreas de saúde e assistência social¹. O aumento do número de idosos e a maior expectativa de vida, têm como consequência maior prevalência e incidência de doenças crônico-degenerativas que levam a condições de incapacidade e dependência².

No processo de envelhecimento ocorre o declínio das capacidades físicas, psicológicas e comportamentais, sendo que tais alterações são também determinadas por condições sócio-culturais e econômicas de cada indivíduo³. Tal processo encontra-se associado a uma atividade inflamatória crônica subclínica em que ocorre o aumento idiopático dos índices séricos de mediadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína C reativa, entre outros^{4,5}. Esse estado subclínico de inflamação tem sido ligado ao processo patológico de várias doenças relacionadas à idade, ao aumento de incapacidades e mortalidade em idosos^{4,5,6}.

Dentre as citocinas inflamatórias, por ter sido um dos principais mediadores relacionado ao envelhecimento a IL-6⁷ vem sendo foco de crescente interesse científico. Essa citocina apresenta uma significativa contribuição genética para sua expressão⁸, e evidências apontam o efeito do polimorfismo -174G/C na região promotora do gene sobre a produção de IL-6 tanto *in vivo*^{9,10,11} quanto *in vitro*^{12,13,14}. Contudo, os estudos sobre a ação da IL-6 e o impacto do polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 nos índices desse mediador e na função física de idosos na população brasileira são escassos.

1.1. O Envelhecimento Populacional Brasileiro

O Brasil vem envelhecendo de forma acelerada e intensa a partir da década de 60, quando o declínio das taxas de fecundidade gerou alterações em sua estrutura etária^{1,15,16}. A representação de pessoas com 60 anos ou mais no total da população nacional passou de 3 milhões, em 1960, para 17 milhões em 2006 – um aumento de 600% em menos de cinquenta anos³. Isso significa um incremento na proporção de idosos em um ritmo significativamente maior quando comparado àquele observado em países industrializados¹⁵. Projeções indicam que, em 2020, o Brasil será o sexto país do mundo em números de idosos, com um contingente superior a 30 milhões de pessoas. E, em 2050, essa faixa etária corresponderá à aproximadamente 20% da população total^{1,15,16}.

Paralelo à transição demográfica em nosso país, vem ocorrendo uma transição epidemiológica, relacionada à mudança no perfil de morbi-mortalidade, com as doenças infecto-contagiosas sendo substituídas pelas crônico-degenerativas¹⁷. Esta realidade aponta para uma complexidade crescente nas alternativas de atenção às necessidades desse novo grupo etário, por seu impacto na saúde e nos níveis de independência e autonomia do indivíduo idoso.

O envelhecimento constitui um processo biológico altamente variável, sendo determinado por diversos fatores, incluindo a predisposição genética, o efeito de condições ambientais e também pela presença de doenças³, podendo gerar incapacidades e causar dependência². Por outro lado, a passagem do tempo traz consigo uma gama de experiências que compõem o meio psicossocial do idoso, de forma que há uma singularidade na maneira de envelhecer de cada indivíduo.

À medida que o número de idosos e a expectativa de vida aumentam, a prevalência e a incidência de doenças crônico-degenerativas crescem e suas complicações tornam-se mais freqüentes, elevando as taxas de idosos vulneráveis e dependentes^{2,18}. Estima-se que cerca de 20 a 30% dos indivíduos acima de 70 anos relatam alguma incapacidade para realizar tarefas que requeiram mobilidade e deambulação, como atividades básicas e instrumentais de vida diária^{18,19}.

Nesse contexto, as peculiaridades do envelhecimento demandam uma oferta crescente de serviços especializados em geriatria e gerontologia, nas áreas de saúde e assistência social. Tais necessidades constituem um desafio para o Estado e para a sociedade brasileira, uma vez que o envelhecimento populacional pode passar a representar mais um problema do que uma conquista da sociedade, na medida em que os anos de vida ganhos não sejam vividos com independência e saúde²⁰. Além disso, as alterações associadas ao processo de envelhecimento geram a necessidade de estudos que possam identificar fatores relacionados ao processo de envelhecimento que sejam passíveis de controle, reduzindo seu impacto na capacidade funcional.

1.1.2. Institucionalização

O processo de transição demográfica e epidemiológica vem sendo associado, em diversos países, ao aumento da demanda por instituições de longa permanência para idosos (ILPI). Todavia, a relação entre estrutura etária da população e a demanda por ILPI é determinada por seu perfil social e de saúde. Em nosso país, a institucionalização tem aumentado como uma alternativa à falta de assistência

provida pelo tripé família-Estado-sociedade, frente a diferentes níveis de dependência do indivíduo idoso¹⁷.

Em geral, as doenças dos idosos são crônicas e múltiplas, perduram por vários anos e exigem acompanhamento constante, cuidados permanentes, medicação contínua e exames periódicos²¹, muitas vezes, acarretando incapacidade funcional. Dados obtidos na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio, em uma amostra 1602 indivíduos, com 60 anos ou mais, demonstraram que 17% dos idosos relataram a presença de pelo menos cinco condições de saúde simultâneas (como hipertensão, diabetes, asma, “reumatismo”, “derrame” e “insônia”) e um terço foi considerado como possível “caso” no *screening* de saúde mental. Além disso, foi observada uma prevalência de 15% de dificuldade ou incapacidade para a realização de atividades de vida diária na população de idosos brasileiros²². Esses resultados mostraram que os idosos residentes na comunidade apresentam alta prevalência de fatores de risco para institucionalização.

Os idosos institucionalizados, geralmente, apresentam um perfil diferenciado: freqüentemente com maior número de doenças associadas, maior prevalência de perda de mobilidade e dependência para realização de tarefas diárias. Além disso, vivem sem o contato familiar e social multigeracional, sendo submetidos a uma rotina e intervenções peculiares à instituição onde vivem²³, comprometendo sua autonomia.

Dados referentes à institucionalização de idosos em nosso país são escassos e apontam para pequenas taxas de institucionalização: 0,6% dos idosos de grandes centros urbanos encontram-se em ILPI¹⁷. Todavia, esses números retratam mais a reduzida oferta de vagas e a dificuldade de acesso às instituições, em sua maioria filantrópicas, do que ao menor índice de dependência dos idosos.

Chaimowicz, Greco¹⁷ ao investigarem a dinâmica de institucionalização de idosos em Belo Horizonte, verificaram que uma parcela significativa da população asilar foi constituída por idosos independentes ou com baixos níveis de dependência. Esse quadro, contudo, deve-se, possivelmente, às condições exigidas para admissão por algumas ILPIs. Como o ônus financeiro para a manutenção de idosos dependentes é alto, a maioria das instituições filantrópicas não aceita idosos demenciados ou acamados e várias se recusam a admitir indivíduos com doenças orgânicas¹⁷.

Frente ao aumento da expectativa de vida populacional associado a uma estrutura social e econômica que não oferece a seus idosos outras modalidades de auxílio, as instituições destinadas a prestar assistência aos idosos tornam-se cada vez mais necessárias. Assim, considerando o perfil característico desses idosos, faz-se necessário sua inclusão em estudos científicos, com o intuito de investigar as peculiaridades de seu envelhecimento.

1.1.3. Feminização da Velhice

Em concordância com a realidade de outros países, no Brasil percebe-se um nítido predomínio do sexo feminino entre os idosos (55%). De acordo com dados do IBGE, o contingente feminino aumenta de maneira mais expressiva que o masculino. Essa diferença se acentua com o aumento da idade, com a razão sendo de 118 mulheres para cada 100 homens na faixa etária de 65-69 anos e de 141 para cada 100 no grupo de idosos de 80 anos e mais. A expectativa de vida ao atingir 60 anos também acompanha a distribuição por sexo, com mais 19,3 anos de vida, em média, para as mulheres contra 16,8 anos para os homens¹⁶.

A menor taxa de mortalidade na população feminina pode explicar essa diferença na distribuição por sexo na população idosa, uma vez que as mulheres vivem, em média oito anos a mais que os homens. Os homens jovens e adultos estão mais sujeitos a lesões incapacitantes ou morte, devido à violência, aos riscos ocupacionais e ao suicídio. Também assumem comportamentos de maior risco, como fumar, consumir bebidas alcoólicas e drogas e se expor desnecessariamente ao risco de lesões²⁴.

Embora vivam mais que os homens, as mulheres jovens e adultas apresentam *status* social inferior e trabalham com menor remuneração, fato que pode contribuir para um aumento da pobreza e problemas de saúde quando ficam mais velhas. Essas mulheres são em grande parte viúvas, vivem sós, não têm experiência de trabalho no mercado formal e apresentam menor escolaridade. Dessa forma, antes da morte, as mulheres passam por um período maior de debilitação física, o que as faz mais dependentes de cuidados²⁴.

Entre os residentes de instituições de longa permanência, também há predominância de mulheres. Tal tendência explica-se, não só pela maior longevidade, mas por tornarem-se viúvas mais cedo, apresentarem mais dificuldade para casar ou para o recasamento após separação ou viuvez, além de menores níveis de instrução e renda²⁵.

Dessa forma, o envelhecimento é um fenômeno diferente para homens e mulheres. Por isso, optamos por trabalhar com uma amostra feminina com o intuito de evitar a influência do sexo sobre o estado de saúde dos indivíduos estudados.

1.2. Imunossenescência

O envelhecimento fisiológico, também denominado senescência, pode ser definido como um processo dinâmico e progressivo, no qual ocorrem mudanças morfológicas, bioquímicas, fisiológicas e psicológicas²⁶. Essas alterações levam a uma perda gradual da capacidade do indivíduo adaptar-se ao meio ambiente, resultando em maior vulnerabilidade e maior incidência de alterações da saúde e doenças.

Com o avançar da idade ocorre uma disfunção do sistema imunológico, com um progressivo declínio de suas funções, com alguns parâmetros apresentando-se inalterados, diminuídos ou mesmo aumentados²⁶. Tais modificações contribuem para a maior incidência de doenças infecciosas, ou mesmo, crônico-degenerativas²⁷. O envelhecimento do sistema imunológico e suas disfunções são denominados imunossenescência^{4,26,28}. Além disso, fatores como hábitos de vida, níveis de estresse elevados, medicações, a presença de doenças crônicas e condições sócio-econômicas adversas, também contribuem para o comprometimento das respostas imunológicas na idade avançada²⁶.

As alterações relacionadas à imunossenescência envolvem uma involução tímica, linfopenia, proliferação diminuída das células T, acúmulo de células T de memória, resposta humoral reduzida a novos antígenos e alterações na produção de citocinas²⁹.

Uma das características da ação da idade sobre o sistema imunológico é a involução dos órgãos linfóides, central e periféricos, com o declínio das concentrações de células T virgens no sangue^{27,29,30}, precedendo as demais disfunções imunológicas. Além disso, há a perda da capacidade proliferativa dos

linfócitos, denominada também de senescência replicativa²⁹. A proliferação de linfócitos é ainda influenciada pela redução na produção de interleucina-2 (IL-2), fator de crescimento para os linfócitos T, e na expressão de receptores para esta citocina, que se encontram diminuídas no idoso quando comparados a indivíduos jovens^{31,32}. Outra característica da senescência do sistema imunológico é o aumento na proporção das células de memória (células que tiveram contato com um antígeno), em relação às células virgens. Isso implica em uma diminuição do potencial de reatividade do idoso a novos antígenos, o que implica em um organismo mais vulnerável²⁹.

Análises em relação à população de linfócitos B não demonstram alterações significativas de suas funções ou de suas dosagens no sangue periférico de indivíduos idosos²⁷, enquanto investigações sobre as células *natural killer* (NK) são conflitantes, tanto em relação ao aumento ou redução em seu número absoluto ou relativo no sangue periférico e quanto à sua atividade lítica²⁷.

Na imunossenescência também ocorrem modificações na produção de citocinas^{4,26,28}. As citocinas são polipeptídeos de baixo peso molecular, produzidos por macrófagos, linfócitos, células endoteliais, musculares, fibroblastos e adipócitos, quando estimulados por agentes fisiológicos e patológicos. Essas moléculas são responsáveis por regular e mediar as respostas imunológicas, inibindo ou estimulando a ativação, proliferação e/ou diferenciação de diversos tipos celulares, e regulando a secreção de anticorpos e outros mediadores. Dessa forma, controlam a intensidade e duração do processo inflamatório. As citocinas podem atuar por mecanismos autócrinos, parácrinos e endócrinos, apresentando interações sinérgicas ou antagônicas com outras citocinas³³. Elas interagem com as células por meio de receptores específicos de alta afinidade nas membranas das células-

alvo. À partir da formação do complexo ligante-receptor, por exemplo, IL-6/IL-6R, desencadeia vias de transdução de sinais, ativando processos intracelulares de crescimento e diferenciação celular, permitindo assim, a expressão do gene nessas células³⁴.

1.2.1. Mediadores Inflamatórios e Envelhecimento

Com o envelhecimento, há o aumento de duas a quatro vezes nos índices plasmáticos de citocinas como fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), receptor solúvel de TNF (sTNF-R), proteínas da fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), dentre outras citocinas inflamatórias. Dessa forma, o aumento da idade está relacionado à uma ativação crônica do processo inflamatório em que o organismo encontra-se em um grau sublimiar de inflamação, denominado "*inflammaging*"^{4,6,26}. Este estado inflamatório sublimiar é um fenômeno, característico e universal, que acompanha o envelhecimento fisiológico.

O desequilíbrio na produção e liberação de citocinas e a manutenção de um estado pró-inflamatório contribuem para a uma maior predisposição à doenças infecciosas e para o aparecimento ou agravamento de condições crônicas, como hipertensão e doenças reumáticas^{4,5}. Nesse aspecto, o aumento de mediadores inflamatórios seria, então, um caminho comum entre o processo de envelhecimento e a ocorrência de doenças relacionadas à idade.

Vários fatores parecem contribuir para este estado sublimiar de inflamação, incluindo o aumento do tecido adiposo, a diminuição da produção de esteróides sexuais, infecções subclínicas, estilo de vida, a presença de comorbidades, além da influência de fatores genéticos^{4,26}. Evidências indicam que condições como estresse

psicológico, depressão e fatores sócio-econômicos também estão associados com as alterações dos índices de mediadores inflamatórios, demonstrando a interação entre o sistema imunológico e neuroendócrino^{35,36,37}.

As conseqüências clínicas da imunossenescência incluem uma maior suscetibilidade às infecções, neoplasias e doenças cardiovasculares, dentre outras^{28,37,38}. O envolvimento de citocinas pró-inflamatórias também é evidente em doenças relacionadas à idade, como Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, diabetes tipo 2, osteoporose e aterosclerose^{7,39}. Altos índices de citocinas no plasma, como proteína C reativa, a IL-6 e o TNF- α , têm sido ainda apontados como fortes preditores de morbidade e mortalidade em indivíduos idosos^{4,6,40,41,42} e relacionados à síndrome da fragilidade^{43,44}.

Análises de sobrevivência de coortes de idosos têm demonstrado que os efeitos desses mediadores são independentes da morbidade pré-existente ou da presença de fatores de risco tradicionais para mortalidade (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, índices séricos de colesterol, comorbidades e massa corpórea)^{4,6,42}.

Roubenoff *et al.*⁴¹ investigaram a associação entre a mortalidade de idosos, acompanhados por um período de 2 e 4 anos, e os índices dos mediadores IL-6, TNF- α , IL-1 β , IGF-1 e alterações na massa magra. Após ajuste para fatores de confusão (idade, sexo, comorbidades, tabagismo e índice de massa corporal) os autores verificaram que a mortalidade foi relacionada com uma maior produção de TNF- α , altos índices de IL-6, e menores índices de IGF-1. Em estudo de Gallucci *et al.*⁴² índices elevados de IL-6 foram associados com incapacidade e mortalidade, em uma amostra de 670 idosos com idade entre 70 e 100 anos. Já Leng *et al.*⁴⁴, ao avaliarem 1106 idosos, com faixa etária entre 65 e 101 anos, identificaram uma

associação independente entre fragilidade e altos índices plasmáticos de IL-6 e número total de células brancas no sangue. Tais resultados sugerem que essas citocinas, possuem uma atividade biológica específica, desencadeando ou exacerbando processos patológicos ou atuando como marcadores altamente sensíveis de desordens subclínicas no organismo idoso⁴.

Os índices de mediadores inflamatórios circulantes e sua importância clínica têm sido investigados em amostras populacionais, tanto em estudos transversais como longitudinais. Dentre as citocinas, por ter sido um dos principais marcadores de alterações e condições relacionadas ao envelhecimento⁴⁵ e pelo seu importante papel na homeostasia do sistema imunológico, a IL-6 vem sendo foco de crescente interesse científico.

1.3. Interleucina-6

A IL-6 é uma glicoproteína com peso molecular de 20 a 30 kDa, dependendo de sua origem celular, com diversas atividades biológicas em diferentes células e tecidos⁵. Sob condições fisiológicas, a principal fonte de IL-6 são as células do sistema imunológico (linfócitos e macrófagos), células endoteliais⁵ e fibroblastos^{7,33}. Entretanto, verificou-se que em condições de repouso cerca de 10 a 35% dos níveis basais de IL-6 é produzido pelo tecido adiposo⁴⁶. Outras células que também expressam IL-6 incluem os osteoblastos, os neutrófilos, os eosinófilos, as células músculo-esqueléticas, dentre outras^{33,47}. Diferentes estímulos, incluindo outras citocinas e toxinas podem induzir a produção de IL-6⁵, sendo os principais desencadeadores a IL-1 β e o TNF- α ³³.

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica multifuncional, com ação pró- e anti-inflamatória. É associada ao controle e coordenação de respostas do sistema imunológico, além de atuar nos sistemas hematopoiético, nervoso e endócrino e participar do metabolismo ósseo^{4,7,33}.

O papel fisiológico da IL-6 tem sido amplamente estudado no contexto da resposta de fase aguda^{5,7}. Na inflamação aguda, a IL-6 promove a diferenciação das células B em células produtoras de anticorpos e estimula a proliferação e ativação das células T³³. Além disso, modula a síntese de proteínas da fase aguda (tais como proteína C reativa, fibrinogênio) pelos hepatócitos^{5,7}, e induz a produção de neutrófilos na medula óssea³³.

Todavia, estudos sugerem que uma das principais funções da IL-6 é a auto-limitação da resposta inflamatória. A IL-6 tem ação inibidora na expressão das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 β , ao aumentar a síntese do receptor antagonista da IL-1 (IL-1Ra) e o sTNF-R. Assim, a IL-6 concomitantemente regula atividades pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, contribuindo tanto para o desenvolvimento quanto para a resolução da resposta inflamatória^{5,48}.

A produção de IL-6 é normalmente baixa, e seus índices séricos freqüentemente não são detectáveis em indivíduos jovens, exceto na presença de traumas, infecções ou doenças agudas^{7,49}. No entanto, estudos transversais e longitudinais demonstraram que a concentração de IL-6 aumenta no plasma e no sobrenadante de culturas de células mononucleares sanguíneas de indivíduos idosos^{4,50,51,52,53}. Ferruci *et al.*⁵⁰ verificaram que os valores de IL-6 variaram de 1,4 pg/ml (homens) e 1,1 pg/ml (mulheres), no grupo de idosos com idade entre 65-74 anos, para 3,5 pg/ml (homens) e 2,1 pg/ml (mulheres) em idosos com idade igual ou acima de 85 anos.

Os mecanismos fisiológicos pelos quais ocorre o aumento dos índices plasmáticos de IL-6 ainda não estão completamente elucidados. Entretanto, alguns autores apontam a influência de hormônios esteróides no controle da expressão dessa citocina. O declínio na produção e nos níveis circulantes de estrogênios, testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) e o sulfato de DHEA com a idade, causariam a perda da regulação da expressão da IL-6, resultando em um aumento de seus índices^{5,7}. Outros fatores relacionados ao aumento desse mediador seriam o tabagismo, a obesidade^{7,51,54} e o estresse psicológico³⁵.

Uma vez que a IL-6 exerce um papel central na homeostase dos sistemas imunológico e neuroendócrino, o desequilíbrio em sua produção pode levar a conseqüências deletérias ao organismo. Em indivíduos idosos, índices elevados de IL-6 mostraram-se inversamente relacionados à massa e a força muscular, ao desempenho funcional, ao equilíbrio, à velocidade de marcha e a maior mortalidade^{6,53,55,56}. Em uma coorte de 627 mulheres idosas, apresentando incapacidades (de moderada a grave), Ferrucci *et al.*⁵⁷ verificaram que aquelas com índices plasmáticos de IL-6 acima de 3.1 pg/ml apresentaram maior redução na força muscular dos extensores de joelhos e também na capacidade de realizar atividades de vida diária. Barbieri *et al.*⁵⁸, em uma amostra de 526 indivíduos com idade entre 20 e 102 anos, verificaram o aumento nos índices plasmáticos de IL-6 e a diminuição dos índices do fator de crescimento de insulina (IGF-I) entre os indivíduos mais velhos⁵⁸. O aumento dos índices plasmáticos da IL-6 foram preditores independentes da perda da potência muscular dos membros inferiores e da força de preensão manual. Entretanto, esse efeito deletério ocorreu apenas para índices plasmáticos maiores que 1,73 pg/ml⁵⁸. Quanto à mobilidade, Pennix *et al.*⁵⁹ estudaram uma coorte de 2979 homens e mulheres idosos sem alterações

funcionais, acompanhados por um período de 30 meses. Esses autores verificaram que altos índices de IL-6 (2,18 pg/ml), TNF- α (3,36 pg/ml), e proteína C reativa (2,31 mg/l) foram preditores independentes para a incidência de limitações para a deambulação e a tarefa de subir escadas.

No entanto, o mecanismo pelo qual essas citocinas contribuem para o declínio funcional em idosos ainda permanece incerto. Evidências indicam para uma ação catabólica dessa citocina, com a redução da massa e força musculares, estando relacionada à sarcopenia^{53,60,61}, por sua vez, determinante na perda da mobilidade funcional, quedas, dependência e fragilidade^{18,41,57,62,63,64}.

1.3.1. Polimorfismo de Nucleotídeo Único do Gene da Interleucina-6

A desregulação das respostas imunes e inflamatórias, decorrente do desequilíbrio entre a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, ocorre com o aumento da idade, contribuindo substancialmente para a morbidade e mortalidade^{4,5,6,7}. Diferenças na expressão das citocinas inflamatórias entre indivíduos podem ocorrer como resultado de variações genéticas funcionais na região promotora do gene dessas moléculas^{11,26,29,39}. As variações genéticas funcionais mais comuns encontradas no genoma humano são os polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism* - SNP), ou seja, variação pontual de um único nucleotídeo na seqüência de um gene⁶⁵.

Evidências indicam que os polimorfismos de nucleotídeo único, presentes nos genes de muitas moléculas envolvidas no processo inflamatório, podem afetar a transcrição gênica e a síntese das citocinas^{66,67}, modulando a intensidade da resposta inflamatória. Determinados polimorfismos estão associados a uma maior

produção de mediadores inflamatórios, de modo que variantes genéticas podem explicar, parcialmente, a variabilidade nos índices plasmáticos das citocinas e a maior suscetibilidade de determinados indivíduos às condições clínicas influenciadas pelo aumento da produção desses marcadores^{14,66,67,68}.

A IL-6 apresenta uma significativa contribuição genética para sua expressão⁸, e possui no mínimo 50 SNP na região promotora de seu gene, como por exemplo -597G/A, -572G/C, -373A/T e -174G/C, dentre outros^{12,69,70}. Alguns desses polimorfismos estão associados a um aumento na produção desse mediador inflamatório. De acordo com Olivieri *et al.*¹⁴ essa influência genética seria dependente da idade e do sexo. Devido à existência de desequilíbrio de ligação (alelos, em diferentes *loci*, são herdados em conjunto com uma frequência maior do que a esperada pela distribuição aleatória) entre outros pontos singulares de polimorfismo na região promotora do gene da IL-6 e o polimorfismo funcional -174G/C, convencionou-se investigar apenas este último^{11,70}.

A mudança de bases nitrogenadas guanina para citosina (G → C), no nucleotídeo na posição -174 da região promotora parece afetar a transcrição do gene da IL-6, alterando os índices plasmáticos dessa citocina, causando assim maior suscetibilidade a algumas doenças^{13,70}. Em estudos com a população humana, o polimorfismo -174G/C foi relacionado com diversas doenças, como artrite reumatóide juvenil¹³, diminuição da densidade mineral óssea⁷¹, Doença de Alzheimer⁷², diabetes mellitus^{68,73} e doenças cardiovasculares^{54,66,67}. Contudo, os resultados dos estudos em relação à atividade e aos efeitos dos polimorfismos sobre os índices plasmáticos desses mediadores e a suscetibilidade a diferentes afecções são contraditórios. Algumas investigações demonstram um aumento nos índices de IL-6 associado a homocigoto -174GG comparado ao homocigoto -174CC^{9,13,74},

enquanto outros encontraram dosagens mais elevadas dessa citocina para a homozigose CC^{10,14,75}.

O polimorfismo -174G/C tem sido apontado como um possível fator de risco para doenças cardiovasculares. Jenny *et al.*⁵⁴, em um estudo caso-controle, avaliaram os índices plasmáticos de IL-6 e o genótipo -174G/C em idosos do *Cardiovascular Health Study*. O alelo -174C foi associado com maior risco de doenças cardiovasculares, entretanto, não foi observada correlação entre os genótipos e as dosagens de IL-6. Contudo, Tonet *et al.*⁷⁶, ao investigarem a associação entre esse polimorfismo e fatores de risco para doenças cardiovasculares, verificaram que os indivíduos homozigotos GG foram duas vezes mais acometidos para a intolerância à glicose e hipertensão arterial quando comparados a indivíduos com o alelo C.

Em estudo de Stephens *et al.*⁶⁸, a relação entre o polimorfismo -174G/C do gene da IL-6, os índices plasmáticos desse mediador e a síndrome metabólica foi investigada em 571 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, com média de idade de 67 anos. Esses autores observaram que sujeitos com o alelo C apresentaram maiores índices plasmáticos de IL-6 e 76% dos indivíduos de genótipo CC apresentaram síndrome metabólica comparado a 56% dos indivíduos com genótipo GG (p=0,007). Entretanto, outros estudos apresentam resultados divergentes. Em relação ao diabetes *mellitus*, Vorazova *et al.*⁷⁷ verificaram que a frequência dos genótipos da IL-6 foram significativamente diferentes entre indivíduos diabéticos e não diabéticos, onde o genótipo GG foi predominante nos pacientes com diabetes mellitus. Em estudo de Illig *et al.*⁷³ o alelo -174G foi associado ao diabetes tipo 2 em indivíduos idosos e considerado um fator de risco independente para esta doença

(OR=1,51; IC 95% 1,11-2,07; p=0,009). Entretanto, nenhuma relação foi demonstrada entre o polimorfismo -174G/C com os índices plasmáticos da IL-6⁷³.

Resultados conflitantes também ocorrem quanto a relação entre polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 e a longevidade. Em um estudo longitudinal com idosos acima de 80 anos, o alelo C foi um fator de risco independente para todas as causas de mortalidade em um período de acompanhamento de seis anos¹⁰. Rea *et al.*⁷⁵ avaliaram mudanças na frequência do homozigoto GG para o polimorfismo na posição -174 do gene para IL-6 com o avançar da idade. Esses autores verificaram uma diminuição de 10% na frequência desse genótipo com a idade e que indivíduos homozigotos para o alelo C apresentaram maiores índices de IL-6. Porém, outras investigações não encontraram diferenças na frequência do polimorfismo -174G/C através de diferentes grupos etários⁷⁸, ou não observaram nenhuma associação entre esse polimorfismo e os índices plasmáticos da IL-6⁷⁹. Ainda, há estudos em que o genótipo GG foi associado com elevados índices plasmáticos de IL-6 quando comparado à indivíduos com alelo C^{9,13,14} e mais frequentemente com o aumento da idade¹¹.

Pesquisas investigando o impacto do polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 em variáveis de capacidade funcional e força muscular são escassas. Evidências sugerem que fatores genéticos podem influenciar a função física de idosos. Estima-se que a hereditariedade para a força muscular varie entre 36% a 65%^{80,81,82}. A contribuição genética para a função muscular de membros inferiores foi de 57% em idosos em estudo de Carmelli *et al.*⁸¹. Contudo, existem poucos dados sobre genes específicos envolvidos nos mecanismos que causam a incapacidade física relacionada ao envelhecimento. Nesse aspecto os genes relacionados à regulação do processo inflamatório, que ocorre com o envelhecimento, podem contribuir para a

variação individual da capacidade e desempenho funcional de idosos. Walston *et al.*⁸³ investigaram a associação de alelos do gene da IL-6 com a dosagem plasmática dessa citocina e as variáveis força muscular e fragilidade, em duas coortes de idosos. Nenhuma relação foi encontrada entre o índice plasmático da IL-6, força muscular (força de preensão manual, extensores de joelho e flexores de quadril) e fragilidade com os polimorfismos ou com haplótipos (conjunto de alelos presentes em cada cromossomo) para o gene da IL-6. Já Nickals *et al.*⁸⁴ investigaram a associação entre medidas de função física (teste de subir escadas e teste de caminhada de 6') e polimorfismos dos genes de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α , TNFR1 e TNFR2) em uma amostra de idosos com osteoartrite. Apenas a distância percorrida no teste de caminhada de 6' foi associado ao polimorfismo -174G/C. Os idosos com genótipo GG apresentaram melhor desempenho no teste⁸⁴.

Apesar dos vários estudos acerca da influência do polimorfismo na posição 174G/C da região promotora do gene da IL-6 sobre a suscetibilidade a diferentes doenças e condições relacionadas á idade, os resultados são controversos e conflitantes. É possível que a discrepância entre os achados seja consequência de complexas interações entre estilo de vida e fatores genéticos, juntamente com diferenças culturais e étnicas através dos diferentes países, influenciadas ainda pela variável sexo.

1.4. Sarcopenia

O processo de envelhecimento constitui uma série de alterações fisiológicas que influenciam o estado mental, físico e funcional dos idosos². Dentre essas alterações, aquelas que afetam o sistema músculo-esquelético têm particular

importância, uma vez que o decréscimo da função muscular, com o avançar da idade, tem impacto na capacidade funcional e independência na velhice^{61,85}.

A perda, lenta e progressiva, da massa, força e qualidade muscular associada ao processo fisiológico do envelhecimento, é definida como sarcopenia e ocorre independentemente da presença de doenças e mesmo em indivíduos fisicamente ativos^{64,85}. Entretanto, fatores como estilo de vida sedentário, nutrição e presença de doenças crônicas parecem acentuar as alterações músculo-esqueléticas relacionadas à idade⁶¹.

Diferentes técnicas de medida têm sido utilizadas com o objetivo de diagnosticar e mensurar a perda de massa e força muscular^{86,87}. Um dos parâmetros utilizados de destaque é o índice relativo de musculatura esquelética, obtido pela massa muscular esquelética total dividida pelo quadrado da altura em metros^{86,87}. Para seu cálculo é utilizado o radiodiagnóstico por meio da absorciometria de raio-X de dupla energia (*dual energy x-ray, absorptiometry- DEXA*), que permite a avaliação quantitativa da massa muscular esquelética *in vivo*, fornecendo medidas objetivas da massa muscular esquelética total e dos diferentes compartimentos do corpo^{86,87}. O método DEXA tem sido extensivamente descrito pela literatura por ser um método inócuo, de fácil aplicabilidade e boa confiabilidade quando comparado com outras avaliações. Os principais problemas são o alto custo e o difícil acesso a tecnologia. A sarcopenia, de acordo com as medidas realizadas pela DEXA, é a redução de massa muscular esquelética dois desvios-padrão abaixo da média do índice relativo de musculatura esquelética comparado a controles jovens e saudáveis, para a mesma etnia, e específico para o sexo^{86,87}. A força muscular também é usada como uma importante ferramenta para determinar a sarcopenia^{87,88,89}. A avaliação da força dos músculos do tronco e dos membros por

meio do dinamômetro isocinético (contrações dinâmicas ou estáticas em diferentes velocidades) tem sido relacionada tanto à massa quanto à área de secção transversa do músculo^{87,89}. Esse instrumento eletromecânico permite a obtenção de medidas objetivas, confiáveis e válidas dos parâmetros físicos da função muscular humana, como o torque, a potência e a resistência, em diferentes articulações e em diversas velocidades angulares⁹⁰. Atualmente, o dinamômetro isocinético caracteriza-se como o método mais acurado disponível de avaliação da função muscular⁹¹ e representa o “padrão ouro” na avaliação do desempenho muscular⁹⁰.

A prevalência da sarcopenia varia entre 6% a 25%, dependendo da faixa etária, sexo e também da definição e medidas empregadas^{86,92,93}. Em uma coorte idosa no *New México Elder Health Study*, usando o índice relativo de musculatura esquelética, avaliado pelo método DEXA, a prevalência de sarcopenia foi de 10 a 20% para indivíduos abaixo de 70 anos e maior que 50% para a faixa etária acima de 80 anos⁹². Usando os mesmos parâmetros e método, Iannuzzi-Sucich *et al.*⁸⁶ observaram valores semelhantes: a sarcopenia ocorreu em 22,6% e 26,8%, respectivamente, das mulheres e homens idosos, e no subgrupo de indivíduos acima de 80 anos, a perda muscular foi de 31% em mulheres e 52,9% em homens. Entretanto, estimativas da prevalência da sarcopenia para a população brasileira ainda não são conhecidas.

A perda de massa e força muscular aumenta com a idade^{94,95,96} para ambos os sexos. Todavia, em valores absolutos, mostra-se mais acentuada no sexo masculino, por este apresentar valores iniciais de massa e força muscular mais altos que as mulheres. Gallagher *et al.*⁹⁴ estudaram 284 mulheres e homens de 20 a 90 anos e verificaram não só maior massa muscular apendicular como também maior diminuição da mesma em indivíduos do sexo masculino. Em estudo longitudinal,

com 97 mulheres e 62 homens acompanhados por cinco anos, Fantin *et al.*⁹⁶ verificaram que os homens apresentaram maior perda de massa muscular total e apendicular comparado às mulheres, independente das mudanças no peso corporal no período de acompanhamento⁹⁶. No entanto, apesar da perda muscular ser maior no sexo masculino, a sarcopenia torna-se de grande importância para esse grupo, devido a maior longevidade e mais altas taxas de incapacidade em mulheres.

O declínio da força muscular decorrente da sarcopenia tem sido avaliado e estabelecido em múltiplos estudos, transversais e longitudinais, por meio de testes musculares isométricos e dinâmicos. Estima-se que, a partir dos 30 anos, ocorra a perda de 1,4% a 8% de força muscular a cada década, com redução mais rápida após os 65 anos de idade^{61,85,93}. Evidências indicam que a força muscular dos membros inferiores parece ser mais afetada pela sarcopenia em relação aos membros superiores^{88,97,98}, o que influencia diretamente a mobilidade e a independência de indivíduos idosos. Devido à sua importância funcional, os músculos da articulação do joelho têm sido frequentemente investigados. A média relatada da diminuição da força muscular para esses músculos é de 20% a 40% acima de 60 anos^{88,99}, podendo atingir 50% ou mais em indivíduos acima de 90 anos. Essa redução na força muscular foi acompanhada por alterações na área de secção transversa do músculo⁸⁸.

1.4.1. Fatores Relacionados à Sarcopenia

Muitos fatores contribuem para a sarcopenia incluindo a perda de motoneurônios, nutrição, inatividade física, redução nos níveis de esteróides sexuais

e déficit no mecanismo que envolve o hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I)^{61,86,100,101}.

O envelhecimento é acompanhado da diminuição de motoneurônios no corno anterior e na raiz ventral da medula espinhal, da perda no número de unidades motoras funcionais em grandes músculos, como o vasto lateral¹⁰⁰, e da diminuição da velocidade da condução nervosa¹⁰¹. Modificações no tecido muscular, relacionadas à idade, incluem a perda de fibras musculares e a alteração na área de secção transversa das fibras remanescentes, principalmente das fibras musculares do tipo 2^{85,102}. Estudos demonstram, ainda, que a síntese protéica muscular, principalmente a biossíntese de miosina e actina, diminui cerca de 30% com o envelhecimento^{64,103}.

Na pessoa idosa, apesar do aumento da adiposidade, há diminuição da ingestão alimentar, causada por diversos fatores, incluindo perda do apetite e da dentição, redução do paladar e olfato, saciedade precoce (devido à deficiência do relaxamento do fundo gástrico mediado pela colecistocinina)^{61,101}.

O declínio dos estrogênios, associado à menopausa, tem seus efeitos bem documentados no decréscimo da força muscular no sexo feminino. Os níveis circulantes de testosterona, hormônio diretamente ligado a estímulos anabólicos, diminuem com a idade cerca de 3% ao ano após os 40 anos de idade. Além disso, os estímulos anabólicos do GH e IGF-I, necessários para a manutenção da massa óssea e muscular, declinam cerca de 30% a 70% com a idade^{61,89,103}. Essa redução nos níveis de hormônios anabólicos, com o envelhecimento, resulta na perda da massa e força muscular^{61,89,103}. Acrescido a todos esses fatores a inatividade física também contribui para o desenvolvimento e a progressão da sarcopenia^{61,101}.

Além do declínio nos estímulos anabólicos com a idade, há evidências de um aumento dos estímulos catabólicos. Os níveis cronicamente elevados de citocinas circulantes, como a IL-1, TNF- α , PCR e IL-6, decorrentes da resposta inflamatória crônica freqüentemente observada em idosos, causam aceleração do catabolismo e impacto deletério no músculo esquelético^{53,57,63}.

O envolvimento do processo inflamatório no desenvolvimento da sarcopenia tem sido investigado por vários autores. Estudos demonstraram que o aumento na concentração de citocinas inflamatórias circulantes, especialmente IL-6 e TNF- α , está relacionado à perda da função muscular e ao desenvolvimento da incapacidade em idosos^{4,50,56,60}. Porém, o mecanismo pelo qual as citocinas contribuem para a sarcopenia ainda não foi completamente esclarecido. Há evidências de que os mediadores inflamatórios interagem com as alterações hormonais inerentes ao envelhecimento, com o declínio de atividade física, obesidade, e a anorexia do envelhecimento, promovendo um efeito catabólico que conduz à perda muscular⁶⁰.

A relação entre o aumento dos mediadores inflamatórios e a redução da massa muscular é confirmada por resultados de estudos laboratoriais e clínicos, transversais e longitudinais, sendo que o papel da IL-6 tem particular importância, por seus efeitos tanto pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios^{6,53,104}. Com o objetivo de investigar os efeitos da IL-6 no tecido músculo-esquelético, Haddad *et al.*⁵³ infundiram dosagens de IL-6, semelhantes àquelas encontradas na inflamação subclínica crônica em idosos, em músculos de ratos. Foram observadas modificações no equilíbrio da sinalização intracelular mediada pelo fator de crescimento, em favor de um perfil catabólico no músculo, com uma diminuição de 9% no conteúdo de proteína total e 17% na proteína miofibrilar⁵³.

Ferrucci *et al.*⁶ discutiram os efeitos deletérios da produção contínua de IL-6 nos processos inflamatórios crônicos. Esses autores hipotetizaram que, pela indução da síntese hepática das proteínas de fase aguda e pela inibição da albumina, a IL-6 poderia causar aceleração do catabolismo das proteínas e conseqüente degradação muscular, determinando a presença da sarcopenia. Visser *et al.*⁶³ investigaram se marcadores inflamatórios estavam associados à massa e força muscular em 3075 idosos, com idade de 70 a 79 anos, sem alterações funcionais. Índices plasmáticos de IL-6 (acima de 1,80 pg/ml) e TNF- α foram relacionados à menor massa muscular (avaliada por tomografia e DEXA) e força muscular (avaliada pela força de preensão manual e força isocinética de extensores de joelho). Um indicador geral dos índices elevados de citocinas foi criado pela combinação das concentrações de IL-6 e TNF- α , sendo que esta medida apresentou uma associação mais forte com a sarcopenia em relação aos índices dessas citocinas analisados separadamente⁶³.

1.4.2. Conseqüências da sarcopenia

A sarcopenia traz diversas conseqüências para o organismo idoso. Dentre elas estão a redução da taxa metabólica basal, da densidade óssea, da sensibilidade à insulina e da capacidade aeróbica máxima^{61,103}. O sistema imunológico também pode apresentar respostas alteradas devido à perda muscular, uma vez que muitas reações imunológicas prescindem de proteínas e aporte glicêmico, prejudicados pela redução da massa muscular¹⁰⁵.

Porém, o impacto na capacidade funcional e na independência do idoso é a conseqüência mais importante da sarcopenia. As mudanças que ocorrem no tecido músculo-esquelético, com o envelhecimento são consideradas o maior fator

contribuinte para o comprometimento da capacidade funcional e aumento dos níveis de dependência e fragilidade^{18,61}.

Estudos demonstram que a perda na quantidade, qualidade e força muscular resultam em importante declínio do desempenho em atividades de vida diária⁹³, mobilidade⁶², diminuição da velocidade da marcha¹⁰⁶, alterações do equilíbrio e quedas, com conseqüente aumento de incapacidades^{64,87,96}.

Visser *et al.*⁶² investigaram a contribuição da diminuição da massa e força muscular, avaliadas por meio de tomografia computadorizada e dinamômetro isocinético, para a incidência de limitações na mobilidade, em uma coorte de 3075 idosos acompanhada por um período de dois anos e meio. Os resultados demonstraram que indivíduos com menor área de secção transversa e força muscular apresentaram maior risco no desenvolvimento de limitações de mobilidade, tanto em homens quanto em mulheres. Jassen *et al.*⁹⁸, em estudo longitudinal com uma coorte de 5036 idosos, identificou a sarcopenia como um fator de risco independente para a incapacidade física, enquanto Fantin *et al.*⁹⁶ encontraram que a perda de força e massa muscular em membros inferiores foi o principal preditor de incapacidade, aumentando o risco de sua ocorrência em cerca de duas vezes.

Além disso, evidências apontam a sarcopenia como um dos preditores para mortalidade, sendo que a força muscular como um marcador da qualidade muscular é mais importante para a estimativa do risco desse evento^{107,108}. Em uma coorte de 3075 idosos, com idade entre 70 e 79 anos, Newman *et al.*¹⁰⁸ verificaram que a menor força muscular, tanto do músculo quadríceps quanto da força de preensão manual, foram fortes preditores de mortalidade em idosos, mesmo após ajuste para os fatores de massa muscular, nível de atividade física e índices de mediadores inflamatórios.

As conseqüências da sarcopenia sobre a funcionalidade do idoso são de extrema importância, uma vez que conduzem à incapacidade e dependência, aumentando o risco para institucionalização e mortalidade^{61,98,103}. Com o objetivo de diminuir ou reverter o declínio da função muscular e seus efeitos, diversas intervenções têm sido propostas. Entretanto, o exercício físico tem sido apontado como uma das estratégias mais efetivas para prevenir e reverter a sarcopenia, além de melhorar a capacidade funcional dos idosos^{87,88,102}.

A concentração plasmática de IL-6 durante o exercício aumenta cerca de cem vezes e é acompanhada pelo aparecimento de citocinas anti-inflamatórias, como IL-1ra, sTNF-R e IL-10⁴⁸. A IL-6 liberada durante o exercício é sintetizada pelas células musculares, como uma conseqüência direta da contração muscular, e não por células do sistema imunológico ou devido à lesão tecidual. Por ser liberada durante a atividade muscular, por miócitos, atualmente a IL-6 é chamada de miocina. Durante a atividade muscular não há liberação de TNF- α , de modo que a IL-6 produzida pela contração muscular é localizada e por uma via independente do TNF- α ⁴⁸. Além disso, a IL-6 liberada pelo tecido muscular tem como efeitos a lipólise, a quebra do glicogênio e liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-1ra, receptor solúvel de TNF- α (sTNFR) e IL-10, promovendo ainda a inibição do TNF- α . Todos esses fatores conferem um efeito anti-inflamatório ao exercício, mediado pela miocina (IL-6)⁴⁸. A produção e liberação de IL-6 durante a atividade física dependem de fatores como tipo, intensidade e duração do exercício⁴⁸. No entanto, apesar dos resultados benéficos do exercício físico sobre os mediadores inflamatórios, informações sobre os parâmetros ideais para regulação dos mediadores inflamatórios ainda não foram estabelecidos, uma vez que os achados de diferentes estudos são contraditórios^{40 109}.

JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA CLÍNICA

Evidências apontam que muitas condições de saúde relacionadas à idade, como diabetes, fragilidade, sarcopenia, dentre outras, e seus desfechos clínicos, estão relacionadas ao desequilíbrio da produção entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias^{4,5,26}. Nesse contexto, os polimorfismos de nucleotídeo único têm importante destaque por afetarem a expressão gênica desses mediadores inflamatórios, assim como a resposta imunológica do indivíduo^{10,12,14}. Entretanto, na população brasileira dados sobre essas relações ainda são escassos.

Reconhecidamente fatores sócio-econômicos, ambientais, condições de estresse e estilo de vida podem alterar a regulação gênica, acarretando modificações nos índices das citocinas^{35,110}. Os idosos institucionalizados apresentam um perfil diferenciado daqueles que residem na comunidade, quanto a características funcionais, psicológicas e sociais. Além disso, os idosos brasileiros apresentam peculiaridades culturais, nutricionais, sócio-econômicas e de hábitos de vida que diferem daqueles de países desenvolvidos. Todos esses fatores podem contribuir para as alterações nos índices plasmáticos das citocinas pesquisadas e também na expressão de determinados polimorfismos.

Dessa forma, o entendimento da influência de fatores genéticos sobre os índices plasmáticos dos mediadores inflamatórios e da força muscular e também sua possível interação com diferentes condições ambientais poderá abrir novas perspectivas de propostas preventivas e de tratamento na área da fisioterapia.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo Geral

Verificar o efeito do polimorfismo de nucleotídeo único -174G/C da região promotora do gene da IL-6 sobre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular em mulheres idosas.

1.5.2. Objetivos Específicos

- Determinar a frequência dos genótipos produzidos pelo polimorfismo -174G/C da região promotora do gene para IL-6 na amostra estudada.
- Mensurar os índices plasmáticos da IL-6 em mulheres idosas residentes em instituições de longa permanência e na comunidade.
- Avaliar a força muscular de membros inferiores e verificar sua associação com os índices de IL-6 em idosas residentes na comunidade.
- Investigar a associação dos índices plasmáticos dos mediadores inflamatórios e a força muscular de mulheres idosas da comunidade.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal, do tipo observacional, com uma amostra de mulheres idosas que vivem em instituições de longa permanência e na comunidade, da região metropolitana da cidade de Belo Horizonte.

2.2. Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ETIC 322/07) (Anexo 1).

Antes do início da coleta de dados as idosas foram esclarecidas sobre os objetivos e os procedimentos do estudo. Aquelas que concordaram com a participação voluntária assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo (Anexo 2).

2.3. Amostra

A seleção da amostra foi realizada por conveniência, sendo as participantes recrutadas em instituições de longa permanência, centros de saúde, grupos de convivência de terceira idade e por publicação em jornais locais.

Foram incluídas no estudo idosas com idade igual ou superior a 60 anos, residentes em instituições de longa permanência e na comunidade, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão foram: presença de doença inflamatória na fase aguda, doenças cardiovasculares e metabólicas, instáveis ou agudizadas, e neoplasia em atividade, nos cinco anos anteriores; uso de medicamentos anti-inflamatórios ou que atuam no sistema imunológico; presença de alterações cognitivas detectáveis pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)¹¹¹ (Anexo 3); ocorrência de amputação ou fratura de membros inferiores nos últimos seis meses e presença de seqüelas neurológicas.

Devido à grande prevalência de alterações cognitivas, doenças em fase aguda, uso de medicamentos com ação sobre o sistema imunológico e recusa de algumas instituições em participar, a amostra em instituições de longa permanência foi constituída por 57 idosas.

Para amostragem na comunidade, inicialmente foram contactadas 455 voluntárias potenciais. Por meio dos critérios de inclusão e exclusão foram então selecionadas 153 idosas. Dessas, oito desistiram de participar - quatro por problemas de saúde (cirurgia da catarata, erisipela, trombose venosa profunda e alterações cardíacas) e quatro por dificuldades de se deslocarem ao local das avaliações, totalizando 145 idosas da comunidade.

Assim, dentre idosas da comunidade e de instituições de longa permanência, foram incluídas no estudo 202 participantes. Considerando as dificuldades em selecionar e deslocar as idosas institucionalizadas ao local das avaliações, optamos por mensurar a força muscular por meio do dinamômetro isocinético apenas em idosas da comunidade.

2.4. Instrumentação

2.4.1. Dados Sócio-demográficos e Clínicos

Para caracterização da amostra, os dados sócio-demográficos e as informações relativas às condições clínicas dos idosos foram obtidos por meio de um questionário estruturado, elaborado pelos pesquisadores (Anexo 4).

Em relação aos aspectos demográficos e sócio-econômicos foram investigados: idade, estado civil, escolaridade e renda pessoal. Quanto aos hábitos sociais, as idosas foram questionadas sobre: tabagismo, etilismo e atividade física. As seguintes características clínicas e funcionais foram levantadas: presença de comorbidades, número e tipo de medicamentos, índice de massa corporal (IMC), presença de dor; capacidade de deambulação e ocorrência de quedas no último ano.

2.4.2. Força Muscular

Para a avaliação da força muscular de membro inferior foi utilizado o dinamômetro isocinético *Biodex System 3 Pro*[®] (*Biodex Medical Systems Inc., Shirley, NY, USA*). Trata-se de um instrumento eletromecânico controlado por microcomputador, que permite a obtenção de medidas objetivas, confiáveis e válidas dos parâmetros físicos da função muscular humana (torque, potência e resistência), em diferentes articulações e em diversas velocidades angulares⁹⁰. Atualmente, este instrumento caracteriza-se como o método mais acurado disponível de avaliação da

função muscular⁹¹ e representa o “padrão ouro” na avaliação do desempenho muscular⁹⁰.

O dinamômetro isocinético provê resistência acomodativa e velocidade angular pré-determinada e constante durante toda a amplitude de movimento, permitindo que o músculo exerça sua capacidade máxima em toda a amplitude⁹⁰. A execução de um teste isocinético gera uma curva em um gráfico no qual o eixo horizontal representa o ângulo do arco de movimento, e o eixo vertical representa o torque produzido naquele ângulo^{90,112}. O trabalho corresponde à força aplicada (torque) multiplicada pela distância percorrida (neste caso, a distância rotacional percorrida). Sua unidade de medida é o Joule. Graficamente o trabalho é representado pela área abaixo da curva gerada pelo gráfico ângulo x torque. Ele também pode ser entendido como a energia despendida pelos grupos musculares sob teste^{90,112}. Por considerar toda a área abaixo da curva como representativa da energia despendida pelos grupos musculares, esta variável é considerada como um melhor indicativo do desempenho da força do que, por exemplo, o pico de torque.

O parâmetro de desempenho muscular avaliado foi o trabalho normalizado por massa corporal na velocidade de 60°/s, por representar a força produzida em situações dinâmicas. Essa variável, portanto, reflete a capacidade do indivíduo produzir torque em uma amplitude de movimento específica, sendo que as diferenças de massa entre os indivíduos não interferem na variável. Os grupos musculares avaliados foram os extensores e flexores de joelho e o cálculo do desempenho muscular e as respectivas normalizações pela massa corporal foram realizados pelo *software* do próprio dinamômetro⁹⁰.

A variável gerada no equipamento isocinético “trabalho total / massa corporal” foi obtida com contrações concêntricas a uma velocidade angular de 60°/segundo

com cinco repetições para caracterizar o parâmetro força muscular. Como o trabalho foi calculado proporcional ao peso corporal (J/Kg) seus valores são descritos em porcentagem (%)⁹⁰.

2.4.3. Identificação do Genótipo

O DNA total foi isolado de amostras de plasma periférico usando o QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen 51106), de acordo com as recomendações do fabricante. O polimorfismo -174G/C da região promotora do gene da IL-6 (rs1800795) foram determinados pelo seqüenciamento direto do produto da reação em cadeia da polimerase.

A região 628 bp do gene da IL-6 foi amplificada usando um par específico de primers: 5'-GAACACAGAAGAACTCAGATGACTGG-3' (sense) e 5'-AGGAGTTCATAGCTGGGCTCCTGGAG-3' (antisense). As reações foram realizadas em tubos contendo 100 ng DNA, 10mM Tris-HCl pH 9.2, 25 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP, 20 pmol de cada primer, 0.5 µg de albumina purificada (purified chicken albumin) e uma unidade de *Taq* DNA polymerase (Phoneutria, Minas Gerais, Brasil) em um volume final de 50 µl. Após um minuto de aquecimento inicial de 80°C e uma desnaturação inicial por 2 minutos a 94°C, a amplificação foi realizada por 36 ciclos de 40 segundos a 94°C, 45 segundos a 64°C e 50 segundos a 72°C, seguidos de 5 minutos a 72°C. Cada produto de PCR foi diretamente seqüenciado no ABI PRISM 3700 DNA analyzer (Applied Biosystems, Foster City, USA), usando o primer 5'-GCCTCAGAGACATCTCCAGTCC-3'. Cada sequência obtida foi examinada por meio do Staden software package (MRC, Cambridge, UK) e confirmada por inspeção visual.

2.4.4. Dosagens de IL-6

As concentrações plasmáticas de IL-6 foram mensuradas por meio do método ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay), usando kits de alta sensibilidade Quantikine®HS, R&D Systems, Mineapolis, USA, segundo as recomendações do fabricante.

As medidas desse mediador foram realizadas em duplicatas, sendo computado a média dessas medidas. Os resultados foram apresentados como a média e desvio padrão. As leituras das amostras foram realizadas por um leitor de microplacas ajustado para 490nm e correção do comprimento de onda a 650nm.

2.5. Procedimentos

2.5.1. Caracterização Sócio-demográfica e Clínica

Após a aprovação pelo COEP/UFMG, iniciou-se a seleção das participantes segundo os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Os objetivos do estudo foram explicados às participantes e o termo de consentimento livre esclarecido foi lido e assinado. Todos os direitos foram assegurados às voluntárias de acordo com a resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Inicialmente foi aplicada a versão brasileira do MEEM¹¹¹ para a avaliação cognitiva e em seguida um questionário clínico e sócio-demográficos, sob a forma de entrevista estruturada, para caracterização da amostra. Para as idosas institucionalizadas os questionários foram aplicados na própria instituição e para as voluntárias da comunidade a aplicação desses instrumentos foi realizada no

domicílio, no espaço físico onde funcionavam os grupos de terceira idade ou ainda no Departamento de Fisioterapia da UFMG / Laboratório de Desempenho Motor e Funcional Humano, conforme a disponibilidade das participantes.

2.5.2. Medidas de Dinamometria Isocinética

Para a avaliação da força muscular de membros inferiores, selecionou-se a articulação do joelho (músculos flexores e extensores), devido à sua importância funcional. Previamente à avaliação no dinamômetro isocinético, cada idosa realizou um aquecimento de cinco minutos, por meio de uma caminhada em local reservado e plano, com acompanhamento de um fisioterapeuta, conforme orientado por Keating *et al.*¹¹³.

As participantes foram, então, conduzidas para o dinamômetro isocinético, sendo posicionadas sentadas na cadeira com tronco, pelve e coxa estabilizados por cintos e as pernas pendentes. A distância utilizada entre a borda da cadeira e a fossa poplíteia das participantes foi de cinco centímetros. O encosto da cadeira foi posicionado em 85°, e o eixo rotacional do aparelho foi alinhado com o eixo rotacional da articulação do joelho, na altura do côndilo lateral do fêmur. O braço de alavanca foi posicionado paralelamente à perna, com almofada de apoio fixada no terço distal anterior da mesma, imediatamente acima do maléolo lateral (figura 1). A amplitude de movimento de realização do teste foi de 85°, partindo do ângulo de 90° de flexão do joelho.



Figura 1: Posicionamento da participante para realização do teste de força muscular no dinamômetro isocinético

As medidas foram coletadas no membro dominante, utilizando contrações concêntricas e velocidade angular constante e predeterminada de $60^{\circ}/s$ para flexão e extensão de joelho. A dominância do membro inferior foi avaliada através da pergunta: “Se você fosse chutar uma bola, com qual perna você chutaria?”¹¹⁴. Apenas o membro dominante foi considerado para avaliação da força muscular, uma vez que não há diferença estatisticamente significativa no desempenho muscular entre membros, avaliado no dinamômetro isocinético^{115,116}.

As idosas foram inicialmente submetidas à familiarização do uso do instrumento, sendo realizadas, em média, três repetições com força sub-máxima. Em seguida, foi medido o torque produzido pelo peso do membro inferior, para correção do efeito da gravidade sobre a musculatura envolvida, conforme instruções do fabricante.

Cada participante efetuou cinco repetições de flexo/extensão do joelho na velocidade angular de 60°/s. Durante o teste, as idosas receberam estímulo verbal para mover a alavanca do dinamômetro “o mais rápido e com a maior força possível”. Os resultados são apresentados em percentual de trabalho por peso corporal, tanto para os movimentos de extensão quanto para os de flexão do joelho.

2.5.3. Dosagem de IL-6 e Identificação do Genótipo

A coleta de sangue das idosas institucionalizadas foi realizada na própria instituição de longa permanência, enquanto das participantes da comunidade foi realizada no Laboratório de Dor e Inflamação em Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais, em dias distintos do teste de força muscular.

Foram colhidos cinco ml de sangue da veia ulnar do membro superior direito das participantes, em tubos à vácuo com citrato. Esta coleta foi realizada por um profissional qualificado, seguindo as normas de utilização e descarte de materiais pérfuro-cortante.

Após esse procedimento, para a identificação do genótipo e análise das concentrações plasmáticas de IL-6, os tubos vacutainers foram levados para centrifugação em 1500 rpm, em centrífuga Fanem, por 15 minutos. O plasma foi então, retirado em capela de fluxo laminar, utilizando pipetas de Pasteur

previamente siliconizadas, colocado em Eppendorfs estéreis e estocados em freezer a -70°C .

A análise das concentrações plasmáticas dos mediadores IL-6 foi realizada através do método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), conforme já descrito, no laboratório de Dor e Inflamação do Departamento de Fisioterapia da UFMG. A identificação do genótipo foi realizada de acordo com procedimentos padrão, no Laboratório do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Gerontologia, da Universidade Católica de Brasília (UCB).

2.6. Análise Estatística

A descrição da amostra foi realizada por meio de medidas de tendência central (média e desvio-padrão) e frequência para as variáveis sócio-econômicas e clínicas. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado por meio do Teste *Qui-Quadrado*, considerando um $p < 0,05$.

O efeito do polimorfismo sobre os índices de IL-6 e a força muscular das idosas foi investigado por meio de análise de covariância ANCOVA. Considerando a heterogeneidade da amostra e a reconhecida associação de algumas variáveis com os índices plasmáticos de IL-6 e força muscular, foi realizado um teste de covariância em que dosagens de IL-6 foram consideradas variável dependente enquanto genótipo, procedência (institucionalizadas ou na comunidade) e a presença de osteoartrite constituíram fatores fixos (independentes). A idade e o índice de massa corporal (IMC) foram empregadas como covariáveis.

O índice de correlação de *Pearson* (r) foi utilizado para avaliar a relação entre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular. A normalidade dos dados foi

verificada pelo Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade de variâncias pelo teste de Levene. Em todas as análises foi considerado o índice de significância $\alpha = 0,05$. As análises foram realizadas pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows (Versão 15.0).

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WONG, L. L. R.; CARVALHO, J. A. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 26, n. 1, p. 5-26, 2006.
2. CALDAS, C. P. Envelhecimento com dependência: responsabilidades e demandas da família. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 773-781, 2003.
3. BALES, C. W.; RITCHIE, C. S. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. **Annual Review of Nutrition**, v. 22, n. 309-323, 2002.
4. KRABBE, K. S. et al. Inflammatory mediators in the elderly. **Experimental Gerontology**, v. 39, n. 5, p. 687-699, 2004.
5. MAGGIO, M. et al. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. **Journal of Gerontology Medical Sciences**, v. 61A, n. 6, p. 575-584, 2006.
6. FERRUCCI, L. et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 47, n. 6, p. 639-646, 1999.
7. ERSHLER, W. B.; KELLER, E. T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. **Annual Review of Medicine**, v. 51, p. 245-270, 2000.
8. PANTSULAIA, I. et al. Genetic and environmental influences on IL-6 and TNF plasma levels in apparently healthy general population. **Cytokine**, v. 19, n. 3, p. 138-146, 2002.
9. BONAFÈ, M. et al. A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. **European Journal of Immunology**, v. 31, p. 2357-2361, 2001.
10. BRUUNSGAARD, H. et al. The IL-6 -174G/C polymorphism is associated with cardiovascular diseases and mortality in 80-year-old humans. **Experimental Gerontology**, v. 39, p. 255-261, 2004.

11. CHRISTIANSEN, L. et al. Modest implication of interleukin-6 promoter polymorphisms in longevity. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 125, p. 391-395, 2004.
12. TERRY, C. F. et al. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 24, p. 18138-18144, 2000.
13. FISHMAN, D. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukine-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and association with systemic-onset Juvenile Chronic Arthritis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 102, p. 1369-1376, 1998.
14. OLIVIERI, F. et al. The -174C/G locus affects in vitro/in vivo IL-6 production during aging. **Experimental Gerontology**, v. 37, p. 309-314, 2002.
15. CARVALHO, J. A. M.; GARCIA, R. A. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. **Cadernos De Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 725-733, 2003.
16. CARVALHO, J. A. M.; RODRIGUEZ-WONG, L. L. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 597-605, 2008.
17. CHAIMOWICZ, F.; GRECO, D. B. Dinâmica da Institucionalização de idosos em Belo Horizonte. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 33, n. 5, p. 454-460, 1999.
18. FRIED, L. P. et al. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for improved targeting and care. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 59A, n. 3, p. 255-263, 2004.
19. GURALNIK, J. M. et al. The impact of disability in older women. **Journal of the American Medical Women's Association**, v. 52, n. 3, p. 113-120, 1997.
20. UCHÔA, E. Contribuições da antropologia para uma abordagem das questões relativas à saúde do idoso. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 849-853, 2003.
21. LIMA-COSTA, M. F.; VERAS, R. Saúde pública e envelhecimento. **Cadernos de Saúde Pública**, R, v. 19, n. 3, p. 700-701, 2003.

22. LIMA-COSTA, M. F. et al. Desigualdade social e saúde entre idosos brasileiros: um estudo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 745-757, 2003.
23. DAVIM, R. M. B. et al. Estudo com idosos de instituições asilares no município de Natal/RN: características socioeconômicas e de saúde. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 518-254, 2004.
24. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE-OMS. **Envelhecimento Ativo: Uma Política de Saúde**. Brasília, 2005.
25. CHAIMOWICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n. 2, p. 184-200, 1997.
26. FRANCESCHI, C.; BONAFÈ, M. Centenarians as a model for healthy aging. **Biochemical Society Transactions**, v. 31, p. 457-461, 2003.
27. VEIGA, A. M. V. Imunidade e envelhecimento. In: FREITAS, E. V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 88, p. 846-855.
28. TARAZONA, R. et al. Basic biology and clinical impact of immunosenescence. **Experimental Gerontology**, v. 37, n. 2-3, p. 183-189, 2002.
29. PAWELEC, G. et al. T cells and aging. **Front Bioscience**, v. 7, p. d1056-d1183, 2002.
30. ROMANYUHKHA, A.; YASHIN, A. Age related changes in population of peripheral T cells: toward a model of immunosenescence. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 124, n. 4, p. 433-443, 2003.
31. RINK, L. et al. Altered cytokine production in elderly. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 102, p. 199-209, 1998.
32. PEREIRA, L. S. M. et al. Reduced production of hyperalgesic substances by mononuclear cells from aged rats incubated with carrageenan: role of interleukin 2 and prostaglandins. **Inflammation Research**, v. 52, p. 1-7, 2003.
33. ABBAS, A.; LICHTMAN, A. **Imunologia Celular e Molecular**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2005.

34. STREETZ, K. L. et al. Interleukin 6 and liver regeneration. **Gut**, v. 42, n. 2, p. 309-312, 2000.
35. KIECOLT-GLASER, J. K. et al. Chronic stress and age-related increases in the pro-inflammatory cytokine IL-6. **Proceedings of the National Academy Sciences**, v. 100, n. 15, p. 9090-9095, 2003.
36. LUZ, C. et al. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 124, p. 887-895, 2003.
37. KOSTER, A. et al. Association of Inflammatory Markers With Socioeconomic Status. **Journal of Gerontology Medical Sciences**, v. 61A, n. 3, p. 284-290, 2006.
38. UYEMURA, K. et al. The frailty elderly role of dendritic cells in the susceptibility of infection. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 123, p. 955-962, 2002.
39. BRUUNSGAARD, H. et al. Aging and proinflammatory cytokines. **Current Opinion in Hematology**, v. 8, p. 131-1, 2001.
40. REUBEN, D. B. et al. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur studies of successful aging. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 51, n. 8, p. 1125-1130, 2003.
41. ROUBENOFF, R. et al. Cytokines, Insulin-Like Growth Factor 1, Sarcopenia, and Mortality in Very Old Community-Dwelling Men and Women: The Framingham Heart Study. **American Journal of Medicine**, v. 115, n. 6, p. 429-435, 2003.
42. GALLUCCI, M. et al. Associations of the plasma interleukin-6 (IL-6) levels with disability and mortality in the elderly in the Treviso Longeva (TRELONG) Study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Suppl. 1, p. 193-198, 2007.
43. WALSTON, J. et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities. **Archives of International Medicine**, v. 162, n. 11, p. 2333-2341, 2002.
44. LENG, S. X. et al. Inflammation and frailty in older women. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 6, p. 864-871, 2007.

45. ERSHLER, W. B. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. **Journal American Geriatrics Society**, v. 41, p. 176-181, 1993.
46. MOHAMED-ALI, V. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, p. 4196-4200, 1997.
47. FEBBRAIO, M. A.; PEDERSEN, B. K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. **FASEB Journal**, v. 16, p. 1335-1347, 2002.
48. PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, p. 1154-1162, 2005.
49. BEHARKA, A. A. et al. Interleukin-6 production does not increase with age. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 56, p. B81-B88, 2001.
50. FERRUCCI, L. et al. The origins of age-related proinflammatory state. **Blood**, v. 105, n. 6, p. 2294-2299, 2005.
51. GRIMBLE, R. F. Inflammatory response in the elderly. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 6, p. 21-29, 2003.
52. FORSEY, R. J. et al. Plasma cytokine profiles in elderly humans. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 124, n. 4, p. 487-493, 2003.
53. HADDAD, F. et al. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, p. 911-917, 2005.
54. JENNY, N. S. et al. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 22, p. 2066-2071, 2002.
55. MORLEY, J. E.; BAUMGARTNER, R. N. Cytokine-related aging process. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 59A, n. 9, p. 924-929, 2004.
56. SCHAAP, L. A. et al. Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. **The American Journal of Medicine**, v. 119, n. 6, p. 526e9-526e17, 2006.

57. FERRUCCI, L. et al. Change in Muscle Strength Explains Accelerated Decline of Physical Function in Older Women With High Interleukin-6 Serum Levels. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 12, p. 1947-1954, 2002.
58. BARBIERI, M. et al. Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 284, p. E481-E487, 2003.
59. PENNIX, B. W. J. H. et al. Inflammatory Markers and Incident Mobility Limitation in the Elderly. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 52, n. 7, p. 1105-1113, 2004.
60. BAUTMANS, I. et al. Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatrics patients. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60A, n. 3, p. 361-367, 2005.
61. DOHERTY, T. J. Invited review: aging and sarcopenia. **Journal Applied Physiology**, v. 95, p. 1717-1727, 2003.
62. VISSER, M. et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60A, n. 3, p. 324-333, 2005.
63. VISSER, M. et al. Relationship of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α With Muscle Mass and Muscle Strength in Elderly Men and Women: The Health ABC Study. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 57A, n. 5, p. M326-M332, 2002.
64. ZHONG, S. et al. Sarcopenia of ageing: functional, structural and biochemical alterations. **Revista Brasileira De Fisioterapia**, v. 11, n. 2, p. 91-97, 2007.
65. PEREIRA, L. V.; ANDRADE, L. E. C. Introdução à genética molecular. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 41, n. 3, p. 157-166, 2001.
66. BIDWELL, J. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line database. **Genes and Immunity**, v. 1, p. 3-19, 1999.
67. MAAT, M. P. M. et al. Genetic influence on inflammation variables in the elderly. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24, p. 2168-2173, 2004.

68. STEPHENS, J. W. et al. Association between plasma IL-6, the IL-6 -174G>C gene variant and the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 90, p. 422-428, 2007.
69. JORDANIDES, N. et al. Allele associations reveal four prominent haplotypes at the human interleukin-6 (IL-6) locus. **Genes and Immunity**, v. 1, n. 7, p. 451-455, 2000.
70. RIVERA-CHAVEZ, F. A. et al. Interleukin-6 promoter haplotypes an interleukin-6 cytokine responses. **Shock**, v. 20, p. 218-223, 2003.
71. FERRARI, S. L. et al. A functional polymorphic variant in the interleukin-6 gene promoter associated with low bone resorption in postmenopausal women. **Arthritis and Rheumatism**, v. 44, n. 1, p. 196-201, 2001.
72. LICASTRO, F. et al. Interleukin-6 gene alleles affect the risk of Alzheimer disease and levels of the cytokine in blood and brain. **Neurobiology of Aging**, v. 921, p. 24-2003.
73. ILLIG, T. et al. Significant association of interleukin-6 gene polymorphism C-174G and A-598G with type 2 diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 10, p. 5053-5058, 2004.
74. GIACCONI, R. et al. The -174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. **Experimental Gerontology**, v. 39, p. 621-628, 2004.
75. REA, I. M. et al. Interleukin-6-gene C/G 174 polymorphism in nonagenarian and octogenarian subjects in the BELFAST study. Reciprocal effects on IL-6, soluble IL-6 receptor and for IL-10 in serum and monocyte supernatants. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 124, p. 555-561, 2003.
76. TONET, A. C. et al. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, p. 47-53, 2008.
77. VOZAROVA, B. et al. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. **Human Genetics**, v. 112, p. 409-413, 2003.
78. WANG, X.-Y. et al. Lack of association between human longevity and polymorphisms of IL-1 cluster, IL-6, IL-10 and TNF genes in Finnish

nonagenarians. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 123, p. 29-38, 2001.

79. BASSO, F. et al. Interleukin-6 -174G>C polymorphism and risk of coronary heart disease in west of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 22, p. 599-604, 2002.
80. ARDEN, N. K.; SPECTOR, T. D. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 12, p. 2076-2081, 1997.
81. CARMELLI, D. et al. The contribution of genetic influences to measures of lower-extremity function in older male twins. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 55, p. B49-B53, 2000.
82. FREDERIKSEN, H. et al. hand grip strength: a phenotype suitable for identifying genetic variants affecting mid- and late-life physical functioning. **Genetic Epidemiology**, v. 23, p. 110-122, 2002.
83. WALSTON, J. et al. Il-6 gene variation is not associated with increase serum levels of IL-6, muscle, weakness, or frailty in older women. **Experimental Gerontology**, v. 40, p. 344-352, 2005.
84. NICKLAS, B. J. et al. Physical function and its response to exercise: associations with cytokine gene variation in older adults with knee osteoarthritis. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60A, n. 10, p. 1292-1298, 2005.
85. MATIELLO-SVERZUT, A. C. Histopatologia do músculo esquelético no processo de envelhecimento e fundamentação para a prática terapêutica de exercícios físicos e prevenção da sarcopenia. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 10, p. 24-33, 2003.
86. IANNUZZI-SUCICH, M. et al. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 57A, n. 12, p. M772-M777, 2002.
87. KIM, J. et al. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. **The American journal of clinical nutrition**, v. 76, p. 378-383, 2002.

88. FRONTERA, W. R. et al. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, p. 1321-1326, 2000.
89. DESCHENES, M. R. Effects of aging on muscle fibre type and size. **Sports Medicine**, v. 34, n. 12, p. 809-824, 2004.
90. PERRIN, D. H. **Isokinetic Exercise and Assessment**. United States of America: Ed. Human kinetics Publishers, 1993. 212 p.
91. DROUIN, J. M. et al. Reliability and validity of the Biodex system 3 pro isokinetic dynamometer velocity, torque and position measurements. **European Journal Applied Physiology**, v. 91, n. 1, p. 22-29, Jan. 2004.
92. BAUMGARTNER, R. N. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 8, p. 755-763, 1998.
93. MELTON, L. J. et al. Epidemiology of sarcopenia. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 48, n. 6, p. 625-6, 2000.
94. GALLAGHER, D. et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender and ethnicity. **Journal of Applied Physiology**, v. 83, p. 229-239, 1997.
95. SUGAWARA, J. et al. Aged-related reductions in appendicular skeletal muscle mass: association with habitual aerobic exercise status. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 22, n. 3, p. 169-172, 2002.
96. FANTIN, F. et al. Longitudinal body composition changes in old men and women: interrelationships with worsening disability. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 62A, n. 12, p. 1375-1381, 2007.
97. LYNCH, N. A. et al. Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups. **Journal of Applied Physiology**, v. 86, p. 188-1, 1999.
98. JANSSEN, I. et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr . **Journal of Applied Physiology**, v. 89, p. 81-88, 2006.
99. HUGHES, V. A. et al. Longitudinal Muscle Strength Changes in Older Adults: Influence of Muscle Mass, Physical Activity, and Health. **Journal of Applied Physiology**, v. 95, p. 1717-1, 2001.

100. BORST, S. E. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. **Age and Ageing**, v. 33, n. 6, p. 548-555, 2004.
101. VOLPI, E. et al. Muscle tissue changes with aging. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 7, p. 405-410, 2004.
102. KRYGER, A. I.; ANDERSEN, J. L. Resistance training in the oldest old: consequences for muscle strength, fiber types, fiber size, and MHC isoforms. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 17, p. 422-430, 2007.
103. GREENLUND, L. J. S.; NAIR, K. S. Sarcopenia - consequences, mechanisms, and potential therapies. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 124, p. 287-299, 2003.
104. PHILLIPS, T.; LEEUWENBURGH, C. Muscle fiber-specific apoptosis and TNF α signaling in sarcopenia are attributed by life-long caloric restriction. **FASEB Journal**, v. 19, n. 668, p. 670-2005.
105. LIEW, A. et al. Sarcopenia: a common, often preventable disorder of aging. **Original Internist**, v. 10, n. 4, p. 29-34, 2003.
106. SOWERS, M. R. et al. Sarcopenia is related to physical functioning and leg strength in middle-aged women. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60A, n. 4, p. 486-490, 2005.
107. METTER, E. J. et al. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 57A, n. 10, p. B359-B365, 2002.
108. NEWMAN, A. B. et al. Strength, But Not Muscle Mass, Is Associated With Mortality in the Health, Aging and Body Composition Study Cohort. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61A, n. 1, p. 72-77, 2006.
109. COLBERT, L. H. et al. Physical Activity, Exercise, and Inflammatory Markers in Older Adults: Findings from The Health, Aging and Body Composition Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 52, n. 7, p. 1098-1104, 2004.
110. GLEI, D. A. et al. Do Chronic Stressors Lead to Physiological Dysregulation? Testing the Theory of Allostatic Load. **Psychosomatic Medicine**, n. 69, p. 769-776, 2007.

111. BERTOLUCCI, M.O mini-exame do estado mental em uma população geral. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 1-7, 1994.
112. DVIR, Z. **Isocinética: Avaliações Musculares, Interpretações e Aplicações Clínicas**. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2002.
113. KEATING, J. L.; MATYAS, T. A.The influence of subject and test design on dynamometric measurements of extremity muscles. **Physical Therapy**, v. 76, n. 8, p. 866-898, 1996.
114. DEAN, J. C. et al. Age-Related changes in maximal hip strength and movement speed. **Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 59A, n. 3, p. 286-292, 2004.
115. DIAS, J. M. D. et al. Relação isquiotibiais/quadríceps em mulheres idosas utilizando o dinamômetro isocinético. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 8, n. 2, p. 111-115, 2004.
116. AQUINO, M. A. et al. Isokinetic assessment of knee flexor/extensor muscular strength in elderly women. **Revista do Hospital das Clínicas**, v. 57, n. 4, p. 131-134, 2002.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Título: Efeito do polimorfismo -174 G/C da região promotora do gene da interleucina-6 sobre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular de mulheres idosas

Autores: D.S. Pereira¹, D.M.Garcia¹, F.M.S. Narciso¹, M.L.A.S. Santos¹, J.M.D. Dias¹, F.M. Coelho¹, O.T. Nóbrega², L.S.M. Pereira¹

1 Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação - Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

2 Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Gerontologia, Universidade Católica de Brasília

Instituição: Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, CEP 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais

Autor para correspondência: Av. Antônio Carlos, 6627, CEP 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais

Telefone: (0XX31) 3499-4783

ncia: Fax: (0XX31) 3499-4781

E-mail: leanismp.bh@terra.com.br; ou danisirineu@yahoo.com.br

Título para as páginas do artigo: Genótipo da IL-6, índices plasmáticos e força muscular em idosas

Palavras-Chave: interleucina-6, idoso, força muscular, genética

Artigo a ser enviado para Brazilian Journal of Medical and Biological Research, <http://www.bjournal.com.br/>.

A ser traduzido para o inglês

Abstract

O presente estudo investigou o efeito do polimorfismo de nucleotídeo único -174G/C da região promotora do gene da IL-6 sobre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular e, ainda, a associação entre dosagens de IL-6 e a força muscular em mulheres idosas. A amostra foi composta por 199 idosas entre residentes de instituições de longa permanência e da comunidade ($73,0 \pm 7,8$ anos) na cidade de Belo Horizonte, Brasil. O polimorfismo -174G/C foi determinado por seqüenciamento direto de produto da reação em cadeia da polimerase. As concentrações plasmáticas de IL-6 foram mensuradas pelo método ELISA. A força dos músculos da articulação do joelho foi avaliada pelo dinamômetro isocinético *Biodex System 3 Pro*[®]. Análise de covariância (ANCOVA) foi usada para investigar o efeito do polimorfismo sobre os índices de IL-6 e força muscular, e correlação de *Pearson* para avaliar a relação entre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular. O polimorfismo -174G/C afetou os índices plasmáticos de IL-6 em mulheres idosas ($p < 0,01$), uma vez que homozigotas para o alelo G apresentaram índices de IL-6 superiores (GG 3,85 pg/ml, GC+CC 2,13 pg/ml). Não houve influência do polimorfismo sobre a força muscular das idosas ($p > 0,05$). Nenhuma associação foi encontrada entre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular de extensores ($r = 0,087$; $p = 0,306$) e flexores de joelho ($r = -0,011$; $p = 0,894$). Os resultados deste estudo dão suporte às evidências de que o polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 contribui para a variabilidade individual dos índices plasmáticos da IL-6 em mulheres idosas. Não houve influência do genótipo estudado sobre o desempenho muscular das idosas avaliadas.

Introdução

O processo de envelhecimento está associado a uma atividade inflamatória crônica subclínica, em que ocorre a elevação idiopática dos índices séricos de mediadores inflamatórios como interleucina(IL)-1, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-6 e proteínas da fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), dentre outros mediadores (1;2). Esse estado subclínico de inflamação tem sido ligado ao processo patológico de várias doenças relacionadas à idade, ao aumento de incapacidades e mortalidade em idosos (1-4).

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica multifuncional, de reconhecida ação pró e anti-inflamatória, que exerce um importante papel na homeostase dos sistemas imunológico e neuroendócrino, assim como no equilíbrio de vias pro-inflamatórias/anti-inflamatórias e em respostas ao estresse (1;2;5). Há evidências de que a concentração de IL-6 aumenta no sobrenadante de culturas de células mononucleares do sangue periférico e no plasma de indivíduos idosos (1;6-9). Índices plasmáticos elevados de IL-6 são relacionados a doenças cardiovasculares e reumáticas, declínio funcional e mortalidade em idosos (1;6;8;9).

A expressão de IL-6 sofre grande modulação conforme sua variante alélica(10). Sabe-se que o gene da IL-6 possui cerca de 50 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em sua região promotora, a exemplo das variantes -597G/A, -572G/C, -373A/T e -174G/C, dentre outros (11-13). Vários estudos descrevem o efeito do polimorfismo -174G/C na região promotora do gene sobre a produção de IL-6 tanto *in vivo* (14-16) quanto *in vitro* (11-13). A mudança de bases nitrogenadas guanina para citosina (G \rightarrow C), na posição -174 parece afetar a transcrição do gene da IL-6, modulando as dosagens plasmáticas dessa citocina em indivíduos jovens, idosos e centenários (11;13;14;16). Contudo, os resultados dos estudos em relação à atividade e aos efeitos dos polimorfismos sobre os índices plasmáticos desses mediadores e a suscetibilidade a diferentes doenças são contraditórios.

Evidências sugerem que fatores genéticos podem influenciar a função física de idosos, sendo que a hereditariedade para a força muscular pode variar entre 36% a 65% (17-19). Contudo, existem poucos dados sobre genes específicos que podem contribuir para a incapacidade física relacionada ao envelhecimento. Nesse aspecto, os genes envolvidos na regulação do processo inflamatório, que ocorre com o aumento da idade, podem contribuir para a variação individual dos índices plasmáticos das citocinas e da força muscular em idosos. No entanto, apesar das evidências indicando a ação da IL-6 como um dos fatores relacionados à redução da massa e força muscular (sarcopenia) e a importância da variação genética na regulação dessa citocina, os estudos investigando o impacto do polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 sobre as variáveis de desempenho muscular são escassos.

Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar o efeito do polimorfismo de nucleotídeo único -174G/C da região promotora do gene da IL-6 sobre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular em mulheres idosas. A associação entre as dosagens plasmáticas de IL-6 e a força muscular também foi analisada.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo de corte transversal, do tipo observacional, com uma amostra de conveniência composta por mulheres idosas residentes em instituições de longa permanência e na comunidade, da região metropolitana da cidade de Belo Horizonte. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ETIC 322/07) e todas as voluntárias assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido concordando em participar do estudo, de acordo com os princípios da Declaração Helsinki.

Amostra

A seleção da amostra foi realizada por conveniência, sendo as participantes recrutadas por recrutamento consecutivo em instituições de longa permanência, centros de saúde, grupos

de convivência de terceira idade e por publicação em jornais locais. Os critérios de inclusão no estudo foram mulheres com idade igual ou superior a 60 anos, residentes em instituições de longa permanência e na comunidade. Foram excluídas idosas com doença inflamatória em fase aguda, drogas que atuam no sistema imunológico; presença de alterações cognitivas detectáveis pelo Mini-Exame do Estado Mental (20); ocorrência de amputação ou fratura de membros inferiores nos últimos seis meses e a presença de seqüelas neurológicas.

Para a amostragem na comunidade, inicialmente foram contactadas 455 voluntárias potenciais, sendo selecionadas 153 idosas por meio dos critérios de inclusão e exclusão. Dessas, oito desistiram de participar - quatro por problemas de saúde (cirurgia da catarata, erisipela, trombose venosa profunda e alterações cardíacas) e quatro por dificuldades de se deslocarem ao local das avaliações, totalizando 145 idosas da comunidade. Devido à grande prevalência de alterações cognitivas, doenças em fase aguda, uso de medicamentos com ação sobre o sistema imunológico e recusa de algumas instituições em participar, a amostra em instituições de longa permanência foi constituída por 57 idosas. Assim, dentre idosas da comunidade e de instituições de longa permanência, foram selecionadas para o estudo 202 participantes

Medidas

Para caracterização da amostra, os dados sócio-demográficos (idade, estado civil, escolaridade e renda pessoal) e as informações relativas às condições clínicas das idosas (presença de comorbidades, número e tipo de medicamentos, índice de massa corporal /IMC, presença de dor; capacidade de deambulação e ocorrência de quedas no último ano), foram obtidos por meio de um questionário estruturado e avaliação clínica, realizadas por avaliadores previamente treinados.

A avaliação da força muscular foi realizada por meio do dinamômetro isocinético *Biodex System 3 Pro®* (*Biodex Medical Systems Inc., Shirley, NY, USA*). Os grupos

musculares avaliados foram os extensores e flexores da articulação do joelho do membro dominante. O trabalho normalizado por massa corporal, selecionado como parâmetro de desempenho muscular, foi obtido por meio de contrações concêntricas, a uma velocidade angular de 60°/segundo, com cinco repetições. Todos os cuidados e ações do protocolo de avaliação sugerido pelo fabricante, como posicionamento da voluntária, calibração, correção pela gravidade, familiarização e incentivo verbal vigoroso foram observados. Considerando as dificuldades em selecionar e deslocar as idosas institucionalizadas ao local das avaliações, a força muscular foi mensurada apenas em idosas da comunidade.

Dosagem de IL-6

As concentrações plasmáticas de IL-6 foram mensuradas por meio do método ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay), usando kits de alta sensibilidade Quantikine®HS, R&D Systems, Mineapolis, USA, segundo as recomendações do fabricante. As medidas desse mediador foram realizadas em duplicatas e os resultados foram apresentados como a média e desvio padrão. A leitura das amostras foi realizada por um leitor de microplacas ajustado para 490nm e correção do comprimento de onda a 650nm.

Identificação do genótipo

O DNA total foi isolado de amostras de plasma periférico usando o QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen 51106), de acordo com as recomendações do fabricante. O polimorfismo -174G/C da região promotora do gene da IL-6 (rs1800795) foi determinado pelo seqüenciamento direto do produto da reação em cadeia da polimerase. Uma região de 628 bp do gene da IL-6 contendo o ponto polimórfico foi amplificada usando um par específico de primers: 5'-GAACACAGAAGAACTCAGATGACTGG-3' (sense) e 5'-AGGAGTTCATAGCTGGGCTCCTGGAG-3' (antisense). As reações foram realizadas em tubos contendo 100 ng DNA, 10mM Tris-HCl pH 9.2, 25 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP, 20 pmol de cada primer, 0.5 µg de albumina purificada (purified chicken albumin) e

uma unidade de *Taq* DNA polymerase (Phoneutria, Minas Gerais, Brasil) em um volume final de 50 µl. Após um minuto de aquecimento inicial de 80°C e uma desnaturação inicial por 2 minutos a 94°C, a amplificação foi realizada por 36 ciclos de 40 segundos a 94°C, 45 segundos a 64°C e 50 segundos a 72°C, seguidos de 5 minutos a 72°C. Cada produto de PCR foi diretamente seqüenciado no ABI PRISM 3700 DNA analyzer (Applied Biosystems, Foster City, USA), usando o primer 5'-GCCTCAGAGACATCTCCAGTCC-3'. Cada sequência obtida foi examinada por meio do Staden software package (MRC, Cambridge, UK) e confirmada por inspeção visual.

Análise Estatística

A descrição da amostra foi realizada por meio de medidas de tendência central (média e desvio-padrão) e frequência para as variáveis sócio-econômicas e clínicas. A violação do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testada por meio do Teste *Qui-Quadrado*, considerando um $p < 0,05$.

O efeito do polimorfismo sobre os índices de IL-6 e a força muscular das idosas foi investigado por meio de análise de covariância ANCOVA. Considerando a heterogeneidade da amostra e a reconhecida associação de algumas variáveis com os índices plasmáticos de IL-6 e força muscular, foi realizado um teste de covariância em que dosagens de IL-6 foram consideradas variável dependente enquanto genótipo, procedência (institucionalizadas ou na comunidade) e a presença de osteoartrite constituíram fatores fixos (independentes). A idade e o índice de massa corporal (IMC) foram empregadas como covariáveis.

O índice de correlação de *Pearson* (r) foi utilizado para avaliar a relação entre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular. A normalidade dos dados foi verificada pelo Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade de variâncias pelo teste de Levene. Em todas as análises foi considerado o índice de significância $\alpha = 0,05$. As análises foram realizadas pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows (Versão 15.0).

Resultados

Das as 202 idosas provenientes da comunidade e de instituições de longa permanência, que satisfizeram os critérios de inclusão, participaram do estudo 199 voluntárias, sendo 55 residentes em instituições e 144 na comunidade. Três idosas (duas institucionalizadas e uma da comunidade) foram excluídas por não ter sido possível a obtenção do genótipo para o polimorfismo -174G/C do gene da IL-6. As características sócio-demográficas e clínicas da amostra total estudada são apresentadas na Tabela 1.

Os genótipos foram consistentes com as proporções do equilíbrio de Hardy-Weinberg (58,3% GG; 39,2% GC; 2,5% CC; $p > 0,05$). A frequência dos genótipos para o polimorfismo -174G/C e os índices plasmáticos de IL-6 são apresentados na tabela 2. Para a análise os genótipos foram agrupados como GG vs GC+CC.

Segundo o teste de covariância ANCOVA, a diferença entre as médias dos índices plasmáticos de IL-6 foi significativa entre os grupos de genótipo GG vs GC+CC, sendo que idosas com o genótipo GG apresentaram maiores índices dessa citocina quando comparadas àquelas portadoras do alelo C. O efeito do polimorfismo sobre os índices da IL-6 manteve-se significativo mesmo quando a influência e interações entre as variáveis procedência (instituição ou comunidade), presença de OA e o IMC foram controladas ($F=10,99$; $p < 0,01$).

Na análise da variância das dosagens de IL-6 atribuída aos fatores genótipo e procedência, o polimorfismo apresentou um efeito relativo elevado sobre os índices de IL-6 (η^2 parcial = 0,058), no entanto, inferior ao efeito da procedência sobre esse mediador (η^2 parcial = 0,189). Além disso, foi verificada uma interação entre a procedência e o polimorfismo -174G/C ($F=5,84$; $p=0,02$), com o efeito do genótipo sobre os índices da IL-6 sendo maior nas idosas institucionalizadas em relação às idosas da comunidade. Ao se comparar as dosagens de IL-6 entre os grupos de genótipos GG vs GC+CC, foi observado

índices mais acentuados em idosas institucionalizadas quando comparadas às que vivem na comunidade ($p < 0,05$).

Para a análise do efeito do polimorfismo sobre a força muscular, 139 das 144 idosas da comunidade foram submetidas à avaliação no dinamômetro isocinético, sendo que 5 desistiram de participar dessa fase do estudo. Não foi observada diferença na força muscular de extensores e flexores da articulação de joelho, avaliada pelo trabalho/massa corporal das idosas da comunidade, entre os grupos de genótipos GG vs GC+CC ($p > 0,05$). Do mesmo modo nenhuma associação foi encontrada entre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular de extensores ($r = 0,087$; $p = 0,306$) e flexores de joelho ($r = -0,011$; $p = 0,894$).

Discussão

Em relação ao perfil sócio-demográfico e clínico da população estudada, os resultados encontrados estão de acordo com achados da literatura no que se refere à baixa escolaridade e baixa renda. Observa-se que a amostra apresentou tendência ao excesso de peso, de acordo com pontos de corte para idosos de Lipschitz (21), e alta prevalência de osteoartrite.

A análise de covariância demonstrou que o polimorfismo -174G/C afetou os índices plasmáticos de IL-6 em mulheres idosas independente de residirem na comunidade e institucionalizadas ($p < 0,01$). No grupo de idosas com o genótipo GG foi observado maiores índices de IL-6, a exemplo do que foi observado em outro recente estudo brasileiro (22). Esse efeito foi significativo mesmo quando fatores relacionados aos índices de IL-6 foram controlados, como as variáveis: procedência (instituição ou comunidade), presença de OA, idade e o IMC. No entanto, observou-se que o fator procedência das idosas afetou fortemente os índices plasmáticos de IL-6, com as idosas institucionalizadas apresentando índices de IL-6 comparativamente superiores às da comunidade.

Os idosos institucionalizados, geralmente, representam uma população diferenciada: apresentam mais doenças associadas, comorbidades, maior prevalência de depressão e dependência para realização de tarefas diárias. Além disso, vivem sem o contato familiar multigeracional e social, sendo submetidos a uma rotina e intervenções peculiares à instituição onde vivem. Pesquisas têm documentado o impacto da rede e suporte social sobre a desregulação de parâmetros fisiológicos, sendo associados à morbidade e mortalidade (23;24). Evidências crescentes apontam a relação entre condições sociais e ambientais adversas e índices elevados de mediadores inflamatórios (23;24). Dessa forma, as condições sob as quais os idosos institucionalizados vivem podem contribuir para uma condição crônica de estresse biopsicossocial, que por sua vez pode influenciar os índices plasmáticos dos mediadores pró-inflamatórios. Esses fatores poderiam explicar o impacto da institucionalização sobre os índices plasmáticos aumentados de IL-6 na amostra estudada.

No presente estudo, também foi observado um efeito interativo significativo entre o genótipo e a procedência das idosas. As idosas institucionalizadas apresentaram índices plasmáticos de IL-6 mais altos quando comparadas àquelas residentes na comunidade indicando que o efeito do genótipo sobre os índices da IL-6 parece ser maior nas idosas institucionalizadas. Estudos recentes têm demonstrado que o controle da expressão da IL-6 é extremamente complexo, sendo regulado por diferentes mecanismos e fatores (10;12;25). A região promotora dos genes comporta-se como um sofisticado biossensor em relação à homeostase do sistema imunológico, às alterações hormonais e diferentes fatores ambientais, como hábitos alimentares e condições de estresse, determinadas por estilo de vida, questões sociais e psicoemocionais (26). Nesse contexto, a condição de institucionalização das idosas poderia ocasionar desequilíbrios de ordem nutricional e psico-somáticas com repercussões inflamatórias, potencializando efeito de um genótipo propenso a maior produção de citocinas.

Todavia, mesmo sendo influenciado por fatores ambientais, o efeito do polimorfismo -174G/C sobre as dosagens de IL-6 foi significativo tanto para idosas institucionalizadas quanto para idosas residentes na comunidade. Tal fato indica que indivíduos homocigotos GG apresentam índices maiores de IL-6 mesmo em condições sociais e ambientais distintas, fornecendo forte evidência de que o genótipo interferiu significativamente nos índices plasmáticos de IL-6, na amostra estudada. Esses resultados confirmam evidências existentes na literatura em que o genótipo -174GG está associado à maior produção de IL-6 tanto *in vitro* (11;13) quanto *in vivo* (13;14), ao mesmo tempo em que difere de achados em que essa influência genética seria dependente do sexo (13;14). Olivieri *et al.*(13) analisaram o efeito do polimorfismo -174G/C na produção de IL-6 *in vitro* e *in vivo*, em uma amostra de 62 indivíduos com idade entre 29 e 93 anos. Uma associação significativa entre o polimorfismo -174G/C e a produção de IL-6 foi observada, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, sendo que indivíduos GG apresentaram maiores índices de IL-6 em relação aos sujeitos CC+GC, sendo esta associação significativa apenas para indivíduos do sexo masculino, corroborando com os resultados descritos por Bonafè *et al* (14). Contudo, na literatura informações sobre esta especificidade quanto ao sexo são limitadas, mas indicam possíveis interações entre os genes e os hormônios sexuais (27).

Outros autores, ao investigarem a associação do polimorfismo -174G/C com doenças específicas e longevidade, encontram resultados controversos em relação aos genótipos (15;28;29). Rea *et al.*(30) avaliaram mudanças na frequência do homocigoto GG para o polimorfismo na posição -174G/C do gene para IL-6 com o envelhecimento. Esses autores verificaram que ocorreu uma diminuição de 10% na frequência desse genótipo com o avançar da idade, sendo que indivíduos homocigotos para o alelo C apresentaram maiores índices de IL-6. Consistente com esses resultados, em um estudo com idosos acima de 80 anos,

acompanhados por um período de 6 anos, o alelo C foi associado a altos índices plasmáticos de IL-6 em octagenários (15).

Uma importante questão deve ser considerada em relação aos resultados conflitantes na literatura. O processo de envelhecimento e as condições de saúde relacionadas à idade são fenótipos complexos, influenciados pela interação entre genes e diferentes fatores ambientais. Dessa forma, os diferentes resultados observados entre os estudos, possivelmente, decorrem de interações entre estilo de vida e fatores genéticos, juntamente com diferenças culturais e étnicas através dos diferentes países.

Existem poucas investigações sobre o impacto do polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 em variáveis de desempenho muscular. Neste estudo, não foi observado efeito do polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 sobre a força muscular de extensores e flexores de joelho, avaliada pelo trabalho/massa corporal das idosas da comunidade ($p>0,05$). Esses resultados corroboram com evidências descritas na literatura (31;32). Roth *et al.*(31), investigaram a associação entre polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 massa e força muscular em 242 indivíduos (110 homens e 132 mulheres), com idade entre 21 e 92 anos. Esses autores verificaram uma associação entre este polimorfismo e massa muscular, mas não com a força muscular (31). Walston *et al.*(32) investigaram a associação de diferentes alelos do gene da IL-6 com e as variáveis dosagem plasmática de IL-6, força muscular e fragilidade, em duas coortes de idosos. Nenhuma relação foi encontrada entre o índice plasmático da IL-6, força muscular (força de preensão manual e força isométrica de extensores de joelho e flexores de quadril) e fragilidade com os polimorfismos ou com haplotipos investigados para o gene da IL-6, incluindo o polimorfismo -174G/C

No entanto, esses achados devem ser interpretados com cautela uma vez que a abordagem focada no polimorfismo do gene de um único mediador inflamatório pode ser limitada. Outros mediadores além da IL-6 têm importante ação catabólica no músculo e, do

mesmo modo, suas dosagens sofrem influência de polimorfismos funcionais na região promotora de seus genes, como por exemplo o TNF- α . Outro ponto a ser considerado, é que possíveis interações entre os genes dessas citocinas podem contribuir para a variabilidade no desempenho muscular, observada com a idade, e mascarar efeitos isolados de um único polimorfismo. Tal fato exige uma investigação mais ampla e complexa em relação a interações entre polimorfismos de diferentes genes e sua influência sobre fenótipos específicos, como a força muscular.

Estudos, laboratoriais e clínicos, demonstram que índices elevados de IL-6 são associados à redução da massa e força muscular em idosos (8;33;34). O mecanismo pelo qual essas citocinas contribuem para alteração muscular ainda permanece incerto, mas é direcionado à sua ação catabólica no músculo, com redução de proteína miofibrilar, estando relacionada à sarcopenia (8;35). Contudo, na amostra deste estudo não foi observada correlação entre a força muscular e as dosagens plasmáticas de IL-6.

Nenhuma correlação entre a força muscular e os índices plasmáticos de IL-6 das idosas da comunidade foi verificada. Esses resultados podem ser explicados pelo fato de que os índices plasmáticos encontrados nas idosas avaliadas ($1,87 \pm 2,49$ pg/ml) não tenham atingido o limiar necessário para influenciar o desempenho muscular das participantes deste estudo. Em uma coorte de 627 mulheres idosas, apresentando incapacidades (de moderada a grave), Ferrucci et al.(33) verificaram que aquelas com índices plasmáticos de IL-6 acima de 3.1 pg/ml apresentaram maior redução na força muscular dos extensores de joelhos e também na capacidade de realizar atividades de vida diária.

Algumas limitações desse estudo devem ser consideradas. O fato de tratar-se de uma amostra de conveniência impede que os resultados do estudo sejam generalizados, limitando sua validade externa. Outro ponto a ser considerado é que o nível de atividade física das idosas não foi registrado. Existem evidências de que a atividade física apresenta um efeito

anti-inflamatório, com redução dos índices plasmáticos de mediadores inflamatórios, de modo que indivíduos fisicamente ativos apresentam menores índices plasmáticos de IL-6. Durante o exercício físico ocorre liberação de IL-6, produzida pelo músculo (miocina), acompanhada pela síntese de citocinas anti-inflamatórias, como IL-1ra, receptor solúvel de TNF- α (sTNFR) e IL-10. Além disso, a atividade física tem se mostrado como estratégia efetiva para a prevenção e tratamento da sarcopenia (36;37). Dessa forma, a prática de atividade física, se realizada pelas participantes, pode ter influenciado os resultados encontrados em relação ao efeito dos genótipos sobre a força muscular, bem como contribuído para os índices mais baixos de IL-6 encontrados nas idosas da comunidade.

Os resultados deste estudo dão suporte às evidências de que o polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 influencia os índices plasmáticos da IL-6 em idosas residentes em instituições de longa permanência e na comunidade. Esse efeito permaneceu mesmo quando a influência e interações entre os fatores que reconhecidamente interferem na produção de IL-6 foram controlados. Além disso, uma interação entre o polimorfismo -174G/C e a procedência das idosas foi identificada, sugerindo que fatores ambientais podem modular os efeitos dos genótipos sobre a produção de IL-6. Não foi observado efeito do polimorfismo sobre a força muscular de extensores e flexores da articulação de joelho e nenhuma associação foi encontrada entre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular em idosas da comunidade.

Referências

1. Krabbe KS, Perdersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39(5):687-699.
2. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61A(6):575-584.
3. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti M-C, Cohen HJ et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(6):639-646.
4. Franceschi C, Bonafè M. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans* 2003; 31:457-461.
5. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51:245-270.
6. Grimble RF. Inflammatory response in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6:21-29.
7. Forsey RJ, Thompson JM, Erneurudh J, Hurst TL, Strindhall J, Johanson B et al. Plasma cytokine profiles in elderly humans. *Mech Ageing Dev* 2003; 124(4):487-493.
8. Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adanis GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol* 2005; 98:911-917.
9. Ferrucci L, Corsi AM, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005; 105(6):2294-2299.

10. Pantsulaia I, Trofimov S, Kobylansky E, Livshits G. Genetic and environmental influences on IL-6 and TNF plasma levels in apparently healthy general population. *Cytokine* 2002; 19(3):138-146.
11. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukine-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and association with systemic-onset Juvenile Chronic Arthritis. *J Clin Invest* 1998; 102:1369-1376.
12. Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem* 2000; 275(24):18138-18144.
13. Olivieri F, Bonafè M, Cavallone L, Giovagnetti S, Marchegiani F, Cardelli M et al. The -174C/G locus affects in vitro/in vivo IL-6 production during aging. *Exp Gerontol* 2002; 37:309-314.
14. Bonafè M, Olivieri F, Cavallone L, Giovagnetti S, Marchegiani F, Cardelli M et al. A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *Eur J Immunol* 2001; 31:2357-2361.
15. Bruunsgaard H, Christiansen L, Pedersen AN, Schroll M, Jorgesen T, Pedersen BK. The IL-6 -174G/C polymorphism is associated with cardiovascular diseases and mortality in 80-year-old humans. *Exp Gerontol* 2004; 39:255-261.
16. Christiansen L, Bathum L, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Christensen K. Modest implication of interleukin-6 promoter polymorphisms in longevity. *Mech Ageing Dev* 2004; 125:391-395.

17. Arden NK, Spector TD. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:2076-2081.
18. Carmelli D, Kelly-Hayes M, Wolf PA. The contribution of genetic influences to measures of lower-extremity function in older male twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55:B49-B53.
19. Frederiksen H, Gaist D, Petersen HC. Hand grip strength: a phenotype suitable for identifying genetic variants affecting mid- and late-life physical functioning. *Genet Epidemiol* 2002; 23:110-122.
20. Bertolucci M. O mini-exame do estado mental em uma população geral. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52(1):1-7.
21. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994; 21(1):55-67.
22. Tonet AC, Karnikowski M, Moraes CF, Gomes L, Karnikowski MGO, Córdova C et al. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41:47-53.
23. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(15):9090-9095.
24. Gleib DA, Goldman N, Chuang Y-L, Weinstein M. Do Chronic Stressors Lead to Physiological Dysregulation? Testing the Theory of Allostatic Load. *Psychosom Med* 2007; 69:769-776.

25. Maat MPM, Bladbjerg EM, Hjelmberg JB, Bathum L, Jespersen J, Christensen K. Genetic influence on inflammation variables in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:2168-2173.
26. Harris TB, Launer LJ, Eiriksdottir G, Kjartansson O, Jonsson PV, Sigurdsson GTG et al. Age, gene/environment susceptibility-Reykjavik Study: multidisciplinary applied phenomics. *Am J Epidemiol* 2007; 165(9):1076-1087.
27. Bruunsgaard H, Pedersen AN, Skinhoj P, Pedersen B. Impaired production of proinflammatory cytokines in response to lipopolysaccharide (LPS) stimulation in elderly humans. *Clin Exp Immunol* 1999; 118:235-241.
28. Stephens JW, Hurel SJH, Lowe GDO, Rumley A, Humphries SE. Association between plasma IL-6, the IL-6 -174G>C gene variant and the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Mol Genet Metab* 2007; 90:422-428.
29. Humphries S, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6 -174G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 2001; 22:2243-2252.
30. Rea IM, Ross OA, Armstrong M, McNerlan S, Alexander DH, Curran MD et al. Interleukin-6-gene C/G 174 polymorphism in nonagenarian and octogenarian subjects in the BELFAST study. Reciprocal effects on IL-6, soluble IL-6 receptor and for IL-10 in serum and monocyte supernatants. *Mech Ageing Dev* 2003; 124:555-561.
31. Roth SM, Schragar MA, Lee MR, Metter EJ, Hurley BF, Ferrell RE. Interleukin-6 (IL-6) genotype is associated with fat-free mass in men but not women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58A(12):1085-1088.

32. Walston J, Arking DE, Fallin D, Li T, Beamer B, xue Q et al. Il-6 gene variation is not associated with increase serum levels of IL-6, muscle, weakness, or frailty in older women. *Exp Gerontol* 2005; 40:344-352.
33. Ferrucci L, Pennix BWJH, Volpato S, Harris TB, Banden-Roche K, Balfour J et al. Change in Muscle Strength Explains Accelerated Decline of Physical Function in Older Women With High Interleukin-6 Serum Levels. . *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(12):1947-1954.
34. Barbieri M, Ferrucci LR, Ragno E, Corsi A, Bandinelli S, Bonafè M et al. Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284:E481-E487.
35. Bautmans I, Njemini R, Lambert M, Demanet C, Mets T. Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatrics patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60A(3):361-367.
36. Taaffe DR. Sarcopenia - exercise as a treatment strategy. *Aust Fam Physician* 2006; 35(3):130-133.
37. Kryger AI, Andersen JL. Resistance training in the oldest old: consequences for muscle strength, fiber types, fiber size, and MHC isoforms. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17:422-430.

Tabela 1: Características sócio-demográficas e clínicas das idosas avaliadas

Variável	Instituição	Comunidade	Amostra Total
	n = 55 (28%)	n = 144 (72%)	n = 199
Idade	77,36 ± 9,5	71,3 ± 6,2	73,0 ± 7,8
Escolaridade			
sem escolaridade	13 (23,6%)	13 (9%)	26 (13%)
de 1 a 7 anos de escolaridade	31 (56,3%)	63 (11,1%)	94 (47%)
8 anos ou mais de escolaridade	11 (20%)	68 (47,2%)	79 (40%)
Estado civil			
solteiras	35 (63,6%)	6 (4,2%)	41 (20,6%)
casadas	0	59 (41%)	59 (29,6%)
viúvas	17 (30,9%)	57 (39,6)	74 (37,2%)
divorciadas	3 (5,5%)	22 (15,3%)	25 (12,6%)
Renda			
< 2 salários	51 (92,7%)	46 (31,9%)	96 (49,3%)
2 – 3,99 salários	4 (7,3%)	51 (35,4%)	55 (27,6%)
≥ 4 salários	0	46 (31,9%)	46 (23,1%)
IMC (kg/m²)	25,27 ± 5,5	28,9 ± 4,7	28,0 (± 5,2)
Osteoartrite	26 (47%)	113 (78,5%)	139 (70%)
HAS	27 (49%)	91 (63,2%)	118 (59%)

Nas variáveis categóricas (sexo, escolaridade e estado civil): frequência e porcentagem;

Na variável contínua (idade): média e desvio padrão. IMC = índice de massa corpórea;

HAS = hipertensão arterial sistêmica

Tabela 2: Distribuição dos genótipos e índices plasmáticos de IL-6 por procedência

Variável	Instituição	Comunidade	Amostra Total
GG	34 (61,8%)	82 (56,9%)	116 (58,3%)
GC	20 (36,4%)	58 (40,3%)	78 (39,2)
CC	1 (1,8%)	4 (2,8%)	5 (2,5)
IL-6 (pg/ml)	6,37 ± 6,31	1,87 ± 2,49	3,13± 4,40

IL-6 = índices plasmáticos de interleucina-6 : média e desvio padrão

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivos verificar o efeito do polimorfismo de nucleotídeo único -174G/C da região promotora do gene da IL-6 sobre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular de mulheres idosas e, ainda, a associação entre as dosagens desse mediador inflamatório sobre a força muscular, determinada pela variável trabalho por massa corporal avaliada pelo dinamômetro isocinético.

Os resultados demonstram que o polimorfismo -174G/C afetou os índices plasmáticos de IL-6 em mulheres idosas residentes em comunidade e em instituições de longa permanência (GG 3,85 pg/ml; GC+CC 2,13 pg/ml; $p < 0,01$). Esse efeito permaneceu mesmo quando fatores que conhecidamente influenciam os índices de IL-6 foram controlados, como as variáveis: procedência (instituição ou comunidade), presença de OA, idade e o IMC ($F=10,99$; $p < 0,01$). Esses resultados confirmam evidências existentes na literatura de que em que o genótipo -174GG está associado à maior produção de IL-6 tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Houve um efeito interativo significativo entre o genótipo e a procedência das idosas. As idosas residentes em instituições de longa permanência apresentaram índices plasmáticos de IL-6 mais altos quando comparadas àquelas residentes na comunidade ($F=5,84$; $p=0,02$) indicando que o efeito do genótipo sobre os índices da IL-6 parece ser maior nas idosas institucionalizadas. Fatores ambientais peculiares ao contexto da institucionalização podem interagir com os genes dos mediadores inflamatórios e potencializar os efeitos de um genótipo propenso a maior produção de citocinas. Nesse aspecto, particular atenção deve ser dada a este grupo uma vez que intervenções como a atividade física pode trazer benefícios, como a redução dos índices de mediadores inflamatórios e melhora da função muscular.

Neste estudo, não foi observado efeito do polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 sobre a força muscular de extensores e flexores de joelho, avaliada pelo trabalho/massa corporal das idosas da comunidade ($p > 0,05$). Esses resultados corroboram com evidências descritas na literatura. Entretanto, deve-se considerar que outros fatores, como a interação entre genes de mediadores inflamatórios que possuem efeitos catabólicos no músculo, podem afetar o desempenho muscular e mascarar os efeitos do polimorfismo analisado.


Nenhuma correlação entre a força muscular e os índices plasmáticos de IL-6 foi verificada nas idosas da comunidade. Esses resultados podem ser explicados pelo fato de que os índices plasmáticos encontrados nas idosas avaliadas ($1,87 \pm 2,49$ pg/ml) não tenham atingido o limiar necessário para influenciar o desempenho muscular das participantes deste estudo, uma vez que estudos coorte verificaram que apenas índices plasmáticos de IL-6 acima de 3.1 pg/ml foram associados à redução na força muscular de idosos.

Uma limitação a ser considerada neste estudo é o fato de que o nível de atividade física das idosas não foi registrado. Existem evidências de que a atividade física apresenta um efeito anti-inflamatório, com redução dos índices plasmáticos de mediadores inflamatórios, de modo que indivíduos fisicamente ativos apresentam menores índices plasmáticos de IL-6. Durante a realização do exercício físico há liberação de IL-6, produzida pelo músculo (miocina), acompanhada pela síntese de citocinas anti-inflamatórias, como IL-1ra, receptor solúvel de TNF- α (sTNFR) e IL-10. Além disso, a atividade física tem se mostrado como estratégia efetiva para a prevenção e tratamento da sarcopenia. Dessa forma, a prática de atividade física, se realizada pelas participantes, pode ter influenciado os resultados encontrados em

relação ao efeito dos genótipos sobre a força muscular, bem como contribuído para os baixos índices de IL-6 encontrados nas idosas da comunidade.

Este foi o primeiro estudo que investigou a ação de variações funcionais na região promotora do gene da IL-6 sobre a produção desse mediador inflamatório e força muscular em uma amostra de mulheres idosas residentes em instituições de longa permanência e na comunidade. Futuros estudos são necessários para esclarecer a relação entre a variação genética dos mediadores inflamatórios e o desempenho muscular de indivíduos idosos e o efeito de suas possíveis interações.

ANEXO 1

	Universidade Federal de Minas Gerais Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP
---	--


Parecer nº. ETIC 322/07

Interessado(a): Profa. Leani Souza Máximo Pereira
Departamento de Fisioterapia
EEFFTO -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 01 de agosto de 2007, o projeto de pesquisa intitulado "**Associação entre os níveis plasmáticos dos mediadores inflamatórios Interleucina-6 e Fator de necrose tumoral e as características clínicas e funcionais de idosos fragilizados**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Marli/Elena de Lima Perez Garcia
Coordenadora do COEP-UFMG

O presente estudo faz parte, como subprojeto, do projeto de pesquisa acima citado



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto nº ETIC 322/07– **EMENDA 01/08**

Interessada : Profa. Leani Souza Máximo Pereira
Departamento de Fisioterapia
EEFFTO-UFMG

DECISÃO

Solicita: Emenda ao projeto ETIC 322/07

O pesquisador solicita emenda ao projeto intitulado “**Associação entre os níveis dos mediadores inflamatórios Interleucina-6 e Fator de Necrose Tumoral e as características clínicas e funcionais de idosos fragilizados**” – ETIC 322/07, anteriormente aprovado pelo COEP em 01 de agosto de 2007.

Documentação anexada- Carta de encaminhamento contendo a justificativa da emenda e anexo contendo a descrição técnica detalhada do procedimento.

Emenda solicitada ao protocolo- análise de genotipagem de nucleotídeo único dos genes para IL-6 e TNF-alfa, visando estudar a relação dos polimorfismos, sem coleta sanguínea adicional. Solicitamos que o TCLE contendo as alterações referentes ao procedimento adicional seja entregue ao COEP o mais breve possível .

Lembramos que o relatório parcial do desenvolvimento do projeto de pesquisa deverá ser entregue ao COEP um ano após o início do seu desenvolvimento.

VOTO: S.M.J. , favorável à aprovação da emenda pois não haverá risco adicional aos sujeitos de pesquisa.

Belo Horizonte, 26 de agosto de 2008.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora COEP - UFMG

ANEXO 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação no Estudo

Projeto de Pesquisa: Efeito do polimorfismo -174 G/C da região promotora do gene IL-6, Índices plasmáticos de IL-6 e força muscular de mulheres idosas

Pesquisadores: Profa. Leani Souza Máximo Pereira; Prof. Dr Otávio Toledo Nóbrega; Daniele Sirineu Pereira

Instituição: Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Departamento de Fisioterapia - Av. Antônio Carlos, 6627 - EEEFTO - 3º andar - Campus Pampulha
Fone: 3409-4783

Prezado(a) senhor(a):

Desde já, agradecemos sua colaboração.

Essa pesquisa trata-se de um estudo para obtenção do título de mestre do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação pelo Departamento de Fisioterapia da Escola de Ed. Física Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais.

O objetivo desta pesquisa é verificar o efeito do polimorfismo de nucleotídeo único -174G/C da região promotora do gene da IL-6 sobre os índices plasmáticos de IL-6 e a força muscular em mulheres idosas.

Procedimento:

Inicialmente, serão coletadas informações sobre dados pessoais, hábitos de saúde, medicações utilizadas, presença de doenças e problemas associados, dentre outras.

Em um segundo momento, o(a) senhor(a) irá realizar os seguintes testes: um exame de sangue e um teste de força muscular.

Será feito um exame de sangue. Será retirado da veia mediana ulnar do braço direito 5 ml de sangue periférico, por um profissional qualificado. Serão observadas todas as normas de proteção e segurança com material pérfuro-cortantes (agulhas e seringas descartáveis, em ambiente estéril). O exame de sangue será analisado para verificar os níveis do mediador inflamatório interleucina-6 (IL-6).

Será realizado um teste para avaliação da força muscular dos músculos do joelho por meio de um equipamento de dinamometria isocinética Biodex System 3 Pro, situado no laboratório de Performance Humana, dentro do prédio do Departamento de Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.

Riscos e Desconfortos:

Na coleta de sangue há o risco de ocorrer hematoma ou um leve dolorimento no local. Será utilizado material descartável para não haver possibilidade de contaminação. O procedimento será realizado por um profissional qualificado e todas as normas de utilização de materiais pérfuro-cortantes serão seguidas para o descarte desses materiais.

No teste de força muscular existe a possibilidade de referir cansaço e apresentar um dolorimento nos músculos da região anterior e posterior das minhas coxas, poucas horas após a realização do teste, mas que, entretanto, será de um dolorimento leve e de resolução rápida e espontânea.

Caso ocorra qualquer sinal clínico de sobrecarga, como falta de ar, sudorese, queixa de cansaço ou qualquer outra manifestação contrária a continuação da realização da avaliação, os testes serão interrompidos. Serão realizadas medidas da sua pressão arterial e frequência cardíaca.

Para assegurar seu anonimato, todas as suas respostas e dados serão confidenciais. Para isso, o(a) senhor(a) receberá um número de identificação ao entrar no estudo e o seu nome nunca será revelado em nenhuma situação. Quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer evento ou revista científica, o(a) senhor(a) não será identificado, uma vez que os resultados finais serão divulgados caracterizando o grupo de participantes do estudo.

Benefícios: Embora a informação coletada neste estudo possa não trazer benefícios diretamente ao senhor(a), os resultados podem ajudar profissionais da área de Geriatria e Gerontologia, a ampliar seus conhecimentos sobre os mediadores inflamatórios e força muscular, fornecendo informações relevantes para futuras pesquisas na área do envelhecimento.

Recusa ou Abandono: A sua participação neste estudo é inteiramente voluntária, e o(a) senhor(a) é livre para recusar participar ou abandonar o estudo a qualquer momento.

O(a) senhor(a) poderá fazer perguntas ou solicitar informações atualizadas sobre o estudo em qualquer momento do mesmo.

Depois de ter lido as informações acima, se for de sua vontade participar deste estudo, por favor, preencha o termo de consentimento.

TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro que li e entendi as informações referentes a minha participação no estudo “Efeito do polimorfismo -174 G/C da região promotora do gene IL-6, Índices plasmáticos de IL-6 e força muscular de mulheres idosas”. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e eu recebi uma cópia deste formulário de consentimento.

Desta forma, eu, _____
concordo em participar deste estudo.

Assinatura do sujeito ou responsável

Assinatura do pesquisador

Data: ____/____/____

Qualquer esclarecimento entrar em contato com:

Daniele Sirineu Pereira – telefone: 31-8484-4952

Prof^a. Leani Souza Máximo Pereira – telefone: 31-9952-2878; 3499-4783

Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG - Av. Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II, 2^o andar, sala 2005, Campus Pampulha.

Telefone: (31) 3409-4592

ANEXO 3

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

ORIENTAÇÃO	PONTOS
Dia da semana.....	1 _____
Dia do mês	1 _____
Mês.....	1 _____
Ano.....	1 _____
Hora aproximada.....	1 _____
Local específico (apartamento ou setor).....	1 _____
Instituição (hospital, residência, clínica).....	1 _____
Bairro ou rua próxima.....	1 _____
Cidade.....	1 _____
Estado.....	1 _____
MEMÓRIA IMEDIATA	
Vaso, carro, tijolo.....	3 _____
ATENÇÃO E CÁLCULO	
100-7 sucessivos.....	5 _____
EVOCAÇÃO	
Recordar as três palavras.....	3 _____
LINGUAGEM	
Nomear um relógio e uma caneta.....	2 _____
Repetir: Nem aqui. Nem ali, nem lá”.....	1 _____
Comando: “Pegue este papel com sua mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no chão”.....	3 _____
Ler e obedecer: “Feche os olhos”.....	1 _____
Escrever uma frase.....	1 _____
Copiar um desenho.....	1 _____
SCORE	
30	_____
SOLETRAR	
Solettrar a palavra “mundo” de trás para frente.....	5 _____
Escore 30	_____

ANEXO 4

Questionário Sócio-Demográfico e Clínico das Participantes

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Idade: _____; Peso: _____ Altura: _____

Estado civil: () Solteiro () Casado () Viúvo () Separado () Unido.

Escolaridade: _____ (em anos de estudo).

Profissão: _____

Renda: () sim () não Valor: _____

Faz uso de algum auxílio locomoção? Qual? _____

Tem alguma doença crônica?

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Osteoartrite | <input type="checkbox"/> Câncer | <input type="checkbox"/> Doença do coração |
| <input type="checkbox"/> Artrite reumatóide | <input type="checkbox"/> Bronquite | <input type="checkbox"/> Doença renal |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão | <input type="checkbox"/> Depressão | <input type="checkbox"/> Cirrose |
| <input type="checkbox"/> Diabetes | <input type="checkbox"/> Tuberculose | <input type="checkbox"/> Incontinência urinária |
| <input type="checkbox"/> Epilepsia | <input type="checkbox"/> Úlcera | <input type="checkbox"/> AVC |
| <input type="checkbox"/> Fratura de fêmur | <input type="checkbox"/> Outras fraturas | <input type="checkbox"/> Outra |

Encontra-se em tratamento devido a algum quadro de doença agudo?

() Sim () Não

Apresentou quadro de AVE (acidente vascular encefálico), IAM (infarto agudo do miocárdio) ou fraturas nos MMII (membros inferiores) nos últimos seis meses?

() Sim () Não

Teve alguma queda no último ano? () sim () não

(...) Acidental () Não acidental

Tem alguma queixa em relação à sua saúde?

Apresenta alguma dor? _____

Localização da dor: _____

() Aguda () Crônica

Faz uso de medicamento? () sim () não

Quais: _____

Fuma?

() sim, atuante () não, nunca fumou () não, mas já fumou Tempo: _____

Bebe ou já bebeu? () sim () não

Consultou algum médico no último ano? () sim () não

() clínico () ginecologista () oftalmologista () outros _____

Realiza fisioterapia? () sim () não

Quantas sessões por semana: _____

Qual o tipo de tratamento realizado: _____

Tem alguma atividade de lazer? () sim () não

Qual? _____

Observações: _____
