



UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

RAFAEL LEITE CARVALHO

**COMPRIMENTO TELOMÉRICO E ÍNDICE
CARDIOMETABÓLICO COMO BIOMARCADORES
ASSOCIADOS AO FENÔMENO INFLAMMAGING,
OBESIDADE E DINAPENIA EM HOMENS IDOSOS**

TESE DE DOUTORADO

**DOUTORADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU**

São José dos Campos, setembro/2024

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

RAFAEL LEITE CARVALHO

**COMPRIMENTO TELOMÉRICO E ÍNDICE
CARDIOMETABÓLICO COMO BIOMARCADORES
ASSOCIADOS AO FENÔMENO INFLAMMAGING,
OBESIDADE E DINAPENIA EM HOMENS IDOSOS**

TESE DE DOUTORADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Doutorado, da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito obrigatório para obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientador(a): Prof. Dr. Adriana Sarmiento Oliveira Cruz
Co-orientador: Prof. Dr. André Luis Lacerda Bachi (UNISA)

São José dos Campos, setembro/2024

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

RAFAEL LEITE CARVALHO

COMPRIMENTO TELOMÉRICO E ÍNDICE CARDIOMETABÓLICO COMO BIOMARCADORES ASSOCIADOS AO FENÔMENO INFLAMMAGING, OBESIDADE E DINAPENIA EM HOMENS IDOSOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto
Sensu em Engenharia Biomédica – Doutorado, da Universidade
Anhembi Morumbi, como requisito obrigatório para obtenção do
título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Profª Drª Adriana Sarmiento Oliveira Cruz

Orientadora
Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. André Luis Lacerda Bachi (Externo)

Co-orientador
Universidade Santo Amaro

Profª Drª Adriana Barrinha F. Moretti (Interna)

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Adjaci Uchoa Fernandes (Interno)

Universidade Anhembi Morumbi

Profª Drª Caroline Mendes (Externa)

Faculdade Sírio-Libanês

Prof. Dr. Deny Anderson dos Santos (Externo)

Universidade Santo Amaro

Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro (Coordenação)

Universidade Anhembi Morumbi

Profª Drª Elaine Cyreno Oliveira (Suplente)

Universidade Santo Amaro

Profª Dr. Osmar Pinto Neto (Suplente)

Universidade Anhembi Morumbi

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e dos orientadores.

RAFAEL LEITE CARVALHO

Bacharel em ciências biológicas pela Universidade Nove de Julho (2014), Mestre em Medicina (Fisiopatologia de doenças crônicas não-transmissíveis) pela Universidade Nove de Julho (2016). Docente do ensino superior desde 2019.

C328c	Carvalho, Rafael Leite Comprimento <u>telomérico</u> e índice cardiometabólico como Biomarcadores associados ao fenômeno <u>inflammaging</u>, obesidade e <u>Dinapenia</u> em homens idosos / Rafael Leite Carvalho – 2024. 99f ; 30 cm. Orientador: Profa. Dra. Adriana Sarmiento Oliveira. Tese (Doutorado em Engenharia Biomédica) - Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, 2024. Bibliografia: f. 87-91. 1. Engenharia Biomédica. 2. Telômeros. 3. <u>Dinapenia</u>. 4. Inflamação. 5. Índice Cardiometabólico. 6. Citocinas. 7. Obesidade. I. Título. CDD 610.28
-------	---

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao Deus vivo que se fez carne e andou entre nós, por mais uma vez em minha vida se mostrar misericordioso e proporcionar todos os meios para que esse sonho se concretizasse.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa e apoiadora incondicional Thais dos Santos Miranda Carvalho por incontáveis motivos, mas com o merecido destaque pela compreensão, suporte emocional e injeção de ânimo em cada percalço dessa jornada. Obrigado por investir tanto de si em prol da nossa família e por suportar a minha ausência nos momentos em que esse trabalho me manteve integralmente ocupado por longos períodos.

Ao meu pequeno Davi, por me dar tanta força mesmo ainda não entendendo o que acontece e por sempre me receber com a mesma alegria de sempre, mesmo depois de tantas horas ausente. Quando conseguir ler essas palavras, saiba que você foi co-responsável pelo sucesso desse projeto.

Aos meus pais, Davino e Cislene, por terem feito de mim o maior projeto de suas vidas. Agradeço por toda dedicação, abnegação e por sempre apoiarem as minhas decisões, acreditando acima de tudo no meu potencial. Exalto o fato de que, mesmo quando minhas escolhas não faziam sentido para eles, continuaram a me apoiar e a confiar que tudo daria certo, simplesmente porque acreditavam em mim.

Aos meus sogros Ronaldo e Tânia, por me receberem em sua família como um filho e por serem a rede de apoio da minha família quando mais precisamos. Agradeço por todo o apoio ao longo de toda essa jornada e por sempre serem um refúgio seguro ao qual podemos recorrer.

À minha cunhada Pamella pela preciosa parceria na análise dos resultados e pela disponibilidade de sempre arranjar um tempo para ajudar.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Adriana Sarmento pela abertura dessa porta e por impulsionar esse importante passo em minha carreira.

Ao meu co-orientador Prof^o Dr^o André Luis Bachi, por me acolher em seu grupo de pesquisa, me apoiar de todas as formas possíveis no desenvolvimento desse trabalho, desde o suporte financeiro até o aconselhamento que precisei em todas as etapas. Obrigado por demonstrar na prática como ser um pesquisador de alto nível e um docente comprometido com o real desenvolvimento de seus alunos, simultaneamente.

À Prof^a Dr^a Tabatta Brito, pela parceria e generosidade em compartilhar valiosas informações e fornecer as amostras de sua pesquisa na UNIFAL-MG, as quais foram fundamentais para a construção do meu projeto. Sou profundamente grato por seu apoio.

Aos amigos que fiz no famoso “prédio do esqueleto” da UNIFESP, Jonatas e Fernanda, por me apoiarem em toda a parte de bancada, tanto no compartilhamento de conhecimentos, quanto na execução das análises.

À Universidade Anhembi Morumbi e ao corpo docente e toda equipe administrativa do programa de Pós-graduação em Engenharia biomédica por todo suporte e apoio em todo o período que fiz parte do programa.

Financiadores:

Prof^o Dr^o André Luis Bachi agradece a FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – Processo Nº 2022/02030-3), ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Processo Nº 305008/2022-6) e a FCT (Foundation for Science and Technology Processo Nº CEECINST/00077/2021) pelo patrocínio para a aquisição de insumos e todos os materiais necessários para a realização desse trabalho

Buscai, pois, em primeiro lugar, o reino de Deus e
a sua justiça, e todas essas coisas, vos serão
acrescentadas. – Mateus 6:33

COMPRIMENTO TELOMÉRICO E ÍNDICE CARDIOMETABÓLICO COMO BIOMARCADORES ASSOCIADOS AO FENÔMENO INFLAMMAGING, OBESIDADE E DINAPENIA EM HOMENS IDOSOS

RESUMO

Introdução: O inflammaging é um estado inflamatório sistêmico crônico de baixo grau associado ao envelhecimento, que pode ser intensificado pela obesidade, aumentando o risco de condições como a dinapenia, um importante indicador de fragilidade em idosos. A associação entre essas condições e biomarcadores de senescência celular, como o comprimento dos telômeros, juntamente com o índice cardiometabólico (ICM) como indicador de risco cardiovascular, pode ampliar nosso entendimento sobre o envelhecimento e suas complicações. **Objetivo:** Avaliar a relação entre o comprimento dos telômeros, o perfil inflamatório sistêmico e o ICM em idosos do sexo masculino, eutróficos e obesos, com ou sem dinapenia. **Metodologia:** Com base no índice de massa corporal (IMC) e na presença ou ausência de dinapenia, os voluntários foram divididos em quatro grupos: não-dinapênicos eutróficos (ND-E, n=21), não-dinapênicos obesos (ND-O, n=22), dinapênicos eutróficos (D-E, n=13) e dinapênicos obesos (D-O, n=11). Amostras de sangue foram coletadas para medir concentrações de citocinas pró- e anti-inflamatórias usando o kit multiplex legendPLEX® da BioLegend. O comprimento dos telômeros foi determinado por PCR quantitativo multiplex monocromática, e o perfil lipídico e dados antropométricos foram coletados para calcular o ICM. **Resultados:** Os grupos obesos (ND-O e D-O) apresentaram níveis significativamente maiores de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , IP-10 e GM-CSF em comparação aos demais. As análises de correlação entre as citocinas revelaram um status inflamatório sistêmico regulado no grupo ND-E, enquanto os demais, especialmente o D-O, mostraram desregulação desse perfil. O grupo D-E apresentou telômeros mais curtos que o grupo ND-E, enquanto o grupo D-O apresentou telômeros mais longos que o grupo ND-O ($p=0,03$). No grupo D-O, a análise de regressão multivariada mostrou uma relação significativa entre o comprimento telomérico e IL-10 ($\beta = 925,288$, $p < 0,0001$, $R^2 = 0,972$) e TNF α ($\beta = -427,739$, $p < 0,05$). Quanto ao ICM, houve elevação significativa nos grupos obesos, especialmente no grupo ND-O, que apresentou valores mais altos que os outros grupos ($p < 0,0001$). No grupo D-E, a regressão linear multivariada indicou uma relação significativa entre o ICM e as concentrações de IP-10 ($\beta = -0,02732$, $p < 0,05$, $R^2 = 0,502$). No grupo ND-O, o ICM correlacionou-se fortemente com as citocinas IL-6 ($\beta = 0,502572$, $p < 0,05$), IL-1 β ($\beta = -0,45252$, $p < 0,05$), TNF α ($\beta = 0,175281$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,751$) e IFN γ ($\beta = 0,364379$, $p < 0,01$). **Conclusão:** Nossos resultados revelam níveis elevados de IL-1 β e outras citocinas nos grupos obesos, com um marcante deslocamento pró-inflamatório e regulação deficiente pela IL-10. Isso sugere que a combinação de inflammaging, obesidade e dinapenia exacerba a inflamação, elevando o risco cardiovascular, como evidenciado por um ICM três vezes maior em idosos obesos. O inesperado encurtamento telomérico não linear em obesos dinapênicos destaca as limitações de usar o comprimento telomérico como biomarcador exclusivo de envelhecimento celular e saúde. Pesquisas adicionais com amostras maiores e mais diversificadas são necessárias para entender melhor essas interações complexas.

Palavras-chave: Telômeros. Índice cardiometabólico. Dinapenia. Inflamação. Citocinas. Obesidade. *Inflammaging*.

TELOMERE LENGTH AND CARDIOMETABOLIC INDEX AS BIOMARKERS ASSOCIATED WITH THE INFLAMMAGING PHENOMENON, OBESITY AND DYNAPENIA IN OLDER MEN

ABSTRACT

Introduction: *Inflammaging* is a chronic, low-grade systemic inflammatory state associated with aging, which can be exacerbated by obesity, increasing the risk of conditions such as sarcopenia, an important indicator of frailty in the elderly. The association between these conditions and cellular senescence biomarkers, such as telomere length, along with the cardiometabolic index (CMI) as an indicator of cardiovascular risk, can enhance our understanding of the aging process and its complications. **Aim:** To evaluate the relationship between telomere length, systemic inflammatory profile, and CMI in elderly men, both eutrophic and obese, with or without dynapenia. **Methodology:** Based on body mass index (BMI) and the presence or absence of dynapenia, the volunteers were divided into four groups: eutrophic non-dynapenic (ND-E, n=21), obese non-dynapenic (ND-O, n=22), eutrophic dynapenic (D-E, n=13), and obese dynapenic (D-O, n=11). Blood samples were collected to measure concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines using the *legendPLEX®* multiplex kit from BioLegend. Telomere length was determined by monochromatic multiplex quantitative PCR, and lipid profiles and anthropometric data were collected to calculate the CMI. **Results:** The obese groups (ND-O and D-O) showed significantly higher levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , IP-10, and GM-CSF compared to the other groups. Cytokine correlation analyses revealed a regulated systemic inflammatory status in the ND-E group, while the other groups, especially D-O, showed dysregulation of this profile. The D-E group had shorter telomeres than the ND-E group, while the D-O group surprisingly had longer telomeres than the ND-O group ($p=0.03$). In the D-O group, multivariate regression analysis showed a significant relationship between telomere length and IL-10 ($\beta = 925.288$, $p < 0.0001$, $R^2 = 0.972$) and TNF α ($\beta = -427.739$, $p < 0.05$). Regarding CMI, a significant increase was observed in the obese groups, especially in the ND-O group, which had significantly higher values than the other groups ($p < 0.0001$). In the D-E group, multivariate linear regression indicated a significant relationship between CMI and IP-10 concentrations ($\beta = -0.02732$, $p < 0.05$, $R^2 = 0.502$). In the ND-O group, CMI strongly correlated with IL-6 ($\beta = 0.502572$, $p < 0.05$), IL-1 β ($\beta = -0.45252$, $p < 0.05$), TNF α ($\beta = 0.175281$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.751$), and IFN γ ($\beta = 0.364379$, $p < 0.01$). **Conclusion:** Our results reveal elevated levels of IL-1 β and other cytokines in obese groups, with a marked pro-inflammatory shift and deficient regulation by IL-10. This suggests that the combination of *inflammaging*, obesity, and dynapenia exacerbates inflammation, increasing cardiovascular risk, as evidenced by a CMI three times higher in obese elderly individuals. The unexpected non-linear telomere shortening in obese dynapenic individuals highlights the limitations of using telomere length as a sole biomarker of cellular aging and health. Further research with larger and more diverse samples is necessary to better understand these complex interactions.

Keywords: Telomeres. Cardiometabolic index. Dynapenia. Inflammation. Cytokines. Obesity. *Inflammaging*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do telômero, com destaque para a alça-T.....	25
Figura 2. Fluxograma do processo de recrutamento e seleção.....	35
Figura 3. Concentração plasmática da citocina anti-inflamatória IL-10.....	43
Figura 4. Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IL-1 β	44
Figura 5. Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IL-6.....	45
Figura 6. Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IL-8.....	45
Figura 7. Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IL-12p70.....	45
Figura 8. Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IFN γ	46
Figura 9. Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória TNF α	47
Figura 10. Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IP-10.....	48
Figura 11. Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória GM-CSF.....	49
Figura 12. Gráfico da razão entre IL-1 β /IL-10.....	52
Figura 13. Gráfico da razão entre IL-6/IL-10.....	53
Figura 14. Gráfico da razão entre IL-8/IL-10.....	53
Figura 15. Gráfico da razão entre IL-12p70/IL-10.....	54
Figura 16. Gráfico da razão entre TNF α /IL-10.....	55
Figura 17. Gráfico da razão entre IFN γ /IL-10.....	56
Figura 18. Gráfico da razão entre IP-10/IL-10.....	57
Fogira 19. Gráfico da razão entre GM-CSF/IL-10.....	57
Figura 20. Redes de correlação ND-E e D-E.....	60
Figura 21. Redes de correlação ND-O e D-O.....	60
Figura 22. Gráfico da razão entre comprimento dos telômeros e o gene da β -Globina (razão T/S)	63
Figura 23. Gráfico do Índice cardiometabólico.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais da amostra.....	32
Tabela 2. Nível de atividade física da amostra.....	33
Tabela 3. Prevalência de comorbidades na amostra.....	33
Tabela 4. Classificação da composição corporal.....	34
Tabela 5. Detalhamento das funções principais e secundárias das citocinas.....	38
Tabela 6. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao comprimento telomeral. (ND-E).....	67
Tabela 7. Passo-a-passo da execução do método backward (ND-E).....	67
Tabela 8. Resultados obtidos após o método backward (ND-E).....	67
Tabela 9. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao comprimento telomeral. (D-E).....	68
Tabela 10. Passo-a-passo da execução do método backward (D-E).....	68
Tabela 11. Resultados obtidos após o método backward (D-E).....	68
Tabela 12. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao comprimento telomeral. (ND-O).....	69
Tabela 13. Passo-a-passo da execução do método backward (ND-O).....	69
Tabela 14. Resultados obtidos após o método backward (ND-O).....	70
Tabela 15. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao comprimento telomeral. (D-O).....	70
Tabela 16. Passo-a-passo da execução do método backward (D-O).....	70
Tabela 17. Resultados obtidos após o método backward (D-O).....	71
Tabela 18. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao CMI. (ND-E).....	72
Tabela 19. Passo-a-passo da execução do método backward (ND-E).....	72
Tabela 20. Resultados obtidos após o método backward (ND-E).....	72
Tabela 21. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao CMI. (D-E).....	73
Tabela 22. Passo-a-passo da execução do método backward (D-E).....	73
Tabela 23. Resultados obtidos após o método backward (D-E).....	73
Tabela 24. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao CMI. (ND-O).....	74
Tabela 25. Passo-a-passo da execução do método backward (ND-O).....	74
Tabela 26. Resultados obtidos após o método backward (ND-O).....	74
Tabela 27. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao CMI. (D-O).....	75
Tabela 28. Passo-a-passo da execução do método backward (D-O).....	75
Tabela 29. Resultados obtidos após o método backward (D-O).....	75

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AVE: Acidente Vascular Encefálico

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

DAMP: Padrões Moleculares Associados a Danos (do inglês, Damage-Associated Molecular Patterns)

DNA: Ácido desoxirribonucleico

EDTA: Ácido etilenodiaminotetracético (do inglês: ethylenediaminetetraacetic acid)

ELISA: Ensaio Imunoenzimático por Ligação (do inglês: Enzyme-linked immunosorbent assay)

FNIH: Foundation for the National Institutes of Health

GM-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos

HSP: Proteína de Choque Térmico (do inglês, Heat Shock Proteins)

IFN γ : Interferon-gama

IL-10: Interleucina-10

IL-12p70: Forma ativa da Interleucina-12

IL-1 β : Interleucina-1 beta

IL-6: Interleucina-6

IL-8: Interleucina-8

ICM: Índice Cardiometabólico

IMC: Índice de Massa Corpórea

IP-10: Proteína 10 induzida por Interferon-Gama

LTreg: Linfócitos T reguladores

MMQPCR: Monochrome Multiplex Quantitative Polymerase Chain-Reaction (Reação em cadeia da polimerase quantitativa multiplex monocromática)

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAMP: Padrão Molecular Associado a Patógeno (do inglês, Pathogen-associated Molecular Pattern)

PBMC: Células Periféricas Mononucleares (do inglês: peripheral blood mononuclear cells)

QPCR: Quantitative Polymerase Chain-Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase quantitativa)

RNA: Ácido ribonucleico

TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TGF- β : Fator de Crescimento Transformador beta

Th1: Linfócito T helper tipo 1

Th17: Linfócito T helper tipo 17

Th2: Linfócito T helper tipo 2

TNF α : Fator de Necrose Tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1. Contextualização.....	10
1.2. Referencial teórico.....	14
1.2.1. Papel fisiológico da inflamação.....	14
1.2.2. Inflamação patológica.....	19
1.2.3. Sarcopenia, dinapenia e fragilidade do idoso.....	23
1.2.4. Telômeros e a senescência celular.....	25
1.2.5. Índice Cardiometabólico e o pior prognóstico cardiovascular.....	28
2. OBJETIVOS.....	30
2.1. Objetivo geral.....	30
2.2. Objetivos específicos.....	30
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	31
3.1. Desenho do estudo e natureza da amostra.....	31
3.2. Aspecto ético do estudo.....	33
3.3. Cálculo amostral.....	34
3.4. Critérios de inclusão e exclusão.....	34
3.5. Recrutamento, seleção e separação dos grupos.....	34
3.6. Mensurações de constituição corporal, força e aspectos clínicos.....	35
3.7. Análises.....	37
3.7.1. Coleta de sangue.....	37
3.7.2. Dosagem de citocinas inflamatórias.....	37
3.7.3. Cálculo de perfil lipídico.....	39
3.7.4. Cálculo do comprimento telomérico.....	39
3.7.5. Cálculo do índice cardiometabólico.....	40
3.8. Estatísticas.....	40
3.6.1 Teste de normalidade.....	40
3.6.2. Estatísticas globais.....	41
3.6.3. Cálculo do coeficiente de correlação.....	41
3.6.4. Coeficiente de regressão linear múltipla.....	41

4. RESULTADOS.....	43
4.1. Concentração plasmática das citocinas.....	43
4.2. Razão via pró-inflamatória x anti-inflamatória.....	51
4.3. Perfil inflamatório.....	59
4.4. Comprimento telomérico.....	63
4.5. Índice cardiometabólico.....	64
4.6. Relação inflamação x comprimento telomeral.....	66
4.6.1. Eutróficos não-dinapênicos.....	67
4.6.2. Obesos não-dinapênicos.....	68
4.6.3. Eutróficos dinapênicos.....	69
4.6.4. Obesos dinapênicos.....	70
4.7. Relação inflamação x índice cardiometabólico.....	71
4.7.1. Eutróficos não-dinapênicos.....	72
4.7.2. Obesos não-dinapênicos.....	73
4.7.3. Eutróficos dinapênicos.....	74
4.7.4. Obesos dinapênicos.....	75
4.8. Confrontando prováveis fatores de confusão.....	76
5. DISCUSSÃO.....	77
6. CONCLUSÃO.....	86
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87
APÊNDICES E ANEXOS.....	92
Apêndice I.....	92
Apêndice II.....	95
Apêndice III.....	96
Anexo I.....	97

1. Introdução

1.1. Contextualização

O envelhecimento populacional é um fenômeno global de crescente relevância. Seja no mundo ocidental ou em países com culturas consideravelmente diferentes do nosso, a população global como um todo está inegavelmente envelhecendo. O que à primeira vista é uma boa notícia, pois esse fenômeno é indubitavelmente impulsionado por um aumento significativo na expectativa de vida da população de uma grande variedade de países. As prováveis causas desse aumento na expectativa de vida em nível global, são na verdade, a soma de uma série de fatores como os recentes e cada vez mais acelerados avanços da medicina, além de melhorias nas mais diversas condições que compõem o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de uma população. Por outro lado, essa transição demográfica não vem acompanhada exclusivamente de boas notícias, pois tem implicações profundas para a saúde pública, seus sistemas de saúde e a sociedade em uma forma geral (FRANCESCHI et al., 2018). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que a população idosa já represente uma parcela substancial da população global, com projeções indicando que a proporção de pessoas com 60 anos ou mais aumentará de 12% em 2015 para 22% em 2050 (WHO, 2022). Essa rápida mudança demográfica, nos conduzirá para uma realidade amplamente diferente da nossa atual, e demandará uma série de ações abrangentes e efetivas em várias áreas, incluindo saúde, assistência social, economia e políticas públicas.

Tratando-se de saúde, uma das principais consequências do envelhecimento populacional é o aumento da incidência e prevalência de comorbidades associadas ao envelhecimento. Com o avançar da idade, os indivíduos tornam-se mais suscetíveis ao desenvolvimento de doenças crônicas, tais como as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, câncer e doenças neurodegenerativas. Essas condições de saúde têm um impacto significativo na qualidade de vida dos idosos, exigindo cuidados de saúde mais complexos e onerosos. Além disso, a presença de múltiplas comorbidades aumenta o risco de complicações, elevando a complexidade dos

cuidados e a necessidade de intervenções coordenadas e integradas (FRANCESCHI et al., 2018).

Essas doenças associadas ao envelhecimento são influenciadas por diversos fatores, incluindo alterações genéticas, epigenéticas, metabólicas, inflamatórias e imunológicas. Foi-se o tempo em que o envelhecer por si só era considerado uma doença. Hoje, o grande objetivo da medicina, é a compreensão plena dos processos que conduzem a população a um envelhecimento patológico. A partir desse conhecimento, a mitigação desses efeitos, e quem sabe, um envelhecer mais saudável (pelo menos adiando ao máximo possível a chegada das co-morbididades comumente associadas ao envelhecimento) pode vir a se tornar uma realidade ao alcance da população geral. E é nesse contexto que emerge um conceito já não tão novo, mas ainda distante do alcance necessário nas discussões dentro e fora do âmbito acadêmico; o conceito conhecido como "*inflammaging*". Termo cunhado pela primeira vez por Franceschi no ano 2000, que ao unir as palavras inglesas *inflammation* e *aging*, descreve um estado de inflamação crônica, estéril e de baixo grau que desde então, vem cada vez mais sendo associada ao processo natural do envelhecimento humano. O *inflammaging* envolve mudanças no sistema imunológico, com um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e uma resposta imune inadequada, mesmo na ausência de infecções ou lesões evidentes. Esse estado inflamatório crônico tem sido implicado na progressão das doenças relacionadas à idade, citadas anteriormente (FRANCESCHI et al., 2000, 2007). Por outro lado, observar exclusivamente o *inflammaging* é analisar apenas uma parte menor do quadro completo.

Outro fenômeno que tem tomado proporções pandêmicas e ganhado forte notoriedade dentre as autoridades de saúde e acadêmicos, é a crescente prevalência da obesidade entre os idosos. Mesmo com ampla variação epidemiológica analisando a distribuição da prevalência entre continentes, entre países desenvolvidos ou em desenvolvimento, o que vem sendo observado é generalizadamente preocupante:

Em menos de 30 anos, todos os continentes tiveram a sua população idosa proporcionalmente mais obesa (SAMPER-TERNENT; AL SNIH, 2012; MALENFANT; BATSIS, 2019; RIBEIRO et al., 2021). O grande aumento da

prevalência de obesidade entre a população idosa é tão preocupante quanto o *inflammaging*, devido ao fato de a obesidade também ser associada a um estado inflamatório estéril e de baixo grau, similar ao *inflammaging*. Esse por sua vez, regido por outros fenômenos biológicos, de origem metabólica, tendo o tecido adiposo como principal ator (TRAYHURN; WOOD, 2005). Franceschi e seus colaboradores, também cunharam um termo específico para o estado inflamatório de origem metabólica, a “*metaflammation*” (FRANCESCHI et al., 2018).

A sinergia entre esses dois estados inflamatórios crônicos de baixo grau é cada vez mais relacionada às diversas doenças crônicas associadas ao envelhecimento. E por se tratar de processos distintos (embora semelhantes) a sua rede de interações é extremamente complexa e multifacetada. A inflamação, de uma forma geral, pode desempenhar um papel fundamental na iniciação e progressão dessas doenças, afetando diversos processos biológicos, como as respostas imunes inata e adaptativa, metabolismo energético celular, estresse oxidativo, disfunção endotelial e senescência celular. Apesar dos avanços recentes na compreensão dos dois processos e de suas implicações nas doenças relacionadas ao envelhecimento, ainda existem lacunas importantes na literatura científica. Muitos dos mecanismos intrincados e das vias de sinalização envolvidas tanto no *inflammaging* quanto na *metaflammation* ainda não foram completamente elucidados. A complexidade e a interconexão entre os diferentes processos biológicos envolvidos exigem uma investigação aprofundada para desvendar a contribuição relativa de cada fator e sua interação com outros determinantes do envelhecimento e das doenças relacionadas à idade. Sendo assim, como um dos principais objetos de preocupação da medicina atual é o envelhecimento acompanhado de um estado de fragilidade progressivo, levando a inúmeras incapacidades no idoso, os esforços devem estar centrados na relação direta ou indireta desse estado inflamatório com os marcadores de senescência que consigam representar de forma quantitativa e qualitativa o grau de fragilidade do idoso.

A fragilidade do idoso é uma manifestação clínica de padrão sindrômico devido a sua complexidade, e caracterizada pela diminuição da reserva fisiológica, além da dificuldade em lidar com estressores físicos e

psicossociais. Ela está associada a um maior risco de quedas, hospitalizações, incapacidade funcional e mortalidade em idosos. A inflamação crônica desempenha um papel significativo na etiologia e progressão da fragilidade, contribuindo para o declínio funcional e a perda de autonomia (SAMPERTERNT; AL SNIH, 2012). Nesse contexto, a dinapenia surge como um importante indicador da fragilidade relacionada à inflamação crônica, por ser quantificável através de protocolos consolidados na literatura (STUDENSKI et al., 2014; ALEXANDRE et al., 2018). A dinapenia é caracterizada pela perda de força muscular e massa muscular esquelética relacionada à idade, sendo tanto uma possível causa quanto uma consequência dos estados inflamatórios crônicos de baixo grau (CLARK; MANINI, 2008; MORI; KURODA; MATSUHISA, 2019).

Portanto, a compreensão das interações entre os estados inflamatórios crônicos e o estado de fragilidade do idoso, é crucial para uma abordagem mais abrangente do envelhecimento saudável. O estudo dos mecanismos subjacentes a essas condições e sua relação com a inflamação crônica demanda uma investigação mais aprofundada. Sendo assim, a identificação de biomarcadores específicos, se fazem extremamente necessárias para um melhor aprofundamento no tema. A avaliação do perfil inflamatório tanto no *inflammaging* quanto na *metaflammation*, através da dosagem de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, tem sido demonstrada como uma abordagem fidedigna para observar o comportamento do sistema imunológico nos mais variados cenários (TRAYHURN; WOOD, 2005; FRANCESCHI et al., 2007; BALLAK et al., 2015; RIBEIRO et al., 2021).

Por sua vez, biomarcadores para o estado de senescência e fragilidade, embora já existam, ainda carecem de uma melhor elucidação sobre a sua aplicabilidade. O comprimento dos telômeros, tem sido apontado recorrentemente como um potencial marcador do envelhecimento, porém, com muitas lacunas na compreensão acerca da sua variação ao longo da vida do indivíduo frente as inúmeras variáveis envolvidas (BUTLER et al., 2004; MATHER et al., 2011). Dessa forma, a escolha adequada dos marcadores pode nos conduzir a uma melhor compreensão acerca da conexão entre esses fenômenos, fornecendo insights valiosos sobre os processos de envelhecimento, sobre a progressão das doenças crônicas, promovendo

novas possibilidades terapêuticas, levando a intervenções mais precisas e prognósticos mais positivos.

1.2. Referencial teórico

1.2.1. Principais papéis fisiológicos do processo inflamatório

A inflamação fisiológica é uma resposta complexa e altamente regulada que desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase no organismo humano. Embora a inflamação seja frequentemente associada a condições patológicas, é importante salientar o seu papel como um processo fisiológico natural, fundamental para a defesa e a regeneração dos tecidos. Desencadeado em resposta a lesões, infecções, estresse ou outros estímulos que ameaçam a integridade dos tecidos, o processo inflamatório de origem fisiológica, se trata de uma resposta imediata promovida e orquestrada pela parte inata do sistema imunológico, envolvendo uma série de eventos coordenados. Eventos esses que buscam neutralizar a agressão e promover a recuperação do tecido afetado (JANEWAY, 1999 p.100-108).

Como dito, a inflamação se trata da ocorrência de uma série de eventos coordenados. Eventos que por sua vez, são principalmente caracterizados pela liberação de uma variedade de mediadores químicos intra e extracelulares, como as citocinas, quimiocinas e os fatores de crescimento. Essas moléculas são produzidas por células de variados tecidos, mas principalmente por células do sistema imunológico, como macrófagos, neutrófilos e linfócitos. Atuando como sinalizadores químicos extremamente versáteis, essas moléculas são capazes de executar funções complexas como: atração de células imunes para o local de estímulo; promoção de alterações na expressão de genes de células alvo; modulação da interação das células imunológicas entre si e com outros tecidos, seja para um aumento de intensidade na resposta, ou para cessar o processo em caso de interrupção do estímulo e eliminação do agente agressor (MEDZHITOV, 2008; KOTAS; MEDZHITOV, 2015). Para melhor compreensão do tema, aprofundaremos a seguir sobre algumas das principais aplicações da inflamação fisiológica na manutenção da homeostase.

Inflamação e a defesa contra patógenos

Quando um organismo invasor, como uma bactéria, um fungo ou um vírus (iremos nos referir a eles a partir de agora como patógenos), superam as nossas barreiras naturais e conseguem adentrar em nosso corpo, não estamos desguarnecidos, graças a existência de um complexo sistema, composto por um conjunto de órgãos, tecidos e células especializados. Sistema, que devido a sua principal função, recebeu o nome de sistema imunológico (originado do termo latino, *imunitas*, que significa isento a algo). Aos componentes desse sistema, creditamos a resposta complexa e coordenada que é promovida a fim de combater qualquer agente biológico indesejado em nosso organismo (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017 p.29). E o principal *modus operandi* do sistema imunológico executar essa resposta, é o que chamamos de processo inflamatório. Como já mencionado, a inflamação é uma resposta imediata e inespecífica, executada pelos componentes inatos do nosso sistema imunológico. Frente a quaisquer patógenos, o processo inflamatório trabalhará incansavelmente em prol de um objetivo: A eliminação por completo desse agente agressor.

Embora haja uma ampla variação no padrão de respostas possíveis (afinal, existem patógenos com naturezas e estratégias de infecção diferentes), existe um “algoritmo” padrão regendo o processo inflamatório. Sua ativação se dá sempre que ocorre a identificação de um antígeno. Antígeno é um termo genérico que representa qualquer estrutura ou substância que seja capaz de sensibilizar o sistema imunológico, gerando uma resposta inflamatória. Os antígenos podem ser qualquer coisa que o organismo entenda como invasora, portanto, é um grupo vasto de possibilidades (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017 p.33). Para melhor contextualizar, dentre os antígenos, se agrupam os antígenos ambientais (alérgenos), os antígenos próprios (autoantígenos) os antígenos tumorais (neoantígenos), os antígenos de tecidos transplantados (aloantígenos) e várias outras possibilidades (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017 p. 962, 1032, 1137).

Tratando-se de antígenos associados a patógenos, o processo inflamatório será iniciado, toda vez que ocorrer o reconhecimento de um Padrão Molecular Associado a Patógeno (PAMP, do inglês, *Pathogen-*

associated Molecular Pattern). PAMPs são moléculas ou subunidades moleculares presentes na estrutura de patógenos, que uma vez que são encontradas por células imunes, são imediatamente reconhecidas como “não-próprias”. Geralmente, o reconhecimento dos PAMPs ocorre no sítio inicial da infecção, por parte das células imunológicas residentes no tecido em questão (macrófagos e mastócitos são as mais representativas nesse contexto). Uma vez que essas células identifiquem um PAMP, é imediatamente iniciada uma resposta em cascata, onde inúmeras citocinas e quimiocinas são liberadas tanto no local quanto na circulação, promovendo uma série de alterações celulares e vasculares (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017 p.807).

Essas alterações têm como principal objetivo o recrutamento de células imunes de diferentes funções e especificidades para o local da infecção. O processo inflamatório atua em todas as frentes dessa resposta. Atua promovendo a vasodilatação e uma maior permeabilidade vascular que permita o extravasamento de células circulantes para os tecidos. É o responsável pela atração de células especialistas na neutralização, captura e eliminação dos patógenos presentes. Além de modular a função de órgãos estratégicos como fígado e medula óssea. No fígado, ocorre a síntese de um conjunto de proteínas capazes de retroalimentar positivamente o processo inflamatório e somar no combate direto aos patógenos (Proteínas de Fase Aguda e Proteínas do sistema complemento). Enquanto, na medula óssea ocorre a fabricação de novas células imunológicas, mediante a necessidade gerada pela resposta frente ao processo infeccioso (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017 p.211,712).

E o papel do processo inflamatório na defesa contra patógenos vai além do já mencionado, uma vez que, são componentes da inflamação que são capazes de sensibilizar e ativar as células que compõem a resposta imunológica adaptativa. Ao contrário da imunidade inata, a resposta imune adaptativa age de forma específica contra cada patógeno, e em muitos casos, consegue desenvolver uma memória protetora para eventuais encontros futuros com patógenos semelhantes. A principal colaboração do processo inflamatório na atuação da imunidade adaptativa se divide em dois processos: Apresentação de antígenos e liberação de citocinas e quimiocinas específicas. No primeiro processo, células como Macrófagos e Dendríticas, após a captura

do patógeno (por fagocitose), migram até os órgãos linfoides onde residem os linfócitos B e T (células da imunidade adaptativa) e apresentam fragmentos do patógeno capturado a essas células. Esse evento nos conecta diretamente ao segundo processo, pois ao longo de todo esse evento, inúmeras citocinas são liberadas (variando de acordo com a natureza do patógeno a ser combatido). Essas citocinas podem estimular os linfócitos de formas variadas, conduzindo-os a uma gama de inúmeras possibilidades de respostas efetoras.

Para exemplificar, vejamos o papel geral desses dois processos no combate a um patógeno intracelular como os vírus: Após a captura de fragmentos das partículas virais no sítio original de infecção, células dendríticas apresentam esse antígeno aos Linfócitos T auxiliares (LTh). Por se tratar de um patógeno intracelular, a célula apresentadora de antígeno liberará a citocina Interleucina-12 (IL-12), que estimulará esse Linfócito Th a se diferenciar no perfil Th1. Uma vez nesse perfil, o Linfócito Th1 liberará grandes quantidades de Interferon-gama (IFN γ), uma citocina multifuncional que promoverá mais apresentações de antígeno, ativará macrófagos para o perfil M1 (pró-inflamatório), estimulará Linfócitos B a sintetizar anticorpos específicos contra o patógeno em questão, além de polarizar os Linfócitos Th ainda mais no perfil Th1.

Por sua vez, os recém ativados Macrófagos M1, produzirão grandes quantidades do Fator Necrose Tumoral-alfa (TNF- α , do inglês *Tumor Necrosis Factor- α*), que agem de forma sistêmica e potencializam a inflamação ao executar as seguintes funções: Estimula o aumento de temperatura no hipotálamo; promove a síntese de proteínas de fase aguda e complemento no fígado; recruta novos fagócitos para o local da lesão; ativa Linfócitos T Citotóxicos (LTc) que eliminarão os reservatórios da infecção; polariza ainda mais os Linfócitos Th no perfil Th1, causando uma retroalimentação positiva na resposta inflamatória, até que o agressor seja completamente contido (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017 p.41-53). Em suma, o processo inflamatório está no centro de todos os eventos ocorridos na resposta imunológica frente a qualquer patógeno. Sendo assim, totalmente indispensável para a proteção do organismo.

Inflamação e reparo tecidual

Como mencionado anteriormente, a inflamação desempenha um papel fundamental no processo de reparo tecidual, sendo crucial para restaurar a integridade e a função dos tecidos após uma lesão. Esse processo complexo envolve a ativação de inúmeras células e moléculas específicas. O gatilho de ativação do processo inflamatório frente a uma lesão tecidual, é o reconhecimento de padrões moleculares associados a danos (DAMPs, do inglês *Damage-Associated Molecular Patterns*), por parte das células imunológicas residentes no tecido afetado. A liberação desses DAMPs no local afetado, ocorre a partir de células danificadas ou mortas, e desempenham um papel crucial na sinalização e recrutamento de células inflamatórias para o local da lesão. Como exemplos de DAMPs, podemos citar a proteína de choque térmico (HSP) ou proteínas nucleares como o complexo das histonas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017 p.168-170).

Entre as principais moléculas envolvidas no processo inflamatório e reparo tecidual estão algumas das citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e TNF- α . Essas citocinas desempenham um papel central tanto na ativação quanto no recrutamento de células atuantes no processo inflamatório, como neutrófilos e macrófagos, para o local da lesão. Uma vez ativados de forma alternativa, os macrófagos (M2), podem liberar grandes quantidades de uma série de substâncias capazes de promover a reconstrução do tecido danificado. Nesse quadro, destacam-se o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF, do inglês *Platelet-derived Growth Factor*), um importante estimulador da proliferação de fibroblastos, o Fator Transformador de Crescimento-beta (TGF- β , do inglês *Transforming Growth Factor- β*), grande responsável pela indução da síntese de colágeno, e o Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *Vascular endothelial growth factor*), um importante promotor de angiogênese (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017 p.585-86). Em resumo, o processo inflamatório é um dos principais atores na manutenção da integridade de quaisquer tecidos, seja para o restabelecimento total de sua função, ou ao menos a formação de tecido

cicatricial que substitua o tecido danificado de forma estável. A inexistência ou falha do processo inflamatório, resultariam na total incapacidade do organismo em restabelecer a estabilidade dos tecidos.

1.2.2. A inflamação patológica

Uma vez bem estabelecido que o processo inflamatório é essencial para a manutenção da homeostase, surge um importante questionamento: Afinal, qual é a relação desse mesmo processo inflamatório com as chamadas “doenças inflamatórias?” Inúmeros pontos precisam ser levantados para responder esse questionamento de forma plenamente satisfatória, porém, no presente texto, nos ateremos a alguns pilares centrais. Primeiro ponto cuja compreensão é primordial, é o fato de que toda resposta inflamatória patológica, parte de um estado de desequilíbrio. E esse desequilíbrio pode estar presente em diferentes contextos. Seja no estímulo que originou a inflamação, seja na incapacidade de regular esse processo, ou por fim, em um mecanismo de retroalimentação positivo, contínuo e ininterrupto mediado pelos componentes celulares e moleculares do sistema imunológico. Muito comumente esses três contextos de desequilíbrio ocorrem de forma simultânea e sinérgica, corroborando para a perpetuação do estado inflamatório patológico e seu avanço progressivo.

Em outras palavras, cada patógeno estimulará o sistema imunológico de uma maneira específica. Alguns patógenos, apresentam estruturas que podem ser interpretadas como superantígenos no organismo de algumas pessoas. Chamamos de superantígenos, os antígenos que sensibilizam o sistema imunológico de forma muito intensa, resultando muito comumente em respostas inflamatórias desproporcionais. Bons exemplos desse contexto, são as formas graves de COVID-19 e Gripe Influenza H1N1. Ambas doenças infecciosas virais marcadas por uma “tempestade de citocinas” (uma liberação aberrante de citocinas pró-inflamatórias), levando a um intenso processo inflamatório, desordenado e com potencial risco de danificar tecidos-alvo (TISONCIK et al., 2012; KARKI et al., 2020).

Por outro lado, o desequilíbrio pode ocorrer na incapacidade de autorregular o processo inflamatório. Em situações fisiológicas, a inflamação é

contida mediante o término do estímulo e o reparo do tecido danificado, e isso se deve a ação de um grupo específico de células e citocinas anti-inflamatórias.

Destacaremos os Lintócitos T reguladores (LTreg), Macrófagos M2 e as citocinas Interleucina-10 (IL-10) e TGF- β . Esses atores, de forma conjunta, inibem a ação dos Lintócitos T efetores (Th1, Th2 e Th17), Macrófagos pró-inflamatórios ativados (M1) e Linfócitos B ativos, interrompendo toda a cascata inflamatória, promovendo a reconstrução tecidual (se possível), por fim, reestabelecendo a homeostase. Porém, em muitas patologias inflamatórias, a ação desses componentes anti-inflamatórios naturais é prejudicada, perdendo drasticamente a sua capacidade inibitória (FRANCESCHI et al., 2007). A IL-10 especificamente atua inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-12 e TNF α (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017 p.224), fazendo com que ela seja a citocina anti-inflamatória central nesse processo, uma vez que o seu mal funcionamento, dará campo livre para o processo inflamatório seguir a sua tendência progressiva retroalimentada. O que nos leva ao terceiro ponto mencionado. Um processo inflamatório que não é inibido pela via anti-inflamatória, não será interrompido, mas sim gradativamente potencializado, dando origem a uma inflamação crônica (FRANCESCHI et al., 2007).

Imunosenescência e o “*inflammaging*”

Ao longo da vida, um organismo acaba sendo exposto a diversos patógenos, agressores externos (ambientais) e internos (sub-produtos metabólicos reativos potencialmente tóxicos), por anos e décadas. Durante todo esse tempo, o processo inflamatório trabalhou incansavelmente nesse organismo eliminando ameaças e reparando os danos produzidos a cada agressão. De acordo com estudiosos do envelhecimento humano, no melhor dos cenários, por mais que a inflamação tenha entregado um resultado excelente durante todos esses anos, com o avançar do tempo, o equilíbrio entre o sistema imunológico e os atores da inflamação tende a se perder progressivamente.

As causas são inúmeras. Ao longo dos anos, pequenos danos irreversíveis no DNA se acumulam, espécies reativas de oxigênio são eliminadas com cada vez mais dificuldade, patógenos vencidos no passado

deixam marcas profundas nos componentes do sistema imunológico. Todos esses fatores conduzem esse organismo ao mesmo lugar: Um estado inflamatório contínuo. De baixa intensidade, porém, constante. Sempre alerta, como se combatesse inimigos invisíveis, que na verdade, existem, mas não podem ser vencidos. Apenas administrados, até que chegue o dia que nada mais possa ser feito de fato. A esse estado, Claudio Franceschi, (uma autoridade no estudo do sistema imunológico no envelhecimento) deu o nome de *inflammaging*. Como já mencionado, *inflammaging* é o estado inflamatório crônico, estéril e de baixo grau que acompanha todo humano durante os anos de sua fase senil (FRANCESCHI et al., 2000).

Por se tratar de um fenômeno comum ao envelhecimento, naturalmente, não há como culpá-lo ou torná-lo um “vilão”. Porém, é extremamente necessário compreendê-lo. Em um de seus estudos sobre o assunto, Franceschi propôs uma discussão robusta sobre o que separa os idosos mais longevos daqueles que falecem precocemente. Não surpreendentemente, parte da resposta parece estar na forma como o *inflammaging* ocorre em cada grupo de indivíduos. Comparando centenários com idosos mais jovens, acometidos por um grau mais elevado de co-morbididades e incapacidades, foi possível notar, que idosos centenários apresentavam um perfil inflamatório com maior equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Por outro lado, o mesmo não pôde ser evidenciado no grupo fragilizado. Nesse grupo, o perfil anti-inflamatório, embora ainda ativo, pouco influenciava no perfil pró-inflamatório, criando um microambiente inflamatório progressivo (FRANCESCHI et al., 2007).

Nessa direção, inúmeros estudos foram elaborados relacionando o *inflammaging* com o desenvolvimento e a progressão de doenças inflamatórias comuns ao envelhecimento. Alterações no perfil inflamatório marcadas pela ativação exacerbada de células como macrófagos e linfócitos, e altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, foram identificadas associadas à doença de Alzheimer (GIUNTA et al., 2008; HOLMES et al., 2009), doença de Parkinson (HAGHSHOMAR et al., 2019), doenças reumáticas (IORIO et al., 2021) e câncer (FOUSEK; HORN; PALENA, 2021), por exemplo.

Obesidade e a “*metaflammation*”

Uma vez ciente dos agravos proporcionados pelo estado inflamatório contínuo do envelhecimento, a comunidade científica direcionou os seus olhares para outro problema, que também ganhou espaço nas discussões entre seus pares alguns anos antes, no final dos anos 1990 especificamente: A obesidade. Distúrbio que ganhou *status* pandêmico ao longo dos últimos anos, marcando uma forte presença entre a população idosa global, inclusive. E o principal motivo de preocupação dos acadêmicos da área, está além das já conhecidas complicações associadas à obesidade, como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus-2* ou doença arterosclerótica. Mas sim em um elemento que conecta todos esses distúrbios, e demonstra se relacionar com diversos outros problemas: A obesidade também promove um estado inflamatório crônico, estéril e de baixo grau, e em muitos aspectos, similar ao *inflammaging*.

Evidências que apontam para esse fato são abundantes. Níveis elevados de IL-6 e TNF- α foram associados ao estado de resistência insulínica, um quadro comum na obesidade, comumente relacionado aos estágios iniciais da *diabetes mellitus-2* (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993; PICKUP; CROOK, 1998). O mesmo TNF- α também foi observado em níveis elevados em pacientes com obesidade associada a um desequilíbrio na produção do hormônio leptina (importante regulador do apetite, sintetizado a partir dos adipócitos), levando a distúrbios alimentares que agravam o quadro de obesidade (KIRCHGESSNER et al., 1997). Endossando a importância do equilíbrio entre as vias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em prognósticos positivos, a citocina anti-inflamatória IL-10 foi encontrada em níveis elevados em pacientes obesos sem co-morbididades associadas, porém, em níveis reduzidos em pacientes obesos com síndrome metabólica (ESPOSITO et al., 2003).

Porém, é importante ressaltar, que por mais que o *inflammaging* e a inflamação de baixo grau comum à obesidade compartilhem mecanismos, as origens desses estados inflamatórios são distintas, sendo a segunda, oriunda de disfunções metabólicas, proporcionadas por um estado de hiperalimentação. Nessa direção, a inflamação de origem metabólica

associada à obesidade, passou recentemente a ser conhecida como *metaflammation* (HOTAMISLIGIL, 2017; FRANCESCHI et al., 2018).

Pontuadas todas essas informações, enfim chegamos ao grande questionamento feito pelos cientistas atuantes na “ciência do envelhecimento” atual: Quão perigosa pode ser a sobreposição dos estados de *inflammaging* e *metaflammation*? Uma série de estudos vem sendo realizados, na busca por um melhor entendimento sobre o potencial destrutivo dessa combinação, e sobre o impacto direto na qualidade de vida e longevidade da população idosa. No tópico a seguir, exploraremos um pouco do que já se sabe sobre a relação da inflamação com uma das manifestações clínicas mais preocupantes na população idosa: a sarcopenia.

1.2.3. Sarcopenia, dinapenia e fragilidade do idoso

Síndrome da fragilidade do idoso, é a forma que nos referimos a uma condição caracterizada pela redução drástica na reserva fisiológica, seguida de redução na capacidade de manter a homeostase. Processo esse, resultante de vários déficits acumulados durante o processo de envelhecimento (FRIED et al., 2001; VERGHESE et al., 2021). Essa fragilidade aumenta a probabilidade de enfrentar diversas consequências adversas, como incapacidade para atividades cotidianas, maior risco para quedas e consequentemente, maior mortalidade (VERGHESE et al., 2021). Enquanto a prevalência da fragilidade aumenta com o avançar da idade, estudos realizados em indivíduos com uma longevidade notável, indicam que muitos ainda conseguem preservar a função física mesmo em idades avançadas (AYERS et al., 2017), demonstrando que a fragilidade não é uma sentença inevitável para a população idosa.

Devido ao seu caráter sindrômico, inúmeras são as variáveis associadas a fragilidade. Mas, uma delas figura como um dos pilares centrais nas principais complicações associadas à fragilidade: A sarcopenia.

Esse termo foi descrito pela primeira vez em 1989, que em uma tradução literal do latim significa "pobreza de carne". Inicialmente foi definido como a perda da massa muscular relacionada ao avanço da idade (ROSENBERG, 1989). Desde então, a sarcopenia se tornou objeto do

interesse de muitos estudiosos do envelhecimento, uma vez que, a perda progressiva de tecido muscular, estava diretamente associada à grande parte das complicações da síndrome da fragilidade do idoso. No entanto, ao longo das últimas décadas, sarcopenia se tornou um termo genérico, comumente associado não só à redução no volume da massa muscular, como também, na perda progressiva de força do músculo esquelético. Embora haja de fato, uma relação direta entre a integridade do tecido muscular esquelético e a força, é enganoso considerar que a perda de força ocorre exclusivamente devido à perda de massa muscular. Atualmente, é sabido que outros processos regulam a força muscular, tornando necessária a escolha de um termo específico para o fenômeno da perda de força associada à idade. E a partir dessa necessidade, Clark e seus colaboradores, propuseram o uso do termo dinapenia, que em uma tradução direta do latim, significa “pobreza de força” (CLARK; MANINI, 2008).

Seguindo por essa linha, tanto a sarcopenia quanto a dinapenia, são fenótipos amplamente estudados e diretamente associados a outros fenômenos mencionados anteriormente. Exemplificando, existem evidências que associam tanto a sarcopenia quanto a dinapenia ao desenvolvimento de diabetes mellitus-2 (MORI; KURODA; MATSUHISA, 2019). Por sua vez, estudos sugerem que a sarcopenia e a obesidade, quando atuantes em conjunto, resultam em um fenótipo diferenciado, intimamente associado a piora nas manifestações clínicas comuns a obesidade. A perda muscular associada a obesidade é atualmente conhecida como obesidade sarcopênica (WANNAMETHEE; ATKINS, 2015; BATSIS; VILLAREAL, 2018). E por fim, existem fortes evidências que defendem que o *inflammaging* atua como uma das forças promotoras da sarcopenia e dinapenia (CLARK; MANINI, 2008; LIVSHITS; KALINKOVICH, 2019).

Adicionalmente, é importante destacar que, além da sarcopenia e dinapenia, outros elementos desempenham um papel central no processo de envelhecimento e na forma como ele ocorre. Localizados no profundo do núcleo celular, compondo uma parte importante do nosso material genético, nós temos os telômeros. Sequências repetitivas de DNA localizadas nas extremidades dos cromossomos, que desempenham um papel fundamental na proteção da integridade do material genético durante a divisão celular. No

tópico a seguir, falaremos de forma mais aprofundada sobre os telômeros e o seu papel no envelhecimento.

1.2.4. Telômeros e a senescência celular

Como mencionado no tópico anterior, os telômeros nada mais são do que uma parte do material genético humano. Especificamente, um trecho não-codificante do DNA, presente nas duas extremidades de cada um dos 46 cromossomos presentes nas células humanas. Seu principal papel, é o de preservar a integridade dos cromossomos, tornando-os inacessíveis as enzimas endonucleases, que prontamente digeririam qualquer fragmento de DNA ou RNA que não esteja devidamente protegido. Compostos por uma sequência prolongada de repetições das bases nitrogenadas GGGTTA, os telômeros possuem uma dobra, chamada de Alça-T, que funciona como uma “tampa” protetora, não deixando nenhuma extremidade da molécula exposta, para ser interpretada como DNA danificado (ALBERTS et al., 2017 p.264). A estrutura pode ser mais bem visualizada na figura 1.



Figura 1. Estrutura do telômero, com destaque para a alça-T.

Fonte: adaptada de DOKSANI (2019)

No entanto, essa acaba por não ser a única função dos telômeros. Com o passar do tempo conforme as células passarem por seu ciclo reprodutivo, os telômeros tendem a encurtar progressivamente a cada ciclo, até que se atinja um ponto crítico que culminará na eliminação dessa célula por apoptose. Em outras palavras, os telômeros funcionam como um *timer* que delimita de forma regressiva o tempo de vida de todas as nossas células nucleadas. Células com telômeros próximos de seu tamanho crítico, são consideradas células senescentes, portanto, passam a oferecer riscos para a homeostase caso não sejam eliminadas (ALBERTS et al., 2017 p.265-64).

Entretanto, células senescentes existem em grandes quantidades, e podem influenciar diretamente no bom funcionamento de tecidos e sistemas inteiros, enquanto não atingem o ponto crítico do comprimento telomeral propriamente dito. Na literatura, o encurtamento telomeral tem sido associado não só ao processo de envelhecimento, como também a uma série de doenças crônicas relacionadas à idade. Estudos recentes têm demonstrado uma relação entre o comprimento dos telômeros e a fragilidade em idosos (BOUNTZIOUKA et al., 2022). À medida que os telômeros encurtam, as células se tornam mais propensas ao estresse oxidativo à inflamação e até mesmo a obesidade (KIECOLT-GLASER et al., 2013; ZHOU; HAMBLY; MCLACHLAN, 2017; BERNABEU-WITTEL et al., 2020). Além disso, pesquisas têm demonstrado que a integridade dos telômeros pode estar relacionada aos efeitos da sarcopenia e dinapenia (RIPPBERGER et al., 2018; HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ et al., 2023). A interconexão entre telômeros, *inflammaging*, *metaflammation*, fragilidade e os fenótipos relacionados ao envelhecimento, como a sarcopenia e a dinapenia, aponta para a complexidade dos processos envolvidos no envelhecimento e enfatiza a necessidade investigar mais a fundo todos os mecanismos envolvidos.

Muitas evidências apoiam a relevância dos telômeros no processo de envelhecimento. No entanto, ainda não entendemos completamente como os telômeros se comportam em contextos de envelhecimento associados à obesidade, dinapenia e *inflammaging*. Embora tenha sido demonstrada a relação dos telômeros com a fragilidade e com doenças crônicas relacionadas à idade, como mencionado anteriormente, poucos estudos se debruçaram sobre a influência desses fatores em conjunto e seu impacto na saúde muscular e na força em indivíduos mais velhos com excesso de peso, bem como no contexto da inflamação crônica associada ao envelhecimento.

Considerando que a obesidade sarcopênica tem emergido como um fenótipo diferenciado, potencialmente exacerbando as manifestações clínicas associadas à obesidade, é essencial abordar o papel dos telômeros nesse contexto inflamatório. Além disso, a associação entre dinapenia e o comportamento dos telômeros, em meio ao processo inflamatório do *inflammaging*, também carece de uma investigação mais aprofundada, pois pode oferecer insights cruciais sobre as bases moleculares e fisiológicas dessa

perda de força relacionada à idade. Uma análise abrangente é necessária. Ela deve abordar simultaneamente a obesidade, dinapenia, inflammaging e a integridade dos telômeros em idosos. Essa análise é fundamental para preencher a lacuna de conhecimento existente. Assim, poderemos desenvolver intervenções mais precisas e efetivas para promover a qualidade de vida em uma população cada vez mais diversificada e envelhecida. Envelhecer não é opcional, mas envelhecer com um sofrimento progressivo, muito provavelmente poderá ser evitável em um futuro, talvez não muito distante.

Diante do exposto, torna-se evidente a necessidade de biomarcadores capazes de refletir o estado inflamatório crônico e prever o prognóstico de condições clínicas associadas ao envelhecimento, como a sarcopenia e a dinapenia. Nesse contexto, o índice cardiometabólico surge como uma ferramenta promissora. Este índice, que combina parâmetros como triglicerídeos e HDL-colesterol, tem se mostrado eficaz na predição de riscos cardiovasculares, especialmente em cenários onde inflamação crônica e disfunções metabólicas coexistem. A aplicação do índice cardiometabólico, portanto, pode se estender além de sua função tradicional, servindo como um indicador de pior prognóstico em indivíduos onde o *inflammaging* e a *metaflammation* contribuem para a progressão de doenças relacionadas ao envelhecimento. Além disso, a relação entre o índice cardiometabólico e o comprimento telomérico torna-se um campo de interesse crescente, uma vez que o encurtamento dos telômeros está ligado à inflamação crônica e à senescência celular. Essa interseção entre biomarcadores abre novas perspectivas para a compreensão dos mecanismos subjacentes ao envelhecimento e às doenças crônicas, sugerindo um potencial para intervenções mais precisas e eficazes na promoção da saúde em populações envelhecidas. No próximo tópico, aprofundaremos sobre o índice cardiometabólico, seu valor preditivo para prognóstico cardiovascular e sua importância na compreensão das complicações adjacentes ao envelhecimento humano.

1.2.5. Índice Cardiometabólico e o pior prognóstico cardiovascular

O Índice Cardiometabólico (ICM) tem se destacado como um importante marcador preditivo para o diagnóstico e prognóstico de doenças cardiovasculares associadas a condições inflamatórias. Este índice integra variáveis metabólicas e antropométricas, oferecendo uma medida abrangente do risco cardiometabólico, especialmente em populações com condições inflamatórias crônicas.

O ICM é uma ferramenta que oferece uma avaliação integrada do risco cardiovascular ao combinar fatores metabólicos e antropométricos. Especificamente, o ICM incorpora os níveis de triglicerídeos e colesterol HDL (HDL-c), juntamente com a circunferência da cintura e a altura, para fornecer uma medida abrangente do risco cardiovascular. Ao capturar a interação entre obesidade visceral, dislipidemia e resistência à insulina, o ICM oferece uma visão detalhada e mais precisa do risco cardiovascular em comparação com indicadores isolados, como o índice de massa corporal (IMC) ou o colesterol total (TANG et al., 2024).

A análise dos valores do Índice Cardiometabólico (ICM) mostra que ele é um marcador robusto para o risco cardiovascular e metabólico, com valores específicos que indicam diferentes níveis de risco:

- **Valores superiores a 1:** Indicativos de um prognóstico ruim, esses valores estão associados a um maior risco de desenvolver condições crônicas, como doenças arteriais coronarianas, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. Estudos apontam que, à medida que o ICM aumenta, o risco de complicações cardiovasculares também cresce proporcionalmente. Estudos sugerem que o valor de corte do ICM que indica um pior prognóstico cardiovascular é 1,83 (TANG et al., 2024).
- **Valores inferiores a 1:** Associam-se a um melhor prognóstico, sugerindo um equilíbrio mais favorável entre os fatores metabólicos e inflamatórios. Indivíduos com ICM abaixo de 1 tendem a apresentar um menor risco de complicações cardiovasculares.

O ICM é calculado utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{ICM} = \left(\frac{\text{Triglicerídeos}}{\text{HDL-c}} \right) \times \frac{\text{Circunferência da Cintura}}{\text{Altura}}$$

Nesta fórmula:

- **Triglicerídeos e HDL-c** (colesterol de lipoproteína de alta densidade) são medidos em mg/dL.
- **Circunferência da cintura** é medida em centímetros (cm).
- **Altura** é também medida em centímetros (cm).

Esse cálculo combina os componentes metabólicos e antropométricos para gerar um valor único que reflete o risco cardiometabólico geral.

Vários estudos recentes têm utilizado o ICM para avaliar o prognóstico em diferentes populações. Por exemplo, uma pesquisa realizada na China demonstrou que o ICM é um preditor eficaz para doenças cardiovasculares em populações com diabetes tipo 2, associando-se fortemente à presença de arteriosclerose (TANG et al., 2024). Outro estudo destacou o papel do ICM na predição de doenças hepáticas associadas ao acúmulo de gordura, sugerindo que o índice pode ser uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce de esteatose hepática metabólica (DUAN et al., 2022).

Além disso, o ICM tem sido explorado como um marcador preditivo em populações de idosos, especialmente aqueles que enfrentam a sobreposição de condições inflamatórias, como o *inflammaging* e a *metaflammation*. Esses estudos apontam que o ICM pode ser utilizado não apenas para prever complicações cardiovasculares, mas também como um indicador de envelhecimento saudável ou de risco para doenças crônicas associadas à idade.

Em suma, o ICM é uma ferramenta abrangente e robusta para a avaliação do risco cardiovascular e metabólico, oferecendo insights valiosos sobre a saúde geral, especialmente em populações vulneráveis. Sua aplicação em diferentes contextos clínicos tem se mostrado eficaz, destacando sua importância como biomarcador de prognóstico e seu potencial para orientar intervenções terapêuticas.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Investigar a relação entre o comprimento dos telômeros, obesidade, dislipidemia, inflammaging e o índice cardiometabólico no processo de envelhecimento, buscando compreender como esses fatores interagem e influenciam a saúde cardiovascular e metabólica em indivíduos idosos do sexo masculino.

2.2. Objetivos Específicos

- Quantificar o equilíbrio entre as vias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias nos diferentes grupos de idosos avaliados.
- Traçar o perfil inflamatório dos grupos investigados, quantificando as concentrações de citocinas pró e anti-inflamatórias e correlacionando-as entre si.
- Avaliar a relação direta entre o perfil inflamatório, o comprimento telomeral e o índice cardiometabólico nos diferentes grupos de idosos investigados, buscando identificar associações com o pior prognóstico cardiovascular e metabólico.

3. Material e Métodos

3.1. Desenho do estudo e natureza da amostra

O presente estudo adotou um desenho transversal, observacional e prospectivo para avaliar as concentrações de citocinas inflamatórias e o comprimento dos telômeros em seis grupos distintos de idosos. Além disso, o estudo seguiu as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (Fortalecimento da Apresentação de Estudos Observacionais em Epidemiologia - STROBE) para garantir rigor metodológico e transparência na apresentação dos resultados (ELM et al., 2007).

Participaram do experimento, um total de 66 indivíduos do sexo masculino, com média de idade $72,70 \pm 6,90$ anos. Todos eles residentes do município de Alfenas, localizado ao sul do estado de Minas Gerais, que segundo o censo mais recente, conta com uma população de aproximadamente 80 mil pessoas.

Os sujeitos foram distribuídos em 4 grupos, de acordo com a presença ou ausência de dinapenia, e índice de massa corpórea (IMC) organizados conforme pode ser visto na tabela 1.

Tabela 1. Características gerais da amostra, com número de voluntários por grupo, média de idade, dados antropométricos e perfil lipídico.

Dados gerais	E-ND	E-D	O-ND	O-D	Valor de p
N	21	13	21	11	
Idade	71,19 ± 7,13	72,77 ± 6,55	68,77 ± 5,40	78,09 ± 8,54	>0,05
Antropometria					
IMC	22,90 ± 1,34	22,07 ± 1,74	34,12 ± 3,30	31,49 ± 0,81	****
Altura (cm)	168,76 ± 6,37	168,63 ± 5,68	167,03 ± 7,54	167,35 ± 7,72	>0,05
Peso (kg)	34,40 ± 6,49	64,20 ± 6,73	93,35 ± 13,88	94,10 ± 14,43	****
Circ. Cintura (cm)	87,72 ± 9,96	88,40 ± 9,68	113,28 ± 22,99	113,05 ± 24,48	****
Perfil lipídico					
Colesterol total (mg/dL)	198,86 ± 36,61	208,51 ± 61,84	166,60 ± 45,0	168,84 ± 44,60	>0,05
C-LDL (mg/dL)	117,43 ± 50,62	125,40 ± 52,47	91,26 ± 37,81	93,54 ± 36,07	>0,05
C-HDL (mg/dL)	48,51 ± 9,70	49,36 ± 10,19	37,25 ± 7,33	37,19 ± 7,84	****
Triglicerídeos (mg/dL)	164,57 ± 48,84	168,70 ± 52,18	195,93 ± 51,73	197,62 ± 52,64	***

N = Número de indivíduos; IMC = Índice de Massa Corpórea; E = Eutrófico; O = Obeso; D = Dinapênico; ND = Não-Dinapênico; C-LDL = Colesterol associado a Lipoproteína de baixa densidade; C-HDL = Colesterol associado a lipoproteína de alta densidade; cm = Centímetros; kg = Kilogramas; mg/dL = Miligramas por decilitro. Valor de p. <0,001 = ***; <0,0001 = ****.

Fonte: O próprio autor

Em virtude da notória relevância da prática de atividades físicas no estado inflamatório e na evolução do quadro de dinapenia, aplicou-se um questionário (detalhado no apêndice II) aos participantes, com a finalidade de avaliar o grau de envolvimento em atividades físicas. Seguiu-se a orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para atividades físicas em idosos, na qual um idoso é categorizado como ativo se praticar pelo menos 150 minutos de atividade moderada por semana. A tabela 2 fornece uma visão mais detalhada do nível de atividade física em cada grupo avaliado.

Tabela 2. Nível de atividade física na amostra e distribuição entre os grupos.

Atividade	E-ND	E-D	O-ND	O-D	Valor de p
Caminhada	11 (52,4%)	2 (15,4%)	6 (27,3%)	0	>0,05
Corrida leve/Caminhada vigorosa	0	0	0	0	>0,05
Ginástica/Yoga/Tai-chi	1 (4,8%)	0	0	0	>0,05
Musculação	0	0	1 (4,5%)	0	>0,05
Hidroginástica/Natação	1 (4,8%)	0	1 (4,5%)	0	>0,05
Outros	1 (4,8%)	0	0	0	>0,05
Ativos fisicamente (Segundo critérios da OMS)	3 (14,3%)	0	1 (4,5%)	0	>0,05

E = Eutrófico; O = Obeso; D = Dinapênico; ND = Não-Dinapênico

Fonte: O próprio autor

Considerando também o impacto potencial das comorbidades nas variáveis analisadas neste estudo, foi utilizado um questionário adicional (disponível no apêndice III) para determinar a quantidade de voluntários que apresentam as comorbidades mais frequentemente observadas na população idosa. A tabela 3 mostra a distribuição dessas comorbidades entre os grupos estudados.

Tabela 3. Prevalência de comorbidades e distribuição entre os grupos.

Comorbidade	E-ND	E-D	O-ND	O-D	Valor de p
Hipertensão	11 (52,4%)	7 (53,8%)	21 (95,4%)	9 (81,8%)	***
Diabetes Mellitus 2	6 (28,6%)	5 (38,5%)	12 (54,5%)	5 (45,4%)	>0,05
Doença cardiovascular	7 (33,3%)	1 (7,7%)	8 (36,3%)	1 (9,1%)	>0,05
Câncer	4 (19%)	0	3 (13,6%)	2 (18,1%)	>0,05
AVE	2 (9,5%)	0	4 (18,1%)	1 (9,1%)	>0,05

E = Eutrófico; O = Obeso; D = Dinapênico; ND = Não-Dinapênico; AVE = Acidente Vascular Encefálico. Valor de p. <0,001 = ***

Fonte: O próprio autor

3.2. Aspecto ético do estudo

Os participantes voluntários foram informados sobre os objetivos da pesquisa, assim como da confidencialidade dos dados. Após manifestarem concordância com a participação no projeto, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Apêndice I). O protocolo da pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) e aprovado sob o CAAE 85218518.0.0000.5142 (Anexo I). Este estudo foi conduzido de acordo com a

resolução CNS466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e em acordo com a Declaração de Helsinki.

3.3. Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado utilizando o software G*Power versão 3, considerando um tamanho de efeito moderado (0,5), um nível de significância α de 0,05 e um poder estatístico de 0,80. Este cálculo indicou que 11 participantes por grupo seriam suficientes para garantir a detecção de diferenças significativas nas variáveis estudadas. Embora o tamanho de amostra seja menor, ele foi ajustado para refletir a natureza exploratória da pesquisa, reconhecendo as limitações associadas a essa escolha e a necessidade de validação em estudos subsequentes com amostras maiores.

3.4. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão no estudo foram homens com idade entre 60 e 85 anos, IMC nas faixas consideradas de peso adequado (IMC entre 18,5 e 24,9) e obesidade de grau I e grau II (IMC entre 30 e 39,9). Aqueles com IMC inferior a 18,5, entre 25 e 29,9 ou superior a 40 foram excluídos, eliminando assim os indivíduos em estado de subnutrição, sobrepeso ou com obesidade severa, respectivamente. É importante destacar que o nível de atividade física dos participantes devido ao baixo número de idosos ativos fisicamente, não foi utilizado como critério de inclusão ou exclusão neste estudo.

3.5. Recrutamento, seleção e separação dos grupos

Conforme ilustrado no fluxograma (Figura 2), 131 homens idosos da comunidade próxima ao entorno da Universidade Federal de Alfenas-MG, foram inicialmente convidados a participar deste estudo. Após aplicar os critérios de seleção previamente determinados, 65 voluntários foram excluídos, resultando em 66 participantes alocados em quatro grupos, de acordo com seus valores de IMC e presença ou ausência de dinapenia: eutróficos não-dinapênicos ($n = 21$); eutróficos dinapênicos ($n = 13$); obesos não dinapênicos ($n = 22$) e obesos dinapênicos ($n = 11$), onde todos os participantes alocados foram incluídos na análise final.

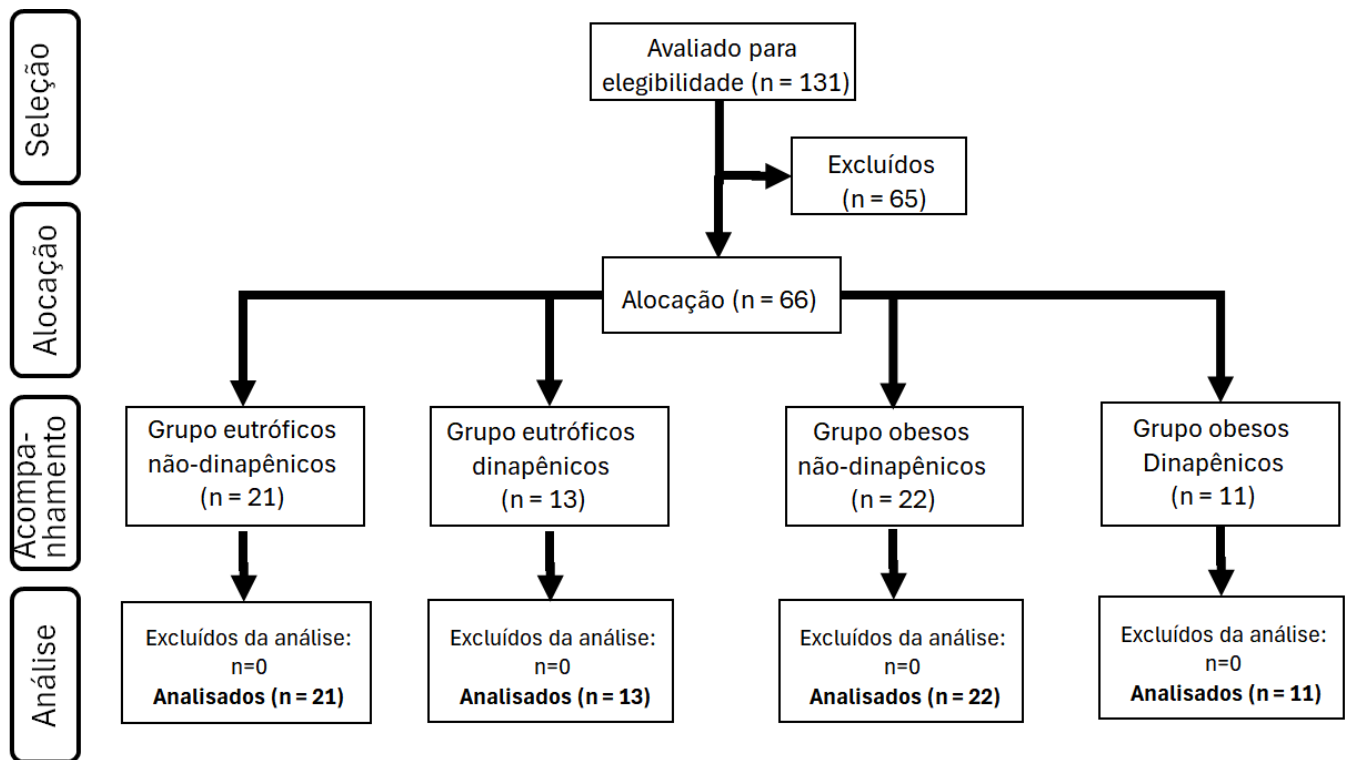


Figura 2. Fluxograma do processo de recrutamento, seleção e alocação dos participantes do estudo. Inicialmente, 131 idosos foram avaliados para elegibilidade, dos quais 65 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 66 participantes restantes foram alocados em quatro grupos distintos: grupo eutróficos não-dinapênicos (n = 21), grupo eutróficos dinapênicos (n = 13), grupo obesos não-dinapênicos (n = 22) e grupo obesos dinapênicos (n = 11).

3.6. Mensurações de constituição corporal, força e aspectos clínicos

Foram realizadas medições de estatura através do uso de um estadiômetro padrão e de massa em quilogramas através de uma balança padrão digital, seguindo o protocolo padrão, cujos participantes trajavam roupas leves e estavam com os pés descalços. O valor de IMC, foi obtido através da fórmula:

$$\frac{\text{Massa (Kg)}}{\text{Altura (M)}^2}$$

A classificação dos participantes entre eutrofia e obesidade, seguiu o critério proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que pode ser observado na tabela 2.

Tabela 4. Classificação da composição corporal de acordo com o IMC

Classificação	IMC (Kg/M²)
Eutrofia	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25 – 29,9
Obesidade grau I	30 – 34,9
Obesidade grau II	35 – 35,9

Fonte: OMS, 2023

Para a medição da força muscular, utilizou-se dinamômetro de preensão manual da marca Saehan™, sendo realizadas três tentativas máximas com a mão dominante, respeitando-se o intervalo de 1 minuto entre as tentativas. O maior valor obtido entre as três tentativas, foi considerado na análise. A dinapenia foi definida como força de preensão <26 kg, seguindo critérios propostos pela *Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers (FNIH) - Consortium Sarcopenia Project*, no ano de 2012 (STUDENSKI et al., 2014).

Inicialmente, todas as medidas antropométricas foram coletadas e informações sobre saúde e atividade física foram obtidas por meio de questionários, administrados durante uma entrevista de 1 hora.

A circunferência da cintura foi medida usando uma fita métrica não-elástica. Os participantes foram instruídos a permanecer em pé, com os pés juntos, garantindo que o peso fosse distribuído igualmente entre as pernas e com os braços relaxados ao lado do corpo. A fita foi posicionada horizontalmente ao redor do abdômen, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A fita foi ajustada para ficar justa, mas sem comprimir a pele. As medidas foram realizadas com precisão de 0,1 cm, assegurando que a fita estivesse paralela ao chão. Tomou-se cuidado para evitar qualquer roupa que pudesse interferir na precisão da medida. Esse procedimento foi conduzido em um ambiente privado para garantir o conforto e a privacidade dos participantes, seguindo protocolos padronizados de medidas antropométricas.

O entrevistador coletou informações autorrelatadas dos participantes sobre a presença de distúrbios como diabetes tipo 2, hipertensão, acidente vascular encefálico (AVE), doença cardiovascular e câncer, bem como sobre suas práticas semanais de atividade física, incluindo caminhada leve, corrida leve, ginástica, musculação e natação. Com base nas respostas ao questionário, foi calculado o nível semanal de atividade física de acordo com

as diretrizes da OMS, permitindo assim a classificação dos participantes como fisicamente ativos ou inativos.

3.7. Análises

3.7.1. Coleta de sangue

O sangue coletado foi armazenado em tubo contendo solução de EDTA. Para separação do plasma, foi realizada centrifugação, a 1.500 rpm por 10 minutos. O *pellet* de leucócitos retido no fundo dos tubos, contendo células periféricas mononucleares (PBMC) foi separado para análises posteriores, enquanto o plasma obtido foi armazenado a -80°C e transportado congelado para São Paulo.

3.7.2. Dosagem de citocinas inflamatórias

Para dosar a concentração plasmática das citocinas inflamatórias à partir do plasma dos participantes, foi utilizado o painel humano customizado de 13 marcadores LEGENDplex™ (*Custom Human Panel 13-plex*) da BioLEGEND. Um imunoensaio multiplex, baseado nos mesmos princípios de um imunoensaio sanduíche tradicional como o Ensaio Imunoenzimático por ligação (*ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay*), porém, composto por grânulos marcados com fluorescência, identificáveis e quantificáveis a partir de citometria de fluxo, que permite a quantificação de 13 analitos simultaneamente com apenas uma alíquota de amostra. Dos 13 analitos possíveis, 9 foram coletadas satisfatoriamente, sendo possível a realização de todas as análises. Na tabela 3 estão informadas as citocinas escolhidas e algumas das especificações de cada uma, que motivaram a sua seleção para esse estudo. Os 4 analitos não utilizados no estudo não apresentaram valores distinguíveis após a leitura, portanto, não foram inclusos nas análises posteriores.

Tabela 5. Detalhamento das funções principais e secundárias das citocinas avaliadas.

Citocina	Funções Primárias	Funções Secundárias
IL-10	Exerce ação anti-inflamatória, limitando e encerrando a resposta imune.	Regula o crescimento e a diferenciação de diversas células do sistema imunológico e hemopoético.
IL-1β	É uma citocina pró-inflamatória que induz a inflamação, aumentando a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais e secretando quimiocinas.	Participa da diferenciação Th17 e pode induzir a febre e a produção de fase aguda de proteínas.
IL-6	É uma citocina pró-inflamatória que desempenha funções cruciais em inflamação e em resposta a infecções.	Atua na estimulação da produção de IgM, na diferenciação de células B em células plasmáticas e na transição da resposta imune inata para a adaptativa.
IL-8	Age como uma quimiocina, atraindo e ativando neutrófilos e outros leucócitos granulócitos.	Estimula a angiogênese e pode ter papel na progressão de cânceres ao promover a invasão tumoral e metástase.
IL-12p70	Desempenha papel crucial no desenvolvimento de células T-helper 1 (Th1) e na produção de citocinas pró-inflamatórias.	Auxilia na ação citotóxica, aumentando a atividade citotóxica de células T e NK e potencializa a resposta contra agentes intracelulares.
TNFα	É uma citocina pró-inflamatória que tem papel chave na inflamação, causando febre e apoptose, e na estimulação de citocinas pró-inflamatórias secundárias.	Desempenha papel importante na imunidade inata, na inflamação aguda e na homeostase de células-T.
IFNγ	Promove a diferenciação Th1, estimula a ação citotóxica e a resposta contra agentes intracelulares.	Ativa macrófagos, estimula a apresentação de antígenos, tem papel antiviral e imunorregulatório.
IP-10	Atua como quimiocina, atraindo células T e NK para o local de inflamação.	Participa da resposta imunológica antiviral e tem papel na modulação da inflamação crônica.
GM-CSF	Estimula a proliferação e diferenciação de células precursoras na medula óssea, especialmente granulócitos e macrófagos.	Aumenta a atividade fagocítica e a resposta inflamatória, e está envolvida na defesa contra infecções e na reparação tecidual.

IL-10 = Interleucina-10; IL-1 β = Interleucina-1 β ; IL-6 = Interleucina-6; IL-8 = Interleucina-8; IL-12p70 = Forma ativa da Interleucina-12; TNF α = Fator Necrose Tumoral- α ; IFN γ = Interferon- γ ; IP-10 = Proteína 10 induzida por Interferon- γ ; GM-CSF = Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos.

Fonte: O próprio autor

Para a aquisição dos dados, foi utilizado o Citômetro de Fluxo BD Accuri™ C6, configurado da seguinte forma:

Canal	Comprimento de onda
Reporter Channel FL2	(585 nm - Verde)
Classification Channel FL4	(675 nm - Vermelho)

3.7.3. Cálculo de perfil lipídico

Os níveis circulantes de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos foram determinados usando kits colorimétricos comerciais (Labtest Diagnóstica, Minas Gerais, Brasil), e os resultados foram analisados no espectrofotômetro de microplacas Thermo Scientific Multiskan SkyHigh (ThermoFisher, Waltham, MA, EUA).

3.7.4. Cálculo de comprimento telomérico

Para mensurar o comprimento telomeral dos participantes, foi realizado protocolo padrão de extração de DNA de células periféricas mononucleares. Com as amostras de DNA de cada participante separadas, foi seguido o protocolo de mensuração de comprimento telomérico, através da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase quantitativa em tempo real (QPCR - *Quantitative Polymerase Chain-Reaction*) proposto por Richard Cawthon (CAWTHON, 2009).

O ensaio proposto por Cawthon é uma versão modificada da técnica QPCR, pois é capaz de analisar dois sinais de amplificação diferentes, utilizando apenas um corante fluorescente. Por esse motivo, esse protocolo ficou conhecido como Reação em cadeia da polimerase quantitativa multiplex monocromática (MMQPCR – *Monochrome Multiplex Quantitative Polymerase Chain-Reaction*). O MMQPCR mede os sinais de amplificação dos telômeros (T) da amostra em um conjunto de poços de reação, enquanto os sinais do gene de cópia única (S) que servirá de comparação, são medidos em poços separados. Como gene de cópia única, foi escolhido o gene da β -Globina. Durante a reação, um único corante fluorescente de intercalação de DNA é suficiente neste sistema (SybrGreen™, InvitroGen), porque os sinais de T podem ser coletados nas primeiras ciclos, antes que os sinais de S se elevem acima da linha de base, e os sinais de S podem ser coletados em uma temperatura que funde completamente o produto do telômero, enviando seu sinal para a linha de base.

O comprimento telomeral é obtido a partir do cálculo da razão T/S onde T, representa o número de nanogramas do DNA correspondente ao amplificado

de telômero, dividido por S, o número de nanogramas do DNA correspondente ao amplificado do gene da β -Globina. Cada amostra experimental foi analisada em triplicata, portanto, três resultados de razão T/S foram obtidos para cada amostra. O resultado final relatado para uma amostra em uma corrida específica é a média dos três valores da razão T/S obtidos.

3.7.5. Cálculo do índice cardiometabólico

Como já mencionado na introdução, os valores para o ICM foram obtidos a partir da fórmula:

$$\text{ICM} = \left(\frac{\text{Triglicerídeos}}{\text{HDL-c}} \right) \times \frac{\text{Circunferência da Cintura}}{\text{Altura}}$$

Os valores de triglicerídeos e HDL-c foram obtidos de amostras de sangue em jejum, enquanto a circunferência da cintura e a altura foram medidas utilizando procedimentos antropométricos padrão. Este cálculo permitiu a avaliação do risco de condições cardiometabólicas de cada indivíduo, considerando tanto parâmetros bioquímicos quanto físicos.

3.8. Estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Prism™ da GraphPad, versão 8.4.3. Excepcionalmente, para análise de regressão linear múltipla, foi utilizada a linguagem de programação Python (versão 3.9.7) em um ambiente de Jupyter Notebook. O pacote de estatísticas 'statsmodels' foi utilizado para realizar a regressão. Foram usados os pacotes adicionais 'matplotlib' e 'seaborn', para a criação de visualizações de dados.

3.8.1. Teste de normalidade

A avaliação da distribuição dos dados para cada grupo e cada variável investigada foi realizada com rigor e precisão. Para determinar se a distribuição dos dados seguia uma distribuição normal, foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. Fixou-se um nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$). Nesse contexto, valores p abaixo de 0,05 indicam a rejeição da hipótese nula (H_0), sugerindo que a distribuição dos dados não é normal. Por outro lado, valores p acima de

0,05 suportam a aceitação da hipótese H_0 , indicando que a distribuição dos dados se assemelha à distribuição normal.

3.8.2. Estatísticas globais

Dado que a pesquisa envolve duas variáveis dependentes e duas variáveis independentes, foram adotados procedimentos estatísticos específicos para analisar adequadamente o conjunto de dados. Em circunstâncias onde a distribuição dos dados era paramétrica, o teste One-way ANOVA foi empregado para análises globais entre os grupos. Em contrapartida, para os grupos onde a distribuição dos dados demonstrou não ser paramétrica, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Para complementar a análise, e proporcionar uma avaliação mais refinada das comparações múltiplas, os testes post-hoc de Tukey e Dunn foram implementados respectivamente, alinhados com as características de distribuição dos dados em cada cenário. Para todos os grupos, fixou-se o nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

3.8.3. Cálculo do coeficiente de correlação

A fim de esboçar o perfil inflamatório para cada grupo estudado, recorreremos à correlação de Pearson para conjuntos de dados cuja distribuição se alinhou com a parametricidade. Para os grupos que apresentaram uma distribuição de dados não paramétrica, utilizamos a correlação de Spearman. Levamos em consideração apenas as correlações que apresentaram um valor de R superior a 0,4 e um valor de p inferior a 0,05, indicando uma correlação moderada a forte e estatisticamente significativa.

3.8.4. Coeficiente de regressão linear múltipla

Para elucidar a associação específica de cada citocina avaliada com o comprimento dos telômeros e com a variação no ICM nos grupos estudados, empregamos a análise de regressão linear múltipla. Esta técnica estatística permitiu estimar o efeito de cada citocina sobre o comprimento dos telômeros, considerando simultaneamente as possíveis inter-relações entre elas. Nessa análise, primeiramente, acentuamos nosso foco nos modelos que

apresentaram um coeficiente de determinação (R^2) global superior a 0,5. Este parâmetro fornece uma medida da proporção da variabilidade dos dados que é explicada pelo modelo de regressão, indicando, em nosso caso, um ajuste razoavelmente bom do modelo à variabilidade dos dados.

Complementarmente, empregamos o método de seleção de variáveis *Backward*, que considera todas as variáveis inicialmente no modelo e, progressivamente, remove as menos significativas, com base em seu valor de p. Neste processo, a variável com o maior valor de p foi removida iterativamente, até que todas as citocinas restantes no modelo apresentassem um valor de p inferior a 0,15 (RIBOLDI J., 2005). Essa abordagem estratégica nos permitiu manter no modelo apenas as citocinas que demonstraram uma contribuição estatisticamente relevante para o comprimento dos telômeros, ao mesmo tempo que minimizamos o risco de superestimação da significância dos efeitos.

Por último, os coeficientes de regressão (β) individuais para cada citocina remanescente no modelo foram minuciosamente observados. Prestamos particular atenção àqueles com um valor de p inferior a 0,05, considerado indicativo de significância estatística. Este detalhamento permitiu uma avaliação mais refinada do impacto específico de cada citocina sobre o comprimento dos telômeros, contribuindo para a profundidade e precisão dos nossos achados.

4. Resultados

4.1. Concentração plasmática das citocinas

Procedemos à mensuração individual de cada uma das nove citocinas avaliadas e estabelecemos um comparativo das concentrações entre os quatro grupos de idosos. Os resultados desta análise são ilustrados visualmente nas Figuras 2 a 8 que se seguem:

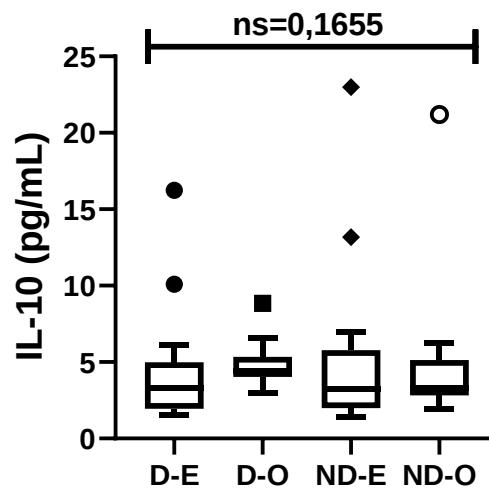


Figura 3. Concentração plasmática da citocina anti-inflamatória IL-10 em pg/mL.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

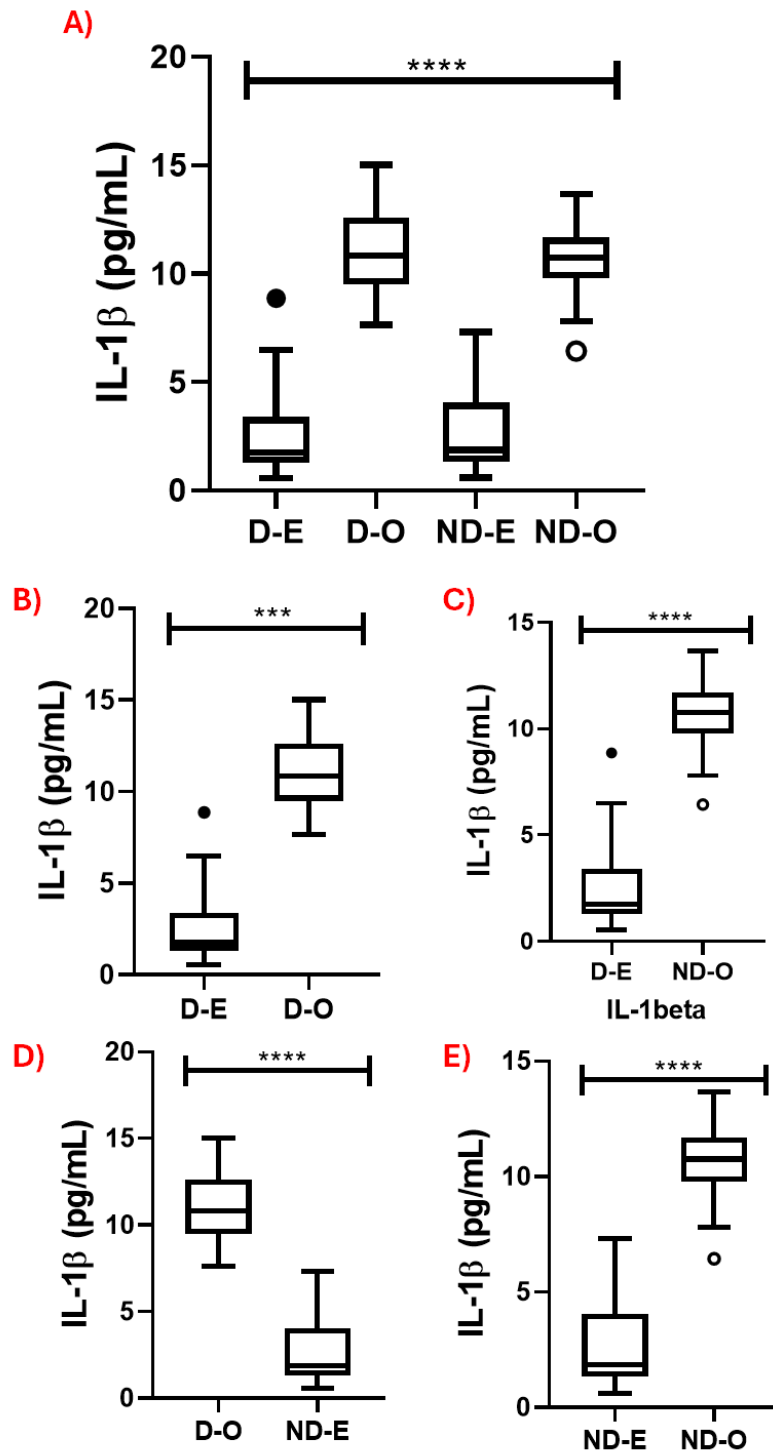


Figura 4. A) Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IL-1 β em pg/mL entre todos os grupos avaliados, acompanhado da significância estatística global. Abaixo, as figuras B a E apresentam as comparações múltiplas obtidas na análise post hoc e seus respectivos valores de p. *** p<0,001; **** p<0,0001
D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

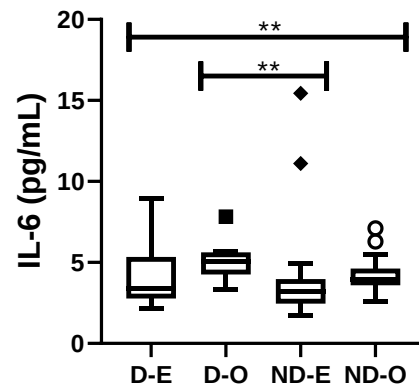


Figura 5. Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IL-6 em pg/mL entre todos os grupos avaliados, acompanhado da significância estatística global. Na análise post hoc os únicos grupos que apresentaram diferença significativa foram D-O e ND-E ** = $p < 0,01$.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

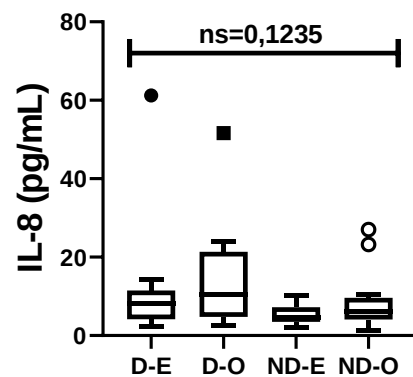


Figura 6. Concentração plasmática da quimiocina IL-8 em pg/mL. D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

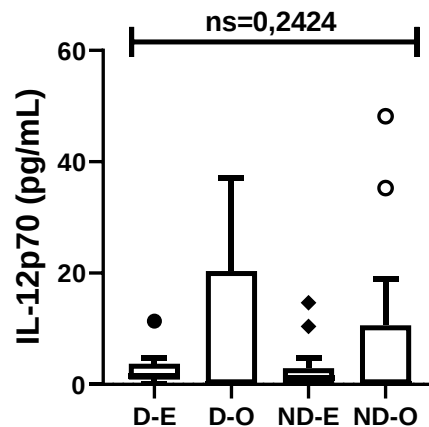


Figura 7. Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IL-12p70 em pg/mL.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

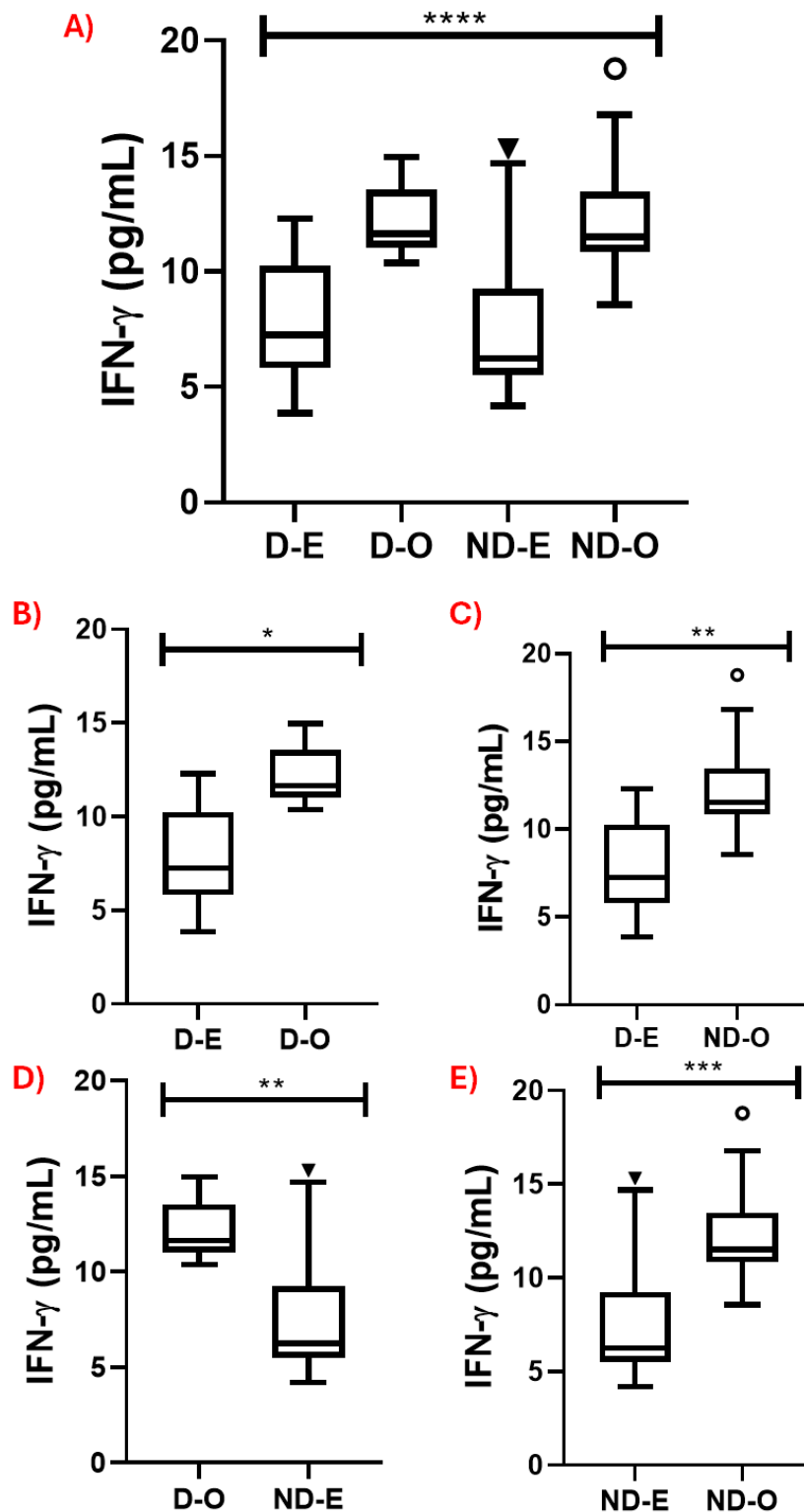


Figura 8. A) Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IFN γ em pg/mL entre todos os grupos avaliados, acompanhado da significância estatística global. Abaixo, as figuras B a E apresentam as comparações múltiplas obtidas na análise post hoc e seus respectivos valores de p. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

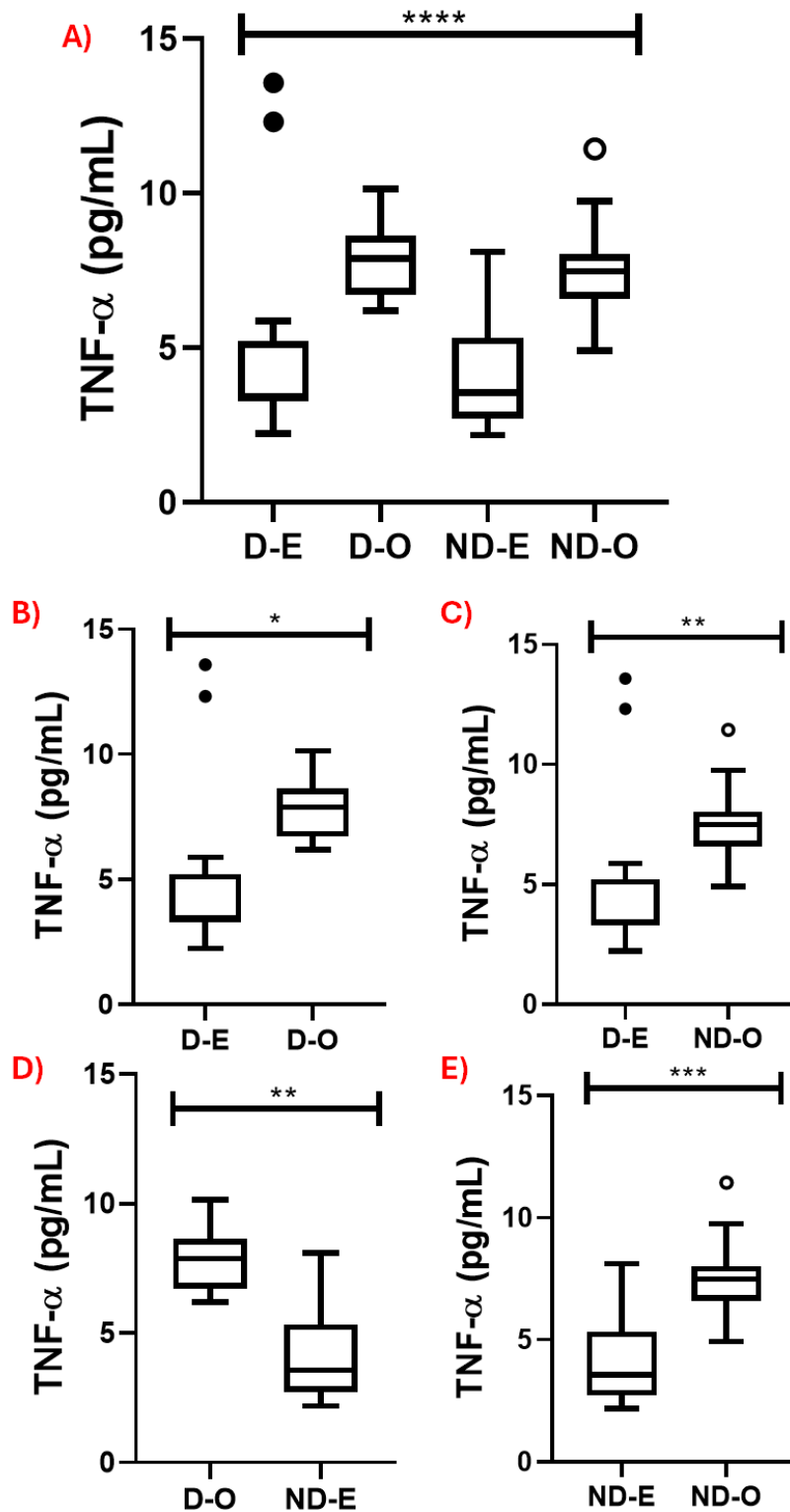


Figura 9. A) Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória TNF α em pg/mL entre todos os grupos avaliados, acompanhado da significância estatística global. Abaixo, as figuras B a E apresentam as comparações múltiplas obtidas na análise post hoc e seus respectivos valores de p. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** p<0,001; **** p<0,0001.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

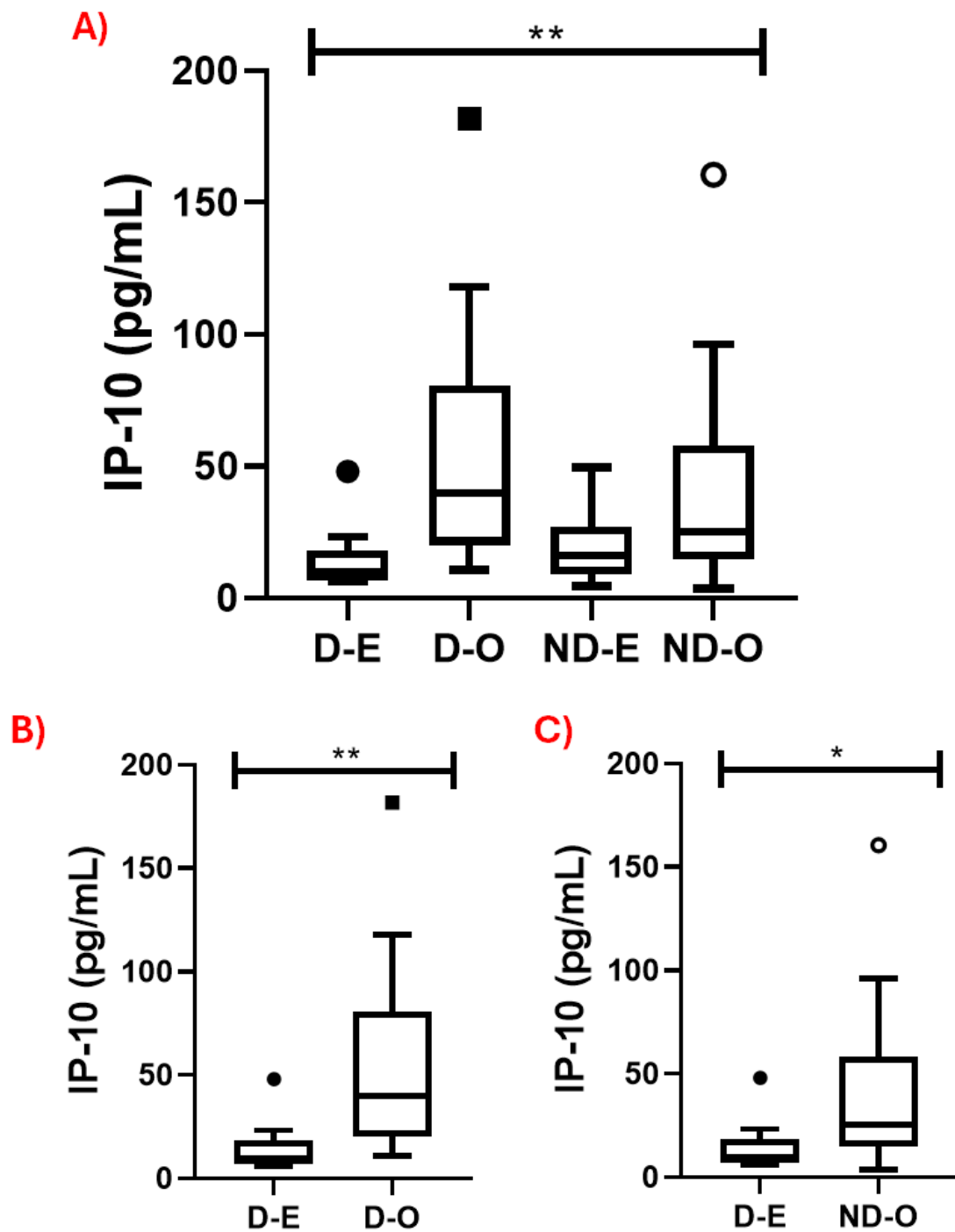


Figura 10. A) Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IP-10 em pg/mL entre todos os grupos avaliados, acompanhado da significância estatística global. Abaixo, as figuras B e C apresentam as comparações múltiplas obtidas na análise post hoc e seus respectivos valores de p. ** = $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$. D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

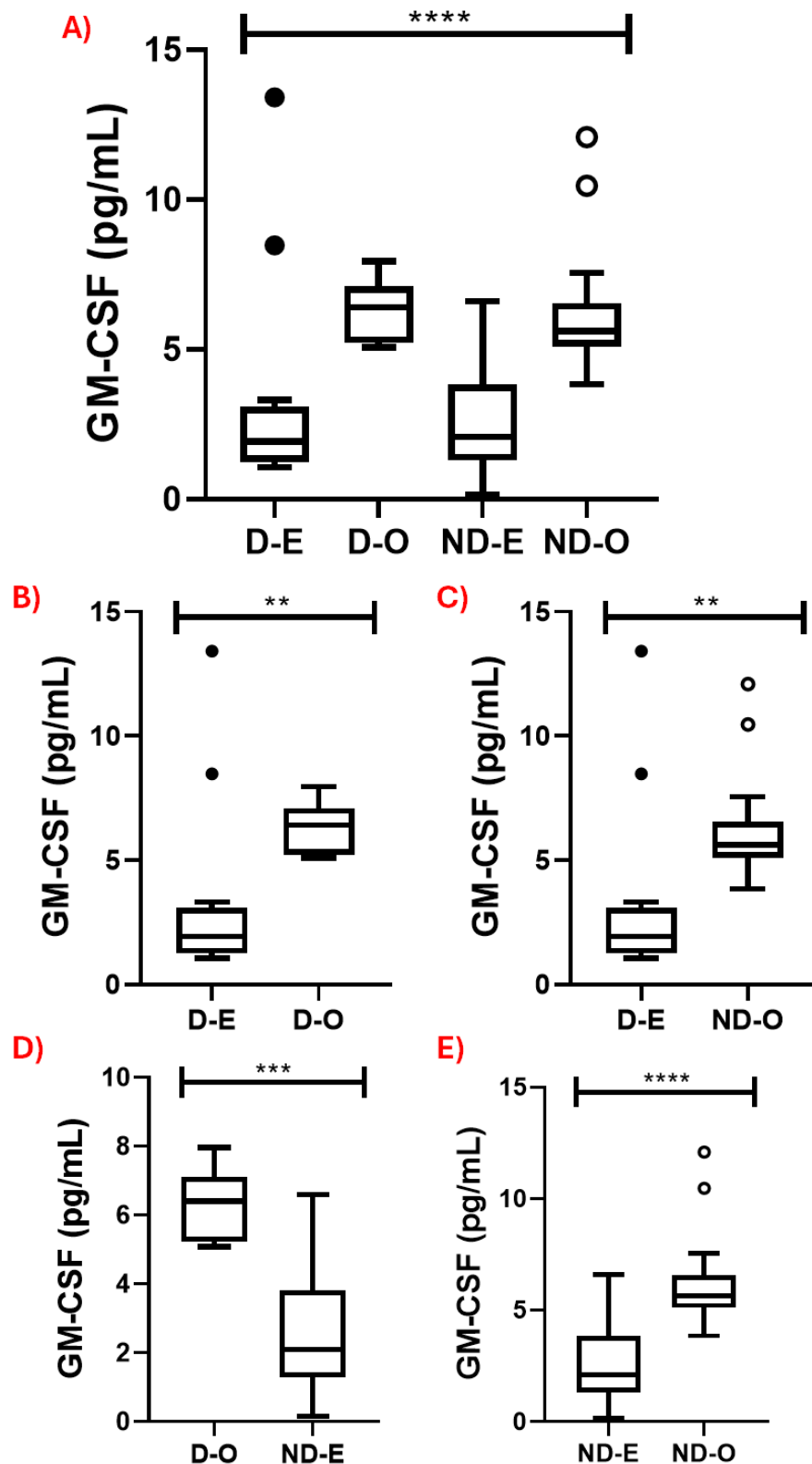


Figura 11. A) Concentração plasmática da citocina pró-inflamatória GM-CSF em pg/mL entre todos os grupos avaliados, acompanhado da significância estatística global. Abaixo, as figuras B a E apresentam as comparações múltiplas obtidas na análise post hoc e seus respectivos valores de p. ** = $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

Conforme observado nos gráficos apresentados, notou-se uma variação considerável na concentração de algumas das citocinas avaliadas entre os diferentes grupos.

Os gráficos apresentados revelam variações significativas nos níveis plasmáticos das citocinas entre os grupos estudados, destacando as diferenças nos perfis inflamatórios. A IL-10, por exemplo, não mostrou variação significativa entre os grupos, com níveis variando de 4 a 6 pg/mL. Em contraste, a IL-1 β foi substancialmente elevada nos grupos obesos e dinapênicos, alcançando níveis entre 10 e 15 pg/mL, enquanto nos grupos eutróficos, os níveis ficaram em torno de 4 a 6 pg/mL. Essa diferença foi estatisticamente significativa, indicando que a inflamação é mais pronunciada nos grupos com obesidade e dinapenia.

Além disso, a IL-6 apresentou um aumento significativo no grupo de obesos dinapênicos, variando entre 6 e 8 pg/mL, comparado aos grupos eutróficos, onde os níveis variaram entre 4 e 6 pg/mL. Esse padrão foi observado também para o TNF- α e o IFN- γ , que mostraram elevações significativas especialmente nos grupos obesos não-dinapênicos. Os níveis de TNF- α , por exemplo, foram de 8 a 12 pg/mL no grupo obeso não-dinapênico, em comparação aos 5 a 7 pg/mL nos grupos eutróficos.

A análise dos níveis de IP-10 revelou elevações notáveis no grupo obeso dinapênico, com concentrações variando entre 50 e 150 pg/mL, significativamente superiores aos outros grupos, como o grupo eutrófico não-dinapênico, cujos níveis variaram entre 30 e 50 pg/mL. Da mesma forma, o GM-CSF apresentou níveis mais altos nos grupos obesos, particularmente no grupo obeso não-dinapênico, onde os níveis variaram de 7 a 10 pg/mL, comparados aos 4 a 6 pg/mL no grupo eutrófico dinapênico.

Esses resultados indicam um perfil inflamatório mais exacerbado nos grupos obesos, tanto dinapênicos quanto não-dinapênicos, com particular destaque para a elevação das citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IP-10 e GM-CSF. Isso sugere que a obesidade, especialmente quando associada à dinapenia, está ligada a um estado inflamatório crônico mais acentuado, o que pode contribuir para um risco maior de complicações cardiometabólicas.

4.2. Razão via pró-inflamatória x anti-inflamatória

Para aprofundar ainda mais a análise sobre o possível equilíbrio entre as vias pró e anti-inflamatórias, adotamos um método de cálculo de razão. Nesse método, as concentrações das citocinas pró-inflamatórias foram individualmente divididas pelos valores de concentração da citocina IL-10, que foi a única anti-inflamatória investigada em nosso estudo.

Razões mais altas podem ser interpretadas como indicadores de um equilíbrio puxado para a via pró-inflamatória, sugerindo uma atividade inflamatória mais proeminente em relação à atividade anti-inflamatória. Em contraste, razões menores sinalizam um equilíbrio mais harmonioso entre as vias, indicando uma atuação eficiente da IL-10 em conjunto com as outras citocinas, modulando a inflamação e mantendo-a controlada. Esta abordagem nos oferece uma visão mais refinada da dinâmica inflamatória nos grupos que foram analisados.

Os resultados individuais para cada citocina pró-inflamatória serão apresentados nas figuras 9 a 14, permitindo uma visualização mais clara dos dados coletados.

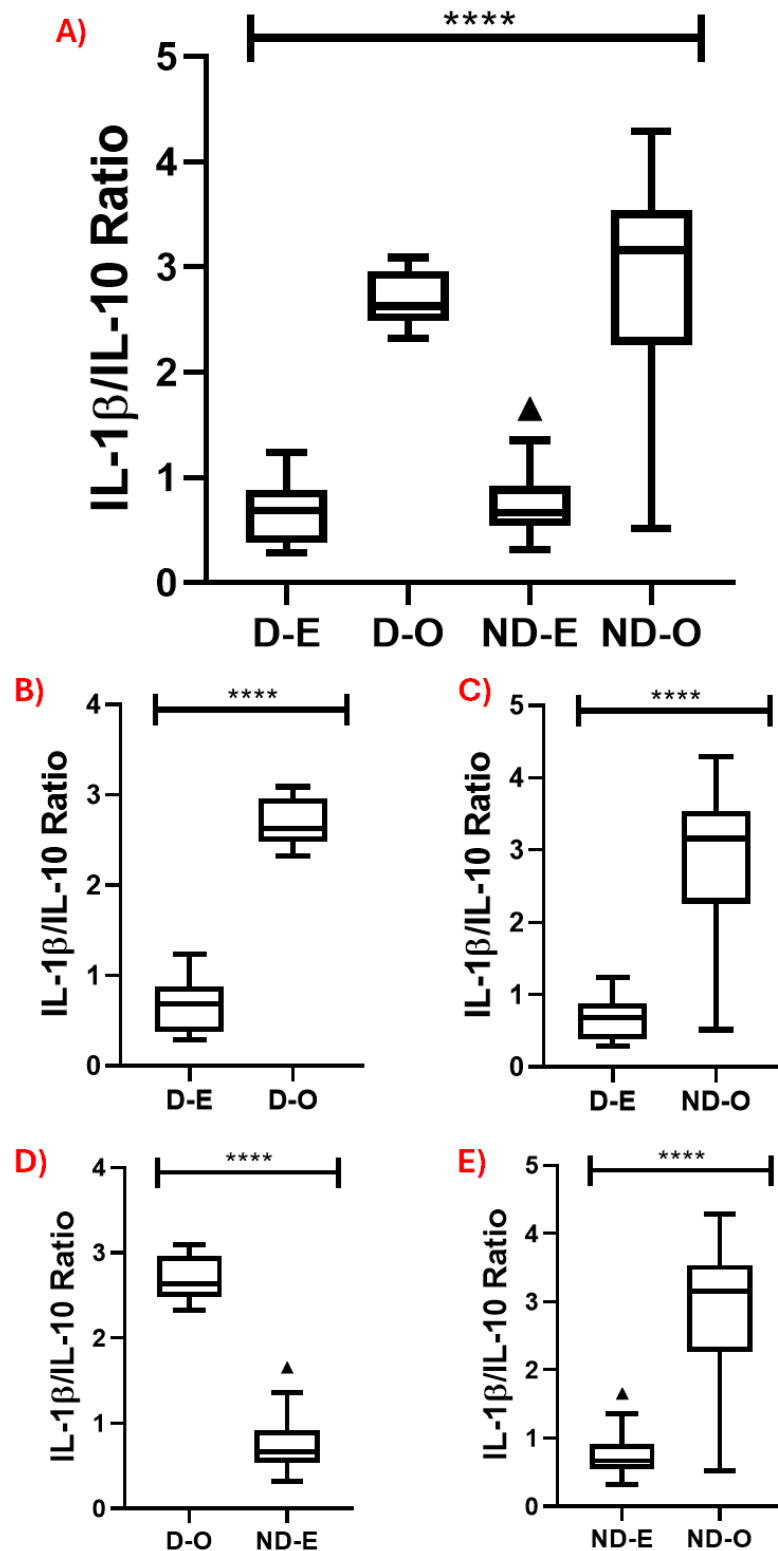


Figura 12. A) Gráfico da razão entre IL-1 β /IL-10 e resultado estatístico global. Valores maiores indicam menor equilíbrio entre as citocinas comparadas. Abaixo, as figuras B a I apresentam as comparações múltiplas obtidas na análise post hoc e seus respectivos valores de p. **** p<0,0001.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

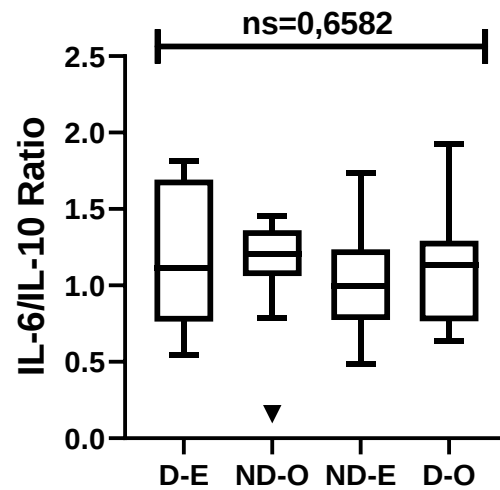


Figura 13. Gráfico da razão entre IL-6/IL-10. Valores maiores indicam menor equilíbrio entre as citocinas comparadas.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

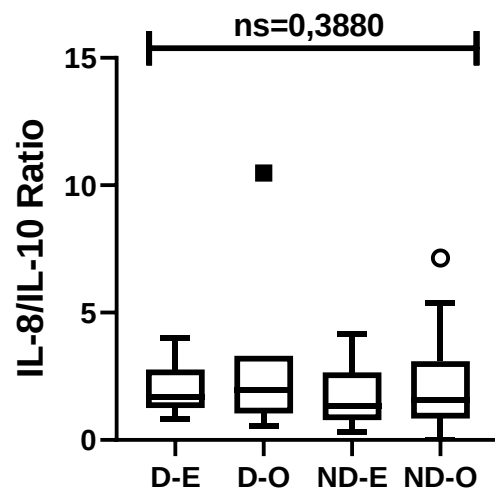


Figura 14. Gráfico da razão entre IL-8/IL-10. Valores maiores indicam menor equilíbrio entre as citocinas comparadas.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

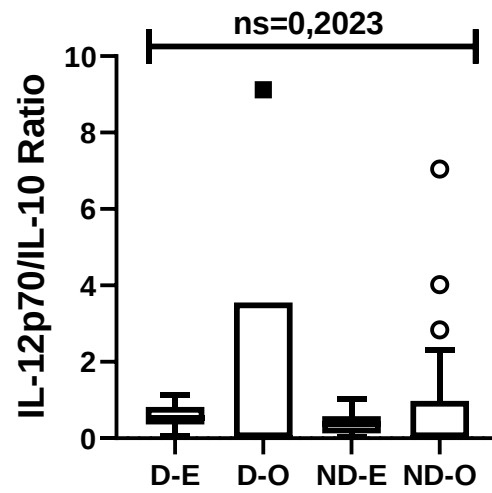


Figura 15. Gráfico da razão entre IL-12p70/IL-10. Valores maiores indicam menor equilíbrio entre as citocinas comparadas.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

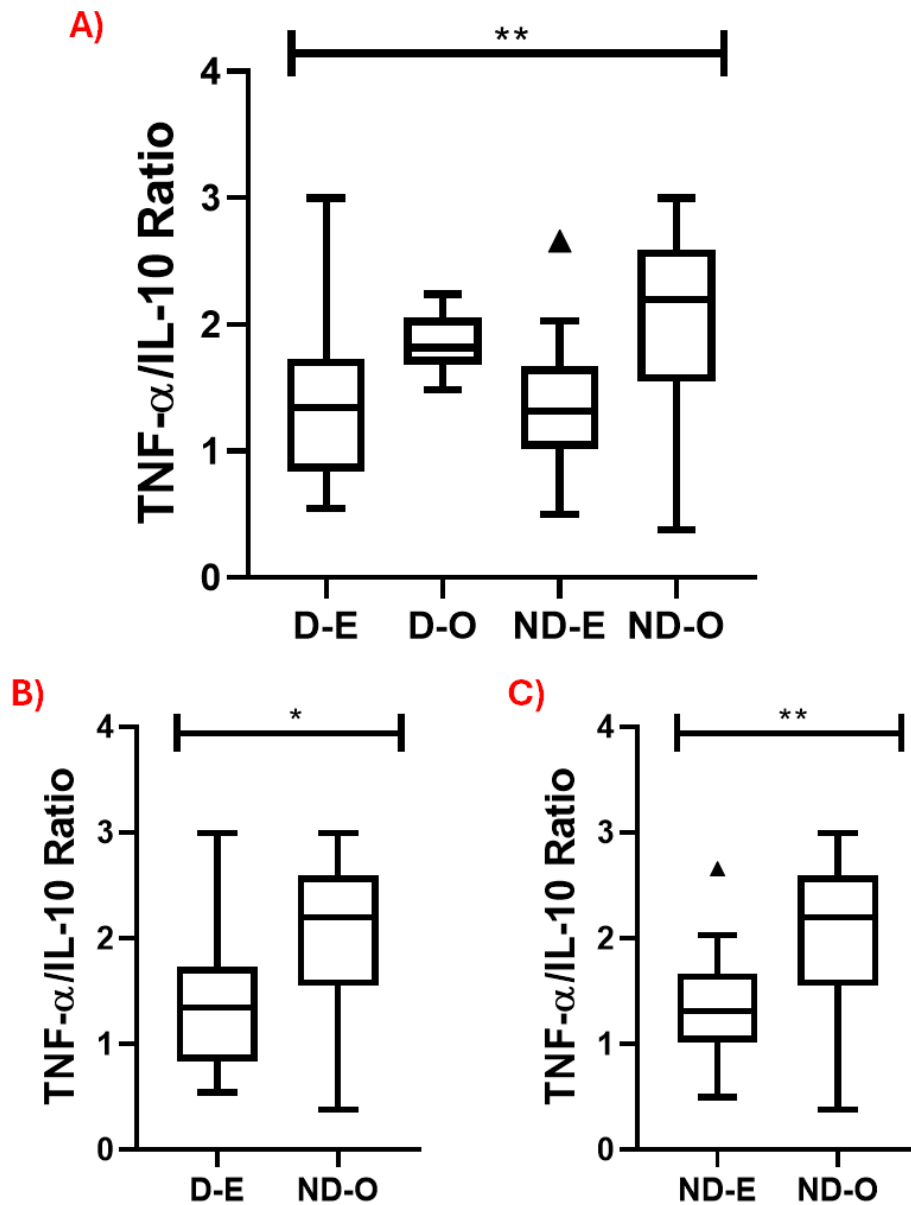


Figura 16. A) Gráfico da razão entre TNF α /IL-10. Valores maiores indicam menor equilíbrio entre as citocinas comparadas. Abaixo, as figuras B e C apresentam as comparações múltiplas obtidas na análise post hoc e seus respectivos valores de p. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

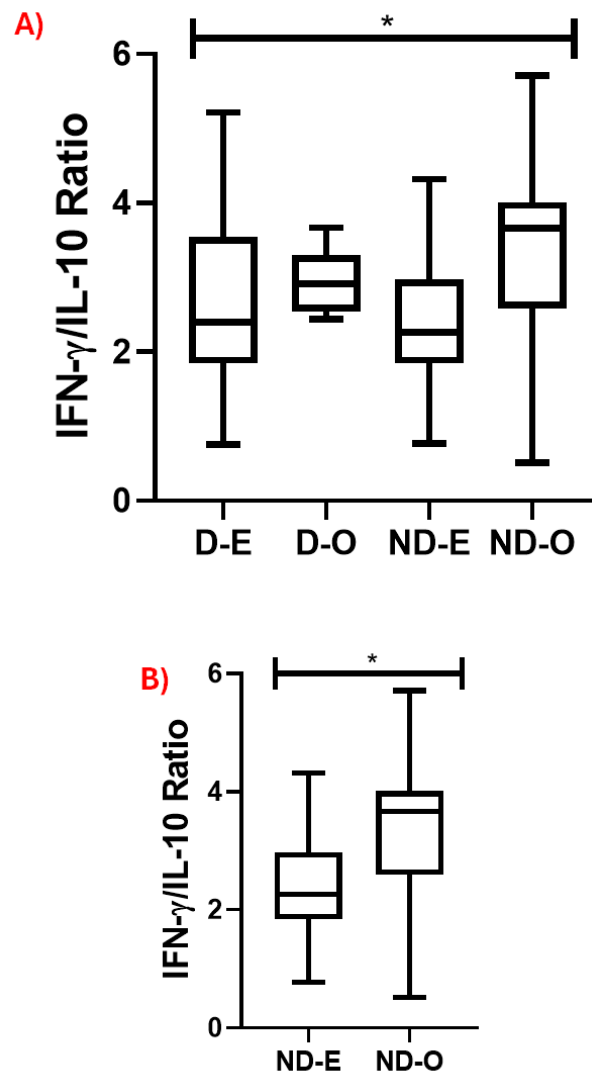


Figura 17. A) Gráfico da razão entre IFN γ /IL-10. Valores maiores indicam menor equilíbrio entre as citocinas comparadas. Abaixo, a figura B apresenta as comparações múltiplas obtidas na análise post hoc e seus respectivos valores de p. * = $p < 0,05$.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

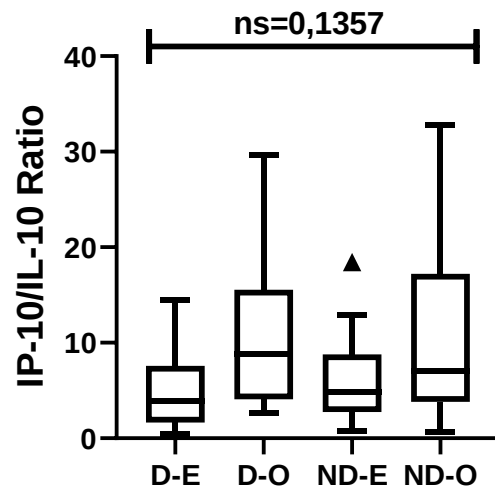


Figura 18. Gráfico da razão entre IP-10/IL-10. Valores maiores indicam menor equilíbrio entre as citocinas comparadas.

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

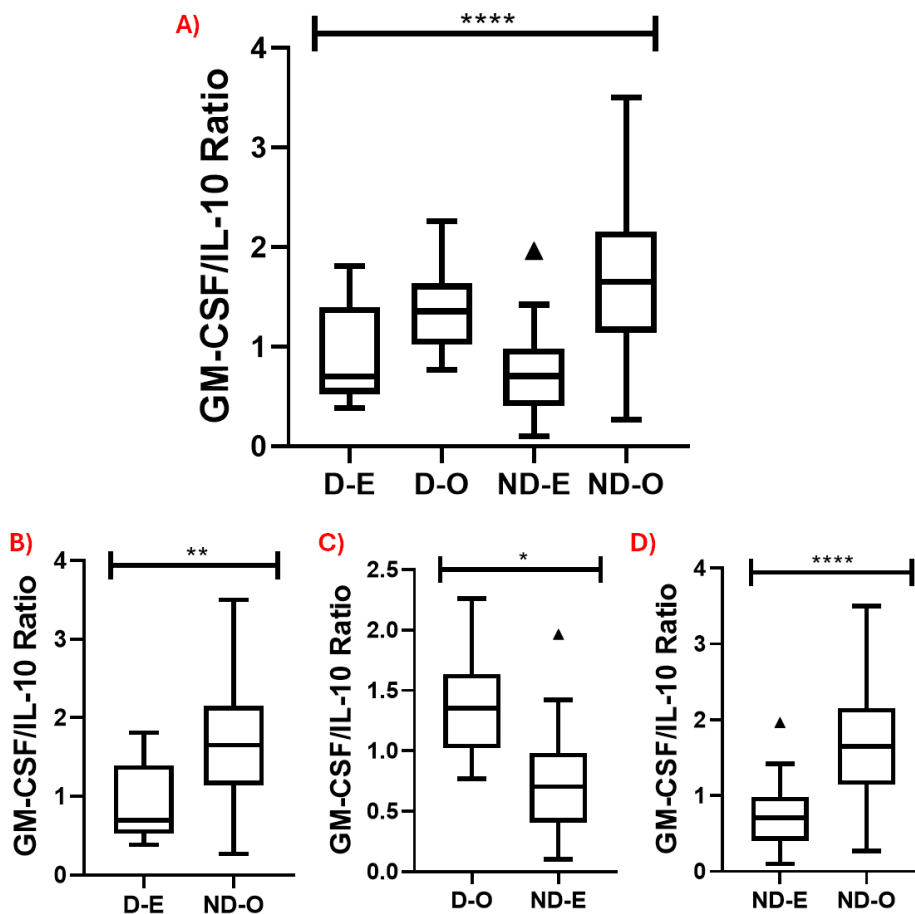


Figura 19. A) Gráfico da razão entre GM-CSF/IL-10. Valores maiores indicam menor equilíbrio entre as citocinas comparadas. Abaixo, as figuras B a D apresentam as comparações múltiplas obtidas na análise post hoc e seus respectivos valores de p. *

= $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; **** = $p < 0,0001$

D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

Os resultados dos gráficos que analisam as razões entre as citocinas pró-inflamatórias e a IL-10 mostram uma clara distinção no perfil inflamatório entre os grupos estudados. A razão IL-1 β /IL-10 foi particularmente elevada no grupo obeso não-dinapênico, com valores acima de 4, indicando uma forte tendência pró-inflamatória e um controle reduzido pela IL-10. Em contraste, os grupos eutróficos, tanto dinapênicos quanto não-dinapênicos, mantiveram razões próximas de 1, sugerindo um maior equilíbrio inflamatório, com atuação mais eficaz da IL-10.

Além disso, as razões TNF- α /IL-10 e IFN- γ /IL-10 também apresentaram elevações significativas nos grupos obesos, especialmente no grupo obeso não-dinapênico. Os valores de TNF- α /IL-10 foram consistentemente superiores a 3 nesses grupos, reforçando o perfil inflamatório exacerbado. Já a razão IFN- γ /IL-10 mostrou elevação de até 4-5 no grupo obeso não-dinapênico, destacando a predominância da resposta inflamatória nesses indivíduos.

Por outro lado, as razões IL-6/IL-10, IL-8/IL-10, IL-12p70/IL-10 e IP-10/IL-10 não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, com valores médios próximos de 1,5 a 2, sugerindo um controle inflamatório mais equilibrado e uma ação mais reguladora da IL-10. Esses achados indicam que, apesar da presença de inflamação, a IL-10 pode exercer um controle mais eficaz sobre essas citocinas em certos contextos.

Finalmente, a razão GM-CSF/IL-10 destacou-se com valores elevados nos grupos obesos, novamente com maior predominância no grupo obeso não-dinapênico, onde os valores ultrapassaram 3, apontando para um perfil inflamatório claramente exacerbado e com menor controle por parte da IL-10. Em resumo, os grupos obesos, especialmente os não-dinapênicos, mostraram uma clara polarização pró-inflamatória, como evidenciado pelas altas razões de várias citocinas em relação à IL-10. Isso sugere um ambiente inflamatório crônico com menor regulação anti-inflamatória, aumentando o risco de complicações associadas à inflamação. Em contraste, os grupos eutróficos, tanto dinapênicos quanto não-dinapênicos, mantiveram um perfil inflamatório mais equilibrado, com a IL-10 desempenhando um papel regulador mais eficaz.

4.3. Perfil inflamatório (correlação entre citocinas)

Na seção anterior, conseguimos inferir o grau de atividade da via anti-inflamatória mediada pela IL-10 em equilíbrio com a via pró-inflamatória. Contudo, essa informação não oferece uma visão completa do perfil inflamatório, levando em consideração a interação entre todas as citocinas. Para resolver isso, efetuamos uma análise do coeficiente de correlação, realizada individualmente para cada um dos quatro grupos avaliados. Os resultados desta análise serão apresentados a seguir, de maneira gráfica para uma visão global, e complementada com tabelas para detalhamento específico. Você poderá conferir esses resultados nas Figuras 15 a 20 e nas Tabelas 6 a 11 e nos parágrafos a seguir:

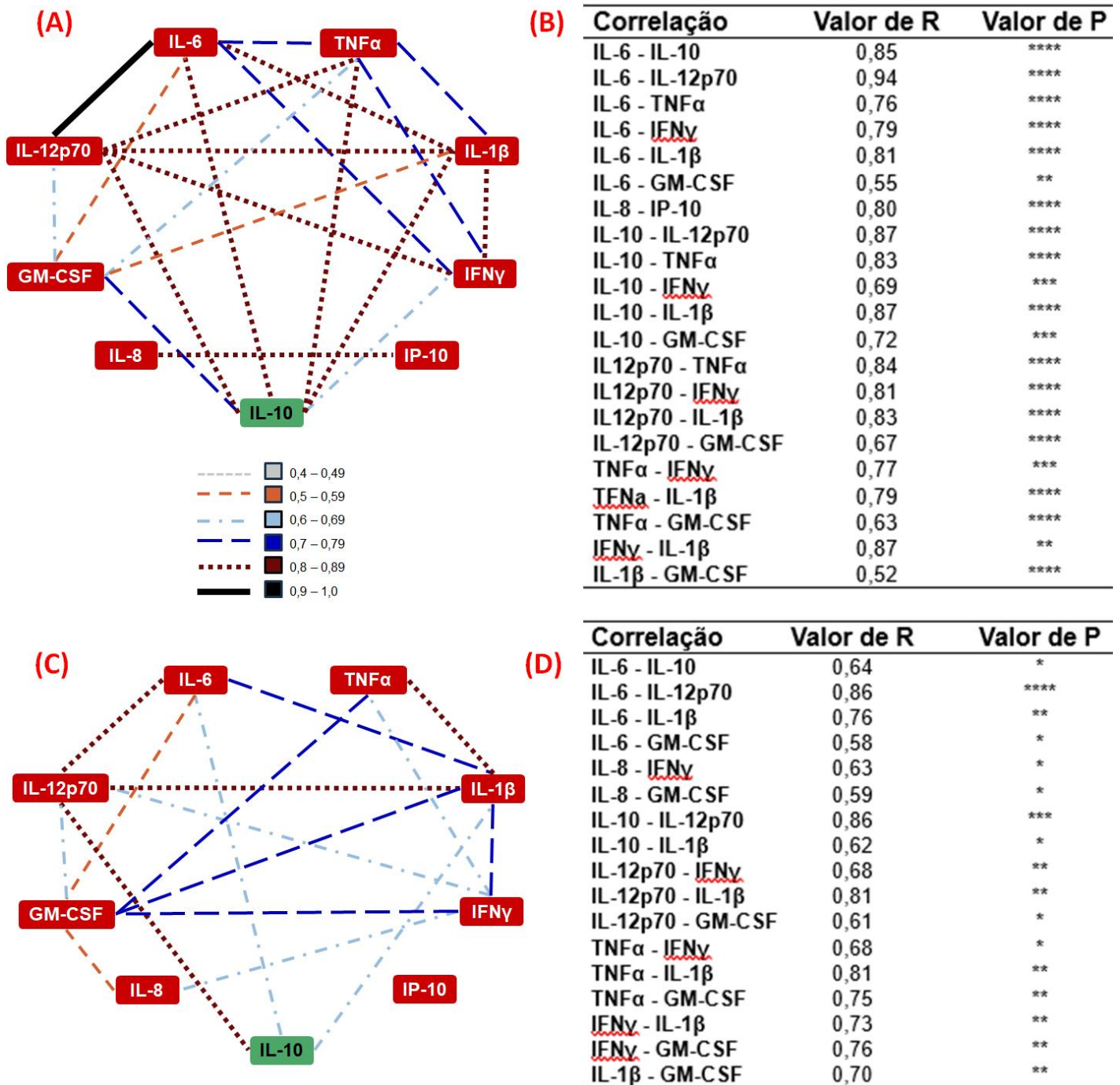


Figura 20. Redes de correlação de Spearman entre citocinas no grupo ND-E (A) e no grupo D-E (C), ilustrando as relações entre diferentes citocinas. Apenas correlações positivas foram observadas. A força das correlações é indicada pela espessura e cor das linhas: linhas cinza tracejadas representam correlações com valores de R de 0,40–0,49, linhas laranja tracejadas representam correlações com valores de R de 0,50–0,59, linhas azul claro tracejadas representam correlações com valores de R de 0,60–0,69, linhas azul escuro tracejadas representam correlações com valores de R de 0,70–0,79, linhas marrons tracejadas representam correlações com valores de R de 0,80–0,89, e linhas pretas sólidas representam correlações com valores de R de 0,90–1,0. Figuras (B) e (D) apresentam os valores calculados de R e sua significância estatística para os grupos ND-E e D-E, respectivamente. Apenas correlações significativas estatisticamente foram consideradas; p. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$. D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

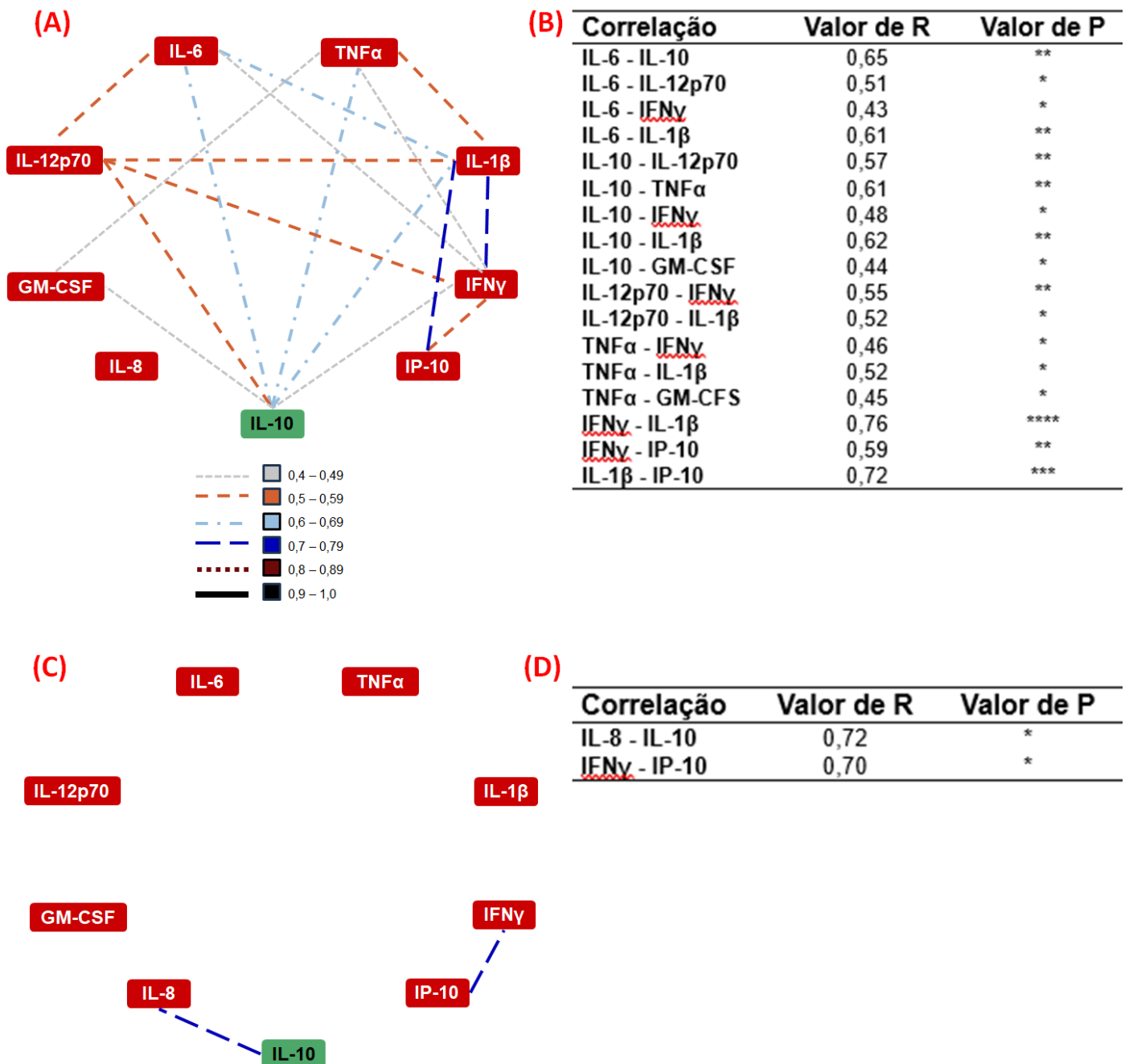


Figura 21. Redes de correlação de Spearman entre citocinas no grupo ND-O (A) e no grupo D-O (C), ilustrando as relações entre diferentes citocinas. Apenas correlações positivas foram observadas. A força das correlações é indicada pela espessura e cor das linhas: linhas cinza tracejadas representam correlações com valores de R de 0,40–0,49, linhas laranja tracejadas representam correlações com valores de R de 0,50–0,59, linhas azul claro tracejadas representam correlações com valores de R de 0,60–0,69, linhas azul escuro tracejadas representam correlações com valores de R de 0,70–0,79, linhas marrons tracejadas representam correlações com valores de R de 0,80–0,89, e linhas pretas sólidas representam correlações com valores de R de 0,90–1,0. Figuras (B) e (D) apresentam os valores calculados de R e sua significância estatística para os grupos ND-O e D-O, respectivamente. Apenas correlações significativas estatisticamente foram consideradas; p. * = p<0,05; ** = p<0,01; D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; O = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

A análise das redes de correlação das citocinas entre os grupos eutróficos e obesos revela um padrão marcante de alteração no perfil inflamatório. Nos grupos eutróficos, especialmente no grupo não-dinapênico (E-ND), observa-se uma rede robusta com diversas correlações fortes entre as citocinas, indicando um sistema inflamatório bem integrado e funcional. Embora a dinapenia no grupo eutrófico dinapênico (E-D) tenha causado uma perturbação, reduzindo o número e a força das correlações, essa alteração é moderada em comparação com as drásticas mudanças observadas nos grupos obesos.

Nos grupos obesos, a rede de correlações se torna visivelmente mais fragmentada. No grupo obeso não-dinapênico (O-ND), ainda existem algumas correlações significativas, mas a coesão entre as citocinas é consideravelmente menor do que nos grupos eutróficos. O impacto é ainda mais evidente no grupo obeso dinapênico (O-D), onde apenas duas correlações significativas permanecem, representando uma desintegração quase completa da rede inflamatória.

Esses achados sugerem que a obesidade, particularmente quando combinada com a dinapenia, não só exacerba o estado inflamatório, mas também desorganiza profundamente as interações entre as citocinas. Essa desorganização pode indicar uma perda do controle homeostático sobre o processo inflamatório, o que pode estar relacionado ao aumento do risco de complicações cardiometabólicas e outras doenças crônicas associadas à inflamação nesses grupos. Em contraste, os grupos eutróficos, mesmo com a presença de dinapenia, conseguem manter um sistema inflamatório mais coeso e regulado, refletindo um melhor controle homeostático sobre a inflamação.

4.4. Comprimento telomérico

A mensuração do comprimento telomeral foi efetuada, e a média e o desvio padrão do valor obtido a partir da razão T/S, conforme detalhado na seção de metodologia, foram subsequentemente calculados. Os resultados para todos os grupos são apresentados graficamente e podem ser visualizados na Figura 21 abaixo. Analogamente ao que foi realizado na análise da razão entre as citocinas pró-inflamatórias e a IL-10, valores mais elevados correspondem a um comprimento telomérico mais curto, e reciprocamente, valores mais baixos indicam um comprimento telomérico maior.

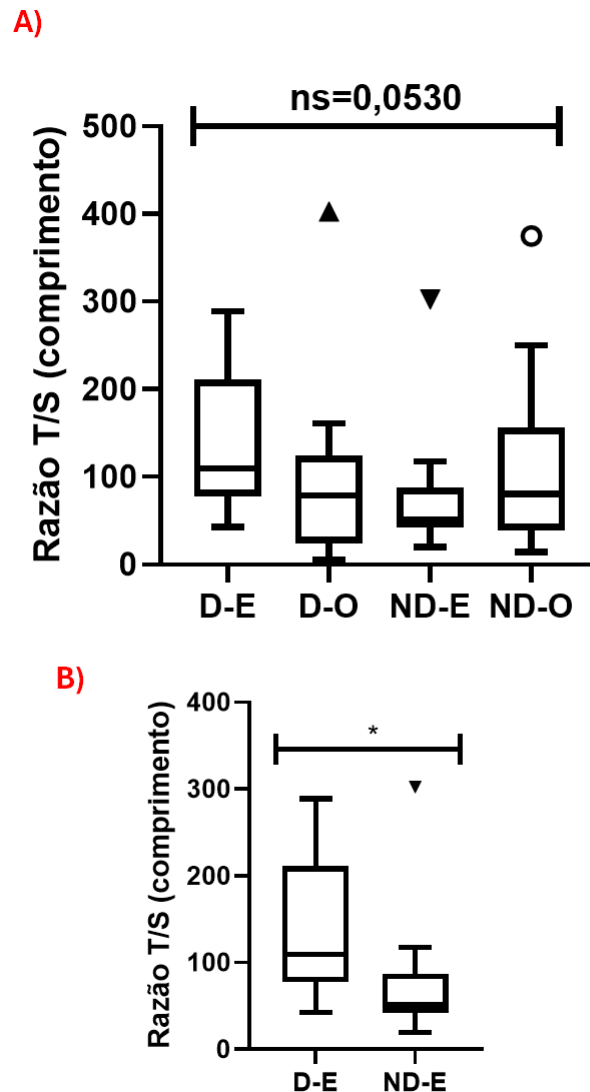


Figura 22. Figura (A) apresenta gráfico da razão entre comprimento dos telômeros e o gene da β -Globina (razão T/S). Abaixo, a figura B apresenta a comparação obtida na análise post hoc e seu respectivo valor de p. * = $p < 0,05$. | D = Dinapênicos; ND = Não-dinapênicos; E = Eutróficos; O = Obesos

Fonte: O próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

Na análise do comportamento dos telômeros entre os grupos dinapênicos e não-dinapênicos, observou-se um padrão interessante, embora sem significância estatística clara ($p=0,0530$) quando todos os grupos foram comparados. Nos grupos não-dinapênicos, a diferença no comprimento telomérico entre ND-E e ND-O foi modesta, com o grupo obeso apresentando uma tendência a telômeros mais curtos. Por outro lado, a análise entre os grupos dinapênicos e não-dinapênicos revelou que o grupo D-E apresentou telômeros significativamente mais curtos do que o grupo ND-E ($p<0,05$), sugerindo que a dinapenia pode estar associada a um encurtamento telomérico independente do estado nutricional.

Um achado particularmente intrigante foi a observação de que, no grupo obeso dinapênico (D-O), os telômeros eram mais longos que nos grupos obeso não-dinapênico (ND-O) e eutrófico dinapênico (D-E), contrariando a tendência observada entre os eutróficos, onde a dinapenia foi associada a telômeros mais curtos. Essa diferença sugere que a combinação de obesidade e dinapenia pode ter um efeito inesperado sobre o comprimento dos telômeros, desafiando as expectativas de que a dinapenia, quando combinada com a obesidade, exacerbaria o encurtamento telomérico.

4.5. Índice cardiometabólico (ICM)

A partir do ICM calculado conforme apresentado na seção de materiais e métodos, os valores foram comparados entre os grupos estudados e os resultados para todos os grupos são apresentados graficamente e podem ser visualizados na Figura 22 abaixo.

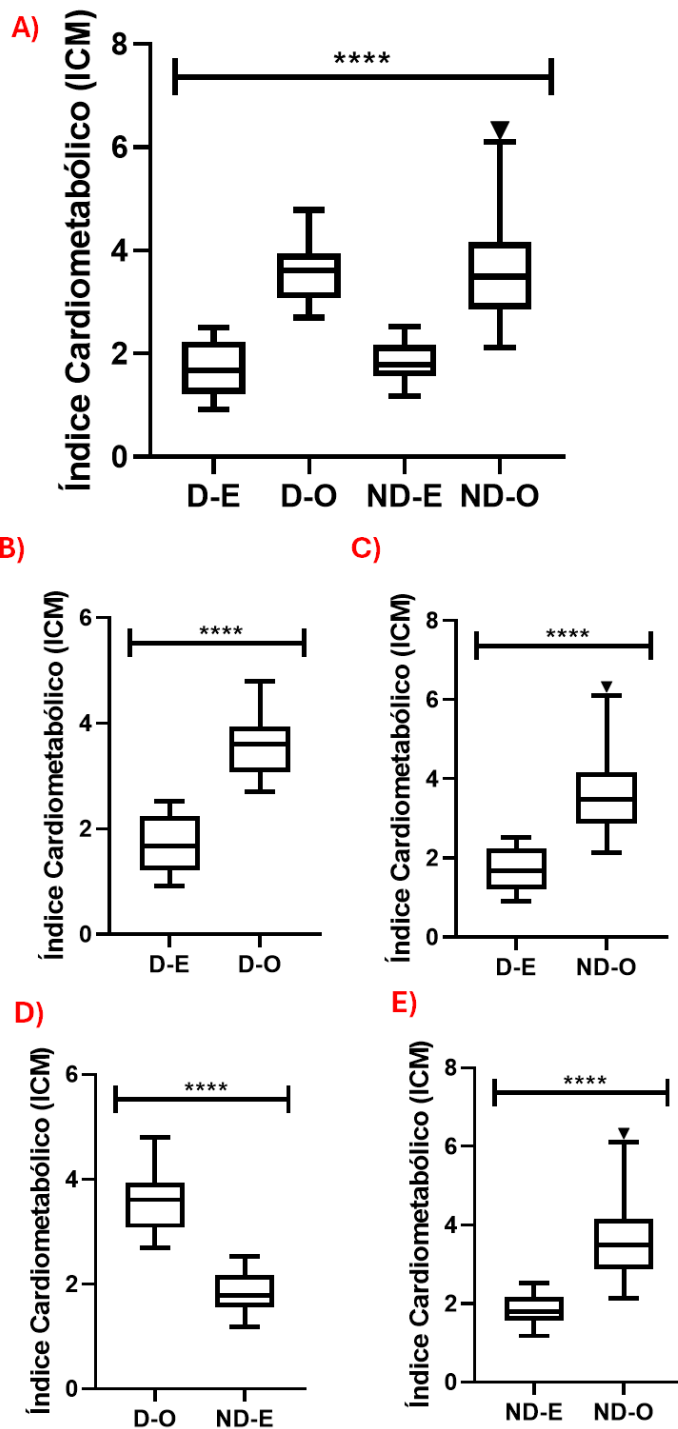


Figura 23. A) Gráfico do Índice cardiometabólico entre os grupos. Valores superiores a 1,83 indicam pior prognóstico cardiovascular. Abaixo, as figuras B a E apresentam as comparações múltiplas obtidas na análise post hoc e seus respectivos valores de p.
**** = $p < 0,0001$

D = Dinapênicos; **ND** = Não-dinapênicos; **E** = Eutróficos; **O** = Obesos

Fonte: Próprio autor utilizando software Prism™ GraphPad v. 8.4.3

Os gráficos demonstram o comportamento do Índice Cardiometabólico (ICM) entre os diferentes grupos estudados. De forma geral, valores superiores

a 1,83 indicam um pior prognóstico cardiovascular, com piora progressiva em valores mais altos.

No gráfico geral (A), o grupo obeso não-dinapênico (ND-O) apresentou os maiores valores de ICM, indicando um prognóstico cardiovascular significativamente pior. Este grupo teve uma mediana acima de 4, muito acima do limite de 1,83, com alguns indivíduos atingindo valores próximos de 7. O grupo obeso dinapênico (D-O) também apresentou um ICM elevado, embora ligeiramente inferior ao grupo ND-O, mas ainda significativamente pior que os grupos eutróficos (D-E e ND-E).

As comparações múltiplas destacam que o grupo eutrófico dinapênico (D-E) tem um ICM mais baixo do que os grupos obesos, mas ainda superior ao grupo eutrófico não-dinapênico (ND-E), que apresenta os menores valores de ICM, sugerindo o melhor prognóstico cardiometabólico entre todos os grupos.

Em resumo, os resultados indicam que a obesidade, com ou sem dinapenia, está associada a um pior prognóstico, especialmente no grupo obeso não-dinapênico (ND-O), que apresenta os valores de ICM mais elevados. Em contraste, os indivíduos eutróficos não-dinapênicos (ND-E) demonstram o melhor perfil cardiometabólico, com valores de ICM bem abaixo do limite de risco.

4.6. Relação inflamação x comprimento telomeral

Para descortinar a associação específica de cada citocina com o comprimento dos telômeros nos grupos analisados, utilizamos a análise de regressão linear múltipla. Esta abordagem estatística nos permitiu avaliar o impacto de cada citocina sobre o comprimento dos telômeros, levando em consideração potenciais interações entre elas. Damos ênfase inicial aos modelos que alcançaram um coeficiente de determinação (R^2) global acima de 0,5, sugerindo um ajuste substancial do modelo à variabilidade dos dados.

Adicionalmente, utilizamos a metodologia de seleção de variáveis Backward para identificar as citocinas mais significativas para o modelo, com base em seu valor p, progressivamente eliminando as menos significativas. Por meio dessa estratégia, conseguimos reter no modelo apenas as citocinas que exibiram uma relevância estatística significativa para o comprimento dos

telômeros, minimizando assim a possibilidade de superestimação da significância dos efeitos. Os resultados desta análise podem ser visualizados detalhadamente nas tabelas 6 a 17 que se seguem.

4.6.1. Grupo ND-E (eutróficos não-dinapênicos)

Tabela 6. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao comprimento telomeral.

Citocina	β	p	R ²
IL-6	33,47705708	0,111	0,670
IL-1 β	8,81760857	0,534	
IL-8	-3,913196389	0,718	
IP-10	-0,06916437	0,974	
TNF α	-1,537653979	0,831	
IL-12p70	3,339796755	0,820	
IFN γ	-5,666735404	0,480	
IL-10	-7,476182466	0,568	
GM-CSF	-3,941180904	0,686	

IL-10 = Interleucina-10; IL-1 β = Interleucina-1 β ; IL-6 = Interleucina-6; IL-8 = Interleucina-8; IL-12p70 = Forma ativa da Interleucina-12; TNF α = Fator Necrose Tumoral- α ; IFN γ = Interferon- γ ; R² = Coeficiente de regressão linear múltipla.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 7. Passo-a-passo da execução do método *backward* de seleção de variáveis.

Citocina removida	β	p	R ²
IP-10	-0,06916	0,974	0,671
IL-12p70	3,270958	0,814	0,671
TNF α	-1,68434	0,794	0,669
IL-10	-5,96026	0,581	0,667
IL-1 β	6,346987	0,572	0,66
GM-CSF	-5,6302	0,392	0,652
IL-8	-4,24519	0,285	0,635

As citocinas foram removidas na ordem de cima para baixo. Os valores de R² informados, são os valores gerados em cada etapa, após a remoção citada na linha.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 8: Modelo final. Resultados obtidos após o método *backward* de seleção de variáveis, mantendo apenas as citocinas com valor de p < 0,15.

Citocina	β	p	R ² (F)
IL-6	5,772245	****	0,610 (***)
IFN γ	1,175948	***	

Fonte: O próprio autor.

No modelo final construído para o grupo de eutróficos não-dinapênicos (ND-E), utilizando o método *backward* de seleção de variáveis, as citocinas IL-6 e IFN γ permaneceram no modelo. A correlação para IL-6 foi positiva, com um

valor de beta de 5,772245, indicando uma correlação moderada e estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). A correlação para IFN γ também foi positiva, com um valor de beta de 1,175948, indicando uma correlação fraca, porém significativa ($p < 0,001$). O coeficiente de determinação (R^2) do modelo final foi de 0,610, indicando que 61% da variação no comprimento telomérico pode ser explicada por essas duas citocinas.

4.6.2 Grupo D-E (eutróficos dinapênicos)

Tabela 9. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao comprimento telomeral.

Citocina	β	p	R^2
IL-6	-35,1736	0,727	0,721
IL-1 β	-83,6637	0,226	
IL-8	-1,66855	0,575	
IP-10	-1,58913	0,826	
TNF α	28,29155	0,505	
IL-12p70	63,37864	0,277	
IFN γ	21,20006	0,214	
IL-10	-0,68981	0,989	
GM-CSF	-10,5164	0,802	

IL-10 = Interleucina-10; IL-1 β = Interleucina-1 β ; IL-6 = Interleucina-6; IL-8 = Interleucina-8; IL-12p70 = Forma ativa da Interleucina-12; TNF α = Fator Necrose Tumoral- α ; IFN γ = Interferon- γ ; R^2 = Coeficiente de regressão linear múltipla.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 10. Passo-a-passo da execução do método *backward* de seleção de variáveis.

Citocina removida	β	p	R^2
IL-10	-0,68981	0,989	0,721
IP-10	-1,64362	0,742	0,721
GM-CSF	-6,80236	0,598	0,712
TNF α	14,41897	0,400	0,694
IL-8	-1,57329	0,247	0,652
IL-6	-33,7965	0,229	0,573

As citocinas foram removidas na ordem de cima para baixo. Os valores de R^2 informados, são os valores gerados em cada etapa, após a remoção citada na linha.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 11: Modelo final. Resultados obtidos após o método *backward* de seleção de variáveis, mantendo apenas as citocinas com valor de $p < 0,15$.

Citocina	β	p	R^2 (F)
IL-1 β	-48,4335	0,073	0,483 (0,100)
IL-12p70	25,54109	*	
IFN γ	17,29668	0,095	

Fonte: O próprio autor.

No modelo final para o grupo de eutróficos dinapênicos (D-E), o método backward de seleção de variáveis resultou em três citocinas permanecendo no modelo: IL-1 β , IL-12p70 e IFN γ . A correlação para IL-1 β foi negativa, com um valor de beta de -48,4335, indicando uma correlação moderada, mas sem significância estatística ($p = 0,073$). A correlação para IL-12p70 foi positiva, com um valor de beta de 25,54109, sendo estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Já a correlação para IFN γ também foi positiva, com um valor de beta de 17,29668 e significância estatística marginal ($p = 0,095$). O coeficiente de determinação (R^2) do modelo final foi de 0,483, indicando que 48,3% da variação no comprimento telomérico pode ser explicada por essas três citocinas.

4.6.3 Grupo ND-O (obesos não-dinapênicos)

Tabela 12. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao comprimento telomeral.

Citocina	β	p	R^2
IL-6	172,0769	0,230	0,279
IL-1 β	-212,55	0,117	
IL-8	17,33699	0,437	
IP-10	-0,1378	0,809	
TNF α	13,17576	0,684	
IL-12p70	-3,19802	0,788	
IFN γ	73,34506	0,373	
IL-10	3,271815	0,922	
GM-CSF	-7,38016	0,923	

IL-10 = Interleucina-10; IL-1 β = Interleucina-1 β ; IL-6 = Interleucina-6; IL-8 = Interleucina-8; IL-12p70 = Forma ativa da Interleucina-12; TNF α = Fator Necrose Tumoral- α ; IFN γ = Interferon- γ ; R^2 = Coeficiente de regressão linear múltipla.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 13. Passo-a-passo da execução do método *backward* de seleção de variáveis.

Citocina removida	β	p	R^2
GM-CSF	-7,38016	0,923	0,279
IL-10	3,321094	0,918	0,279
IP-10	-0,13731	0,789	0,278
IL-12p70	-3,43062	0,721	0,274
TNF α	14,01609	0,609	0,268
IL-8	14,41832	0,413	0,256
IFN γ	60,03978	0,334	0,225
IL-6	139,9136	0,205	0,182

As citocinas foram removidas na ordem de cima para baixo. Os valores de R^2 informados, são os valores gerados em cada etapa, após a remoção citada na linha.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 14: Modelo final. Resultados obtidos após o método backward de seleção de variáveis, mantendo apenas as citocinas com valor de $p < 0,15$.

Citocina	β	p	R ² (F)
IL-1 β	-56,6839	0,134	0,108 (0,134)

Fonte: O próprio autor.

No modelo final para o grupo de obesos não-dinapênicos (ND-O), houve a retenção de apenas uma citocina: IL-1 β . A correlação foi negativa, com um valor de beta de -56,6839, indicando uma correlação moderada e estatisticamente sem significância ($p = 0,134$). O coeficiente de determinação (R^2) do modelo final foi de 0,108, o que sugere que apenas 10,8% da variação no comprimento telomérico pode ser explicada por essa citocina. Este modelo final reflete uma baixa força explicativa, sugerindo que outros fatores não capturados por este modelo podem ter um papel mais relevante no comprimento telomérico para este grupo.

4.6.4 Grupo D-O (obesos dinapênicos)

Tabela 15. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao comprimento telomeral.

Citocina	β	p	R ²
IL-6	-353,043	0.349	0,996
IL-8	-56,240	0.219	
IL-12p70	26,287	0.453	
IFN γ	-183,392	0.181	
IL-10	110,534	0.066	
GM-CSF	-524,568	0.228	
TNF α	-363,522	0.145	
IP-10	-0,2694	0.334	

IL-10 = Interleucina-10; IL-1 β = Interleucina-1 β ; IL-6 = Interleucina-6; IL-8 = Interleucina-8; IL-12p70 = Forma ativa da Interleucina-12; TNF α = Fator Necrose Tumoral- α ; IFN γ = Interferon- γ ; R² = Coeficiente de regressão linear múltipla.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 16. Passo-a-passo da execução do método *backward* de seleção de variáveis.

Citocina removida	β	p	R ²
IL-12p70	26.287	0.453	0,996
IP-10	-0,1483	0.357	0,992
IL-6	-115.253	0.187	0,986

As citocinas foram removidas na ordem de cima para baixo. Os valores de R² informados, são os valores gerados em cada etapa, após a remoção citada na linha.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 17: Modelo final. Resultados obtidos após o método backward de seleção de variáveis, mantendo apenas as citocinas com valor de $p < 0,15$.

Citocina	β	p	R ² (F)
IL-8	-26.471	0.093	0,972 (**)
IFN γ	-127.924	0.110	
IL-10	925.288	***	
GM-CSF	-289.550	0.100	
TNF α	-427.739	*	

Fonte: O próprio autor.

O modelo final para o grupo de obesos dinapênicos (D-O) resultou na retenção de cinco citocinas: IL-8, IFN γ , IL-10, GM-CSF e TNF α . A correlação para IL-8 foi negativa, com um valor de beta de -26,471, mas não apresentou significância estatística ($p = 0,093$). IFN γ também teve uma correlação negativa (-127,924), sem significância estatística ($p = 0,110$). Por outro lado, IL-10 apresentou uma correlação positiva forte, com beta de 925,288 e significância estatística robusta ($p = 0,001$). As citocinas GM-CSF (-289,550) e TNF α (-427,739) mostraram correlações negativas, mas apenas TNF α teve significância estatística ($p = 0,010$). O coeficiente de determinação (R^2) foi de 0,972, indicando que 97,2% da variação no comprimento telomérico pode ser explicada por essas citocinas no grupo D-O.

4.7 Relação inflamação x Índice cardiometabólico

Para explorar a associação das citocinas com o Índice Cardiometabólico (ICM) nos diferentes grupos, utilizamos novamente a análise de regressão linear múltipla. Essa abordagem permitiu avaliar o impacto individual de cada citocina sobre o ICM, considerando possíveis interações. Conforme feito anteriormente, focamos inicialmente nos modelos com coeficiente de determinação (R^2) global acima de 0,5, indicando um bom ajuste do modelo. Aplicamos o mesmo método de seleção de variáveis Backward, que eliminou progressivamente as citocinas com menor significância estatística, restando apenas aquelas com relevância significativa. Os resultados detalhados encontram-se nas tabelas 18 a 29.

4.7.1 Grupo ND-E (eutróficos não-dinapênicos)

Tabela 18. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao ICM.

Citocina	β	p	R ²
IL-6	-0,11544	0,492	0,473
IL-1 β	0,10473	0,383	
IL-8	0,026239	0,773	
IP-10	-0,00465	0,796	
TNF α	-0,06666	0,283	
IL-12p70	-0,09564	0,445	
IFN γ	0,050282	0,457	
IL-10	0,040483	0,712	
GM-CSF	-0,0521	0,527	

IL-10 = Interleucina-10; IL-1 β = Interleucina-1 β ; IL-6 = Interleucina-6; IL-8 = Interleucina-8; IL-12p70 = Forma ativa da Interleucina-12; TNF α = Fator Necrose Tumoral- α ; IFN γ = Interferon- γ ; R² = Coeficiente de regressão linear múltipla.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 19. Passo-a-passo da execução do método *backward* de seleção de variáveis.

Citocina removida	β	p	R ²
IP-10	-0,00465	0,796	0,473
IL-8	0,00511	0,893	0,47
TNF α	-1,2622	0,850	0,645
IFN γ	-0,00139	0,975	0,399
IL-10	0,06898	0,451	0,399
IL-12p70	-0,06236	0,533	0,374
GM-CSF	-0,07883	0,157	0,359

As citocinas foram removidas na ordem de cima para baixo. Os valores de R² informados, são os valores gerados em cada etapa, após a remoção citada na linha.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 20: Modelo final. Resultados obtidos após o método *backward* de seleção de variáveis, mantendo apenas as citocinas com valor de p < 0,15.

Citocina	β	p	R ² (F)
IL-6	-0,14049	*	0,276
IL-1 β	0,052865	0,076	(0,054)

Fonte: O próprio autor.

No modelo final da regressão linear múltipla ajustada para o ICM no grupo de eutróficos não-dinapênicos (ND-E), duas citocinas foram retidas: IL-6 e IL-1 β . A IL-6 demonstrou uma correlação negativa com o ICM (β = -0,14049), que foi estatisticamente significativa (p < 0,05). Isso indica que, no grupo ND-E, a IL-6 está associada a uma redução no ICM. Já a IL-1 β apresentou uma correlação positiva (β = 0,052865), mas sem significância estatística (p = 0,076). O modelo final teve um coeficiente de determinação (R²)

de 0,276, indicando que essas duas citocinas explicam 27,6% da variação no ICM nesse grupo.

4.7.2 Grupo D-E (eutróficos dinapênicos)

Tabela 21. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao ICM.

Citocina	β	p	R ²
IL-6	0,429887	0,489	0,787
IL-1 β	0,10163	0,776	
IL-8	0,037562	0,098	
IP-10	-0,06432	0,203	
TNF α	0,05313	0,827	
IL-12p70	-0,15191	0,630	
IFN γ	-0,11103	0,261	
IL-10	0,44542	0,229	
GM-CSF	-0,29863	0,283	

IL-10 = Interleucina-10; IL-1 β = Interleucina-1 β ; IL-6 = Interleucina-6; IL-8 = Interleucina-8; IL-12p70 = Forma ativa da Interleucina-12; TNF α = Fator Necrose Tumoral- α ; IFN γ = Interferon- γ ; R² = Coeficiente de regressão linear múltipla.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 22. Passo-a-passo da execução do método *backward* de seleção de variáveis.

Citocina removida	β	p	R ²
TNF α	0,05313	0,827	0,787
IL-12p70	-0,18135	0,463	0,782
IL-6	0,102895	0,714	0,747
IL-1 β	0,174529	0,344	0,739
IFN γ	-0,04807	0,158	0,694
GM-CSF	-0,11215	0,245	0,585
IL-10	0,003499	0,909	0,503

As citocinas foram removidas na ordem de cima para baixo. Os valores de R² informados, são os valores gerados em cada etapa, após a remoção citada na linha.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 23: Modelo final. Resultados obtidos após o método *backward* de seleção de variáveis, mantendo apenas as citocinas com valor de p < 0,15.

Citocina	β	p	R ² (F)
IL-6	0,014915	0,0830	0,502
IP-10	-0,02732	*	(*)

Fonte: O próprio autor.

No modelo final de regressão linear múltipla ajustado para o ICM no grupo de eutróficos dinapênicos (D-E), as citocinas IL-6 e IP-10 permaneceram no modelo. A IL-6 apresentou uma correlação positiva ($\beta = 0,014915$), sem

significância estatística ($p = 0,083$), enquanto o IP-10 exibiu uma correlação negativa ($\beta = -0,02732$) com significância estatística ($p < 0,05$). O coeficiente de determinação (R^2) foi de 0,502, indicando que 50,2% da variação no ICM pode ser explicada por essas duas citocinas neste grupo.

4.7.3 Grupo ND-O (obesos não-dinapênicos)

Tabela 24. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao ICM.

Citocina	β	p	R^2
IL-6	0,49168	0,034	0,790
IL-1 β	-0,49456	0,023	
IL-8	0,042444	0,218	
IP-10	2,28E-05	0,978	
TNF α	0,181781	0,002	
IL-12p70	-0,00806	0,656	
IFN γ	0,400204	0,005	
IL-10	0,07239	0,173	
GM-CSF	-0,04397	0,704	

IL-10 = Interleucina-10; IL-1 β = Interleucina-1 β ; IL-6 = Interleucina-6; IL-8 = Interleucina-8; IL-12p70 = Forma ativa da Interleucina-12; TNF α = Fator Necrose Tumoral- α ; IFN γ = Interferon- γ ; R^2 = Coeficiente de regressão linear múltipla.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 25. Passo-a-passo da execução do método *backward* de seleção de variáveis.

Citocina removida	β	p	R^2
IP-10	0,000023	0,978	0,790
GM-CSF	-0,04446	0,685	0,790
IL-12p70	-0,01114	0,464	0,787
IL-8	0,038128	0,195	0,778

As citocinas foram removidas na ordem de cima para baixo. Os valores de R^2 informados, são os valores gerados em cada etapa, após a remoção citada na linha.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 26: Modelo final. Resultados obtidos após o método *backward* de seleção de variáveis, mantendo apenas as citocinas com valor de $p < 0,15$.

Citocina	β	p	R^2 (F)
IL-6	0,502572	*	0,751 (***)
IL-1 β	-0,45252	*	
TNF α	0,175281	***	
IFN γ	0,364379	**	
IL-10	0,076228	0,120	

Fonte: O próprio autor.

No modelo final de regressão linear múltipla ajustado para o ICM no grupo de obesos não-dinapênicos (ND-O), as citocinas IL-6, IL-1 β , TNF α , IFN γ

e IL-10 permaneceram no modelo. A IL-6 apresentou uma correlação positiva ($\beta = 0,502572$) com significância estatística ($p < 0,05$), enquanto a IL-1 β exibiu uma correlação negativa ($\beta = -0,45252$) também significativa ($p < 0,05$). O TNF α demonstrou uma correlação positiva ($\beta = 0,175281$, $p < 0,001$), e o IFN γ apresentou correlação positiva ($\beta = 0,364379$, $p < 0,01$). A IL-10, embora presente, não apresentou significância estatística ($p = 0,120$). O coeficiente de determinação (R^2) foi de 0,751, indicando que 75,1% da variação no ICM pode ser explicada por essas citocinas nesse grupo.

4.7.4 Grupo D-O (obesos dinapênicos)

Tabela 27. Resultados globais obtidos para todas as citocinas em relação ao ICM.

Citocina	β	p	R^2
IL-6	0.4801	0.847	0,767
IL-8	0.0718	0.763	
IL-12p70	-0,0691	0.795	
IFN γ	0.4290	0.542	
IL-10	0.0141	0.991	
GM-CSF	0.2804	0.901	
TNF α	-0.9261	0.440	
IP-10	0.0065	0.728	

IL-10 = Interleucina-10; IL-1 β = Interleucina-1 β ; IL-6 = Interleucina-6; IL-8 = Interleucina-8; IL-12p70 = Forma ativa da Interleucina-12; TNF α = Fator Necrose Tumoral- α ; IFN γ = Interferon- γ ; R^2 = Coeficiente de regressão linear múltipla.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 28. Passo-a-passo da execução do método *backward* de seleção de variáveis.

Citocina removida	β	p	R^2
IL-10	0.0141	0.991	0,767
GM-CSF	0.2804	0.901	0,767
IL-6	0.1936	0.765	0,75
IL-12p70	-0,0362	0.606	0,75
IP-10	0.0036	0.440	0,713

As citocinas foram removidas na ordem de cima para baixo. Os valores de R^2 informados, são os valores gerados em cada etapa, após a remoção citada na linha.

Fonte: O próprio autor.

Tabela 29: Modelo final. Resultados obtidos após o método *backward* de seleção de variáveis, mantendo apenas as citocinas com valor de $p < 0,15$.

Citocina	β	p	R^2 (F)
IL-8	0.0372	0.134	0,673 (0,066)
IFN γ	0.3302	0.142	
TNF α	-0,6714	*	

Fonte: O próprio autor.

No modelo final de regressão linear múltipla ajustado para o ICM no grupo de obesos dinapênicos (D-O), as citocinas IL-8, IFN γ e TNF α permaneceram no modelo. A IL-8 apresentou uma correlação positiva ($\beta = 0,0372$) sem significância estatística ($p = 0,134$). O IFN γ também teve uma correlação positiva ($\beta = 0,3302$) sem significância estatística ($p = 0,142$). Por outro lado, o TNF α apresentou uma correlação negativa ($\beta = -0,6714$) com significância estatística ($p < 0,05$). O coeficiente de determinação (R^2) foi de 0,673, indicando que 67,3% da variação no ICM pode ser explicada por essas citocinas nesse grupo.

4.8 Confrontando prováveis fatores de confusão

Foram realizados dois modelos de análise de regressão multivariada, um ajustado para o comprimento telomérico, outro ajustado para CMI. Em ambos foram utilizadas como variáveis independentes as comorbidades investigadas na amostra: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico e câncer. O objetivo dessa análise foi investigar se essas comorbidades teriam influência significativa tanto no comprimento telomérico, quanto na variação do ICM dos diferentes grupos avaliados.

Apesar das expectativas de que essas condições crônicas poderiam impactar o comprimento dos telômeros, os modelos de regressão gerados não demonstraram força estatística suficiente para apontar quaisquer influências dessas comorbidades sobre nenhuma das variáveis centrais desse estudo. Em todos os grupos estudados, os resultados sugerem que, embora essas comorbidades estejam frequentemente associadas a processos inflamatórios e ao envelhecimento celular, não houve evidências claras de que elas exerçam um efeito direto e significativo no comprimento telomérico ou no ICM dentro da amostra analisada.

Esses achados indicam que, na população estudada, tanto o comprimento dos telômeros, quanto o CMI, podem ser mais influenciado por outros fatores não contemplados por estes modelos, ou que a influência dessas comorbidades seja modulada por uma interação mais complexa com outras variáveis não incluídas na análise.

5 Discussão

A análise da concentração individual de citocinas e da razão pró-inflamatória/anti-inflamatória em indivíduos obesos e dinapênicos revela uma complexa rede inflamatória que reflete a interação intrincada entre estados nutricionais e a presença de dinapenia. Estes achados estão em convergência com estudos recentes, que também identificaram padrões semelhantes na resposta inflamatória em populações com obesidade e condições relacionadas.

Dentre os achados mais notáveis, observou-se um aumento expressivo nos níveis de IL-1 β nos grupos obesos, tanto dinapênicos (D-O) quanto não-dinapênicos (ND-O), o que reforça a compreensão de que a obesidade exacerba o estado inflamatório crônico. Este padrão observado está em conformidade com estudos recentes que também identificaram a IL-1 β como uma citocina central na promoção da inflamação crônica em contextos de obesidade. Por exemplo, um estudo publicado por Popko et al (2010) observou que a IL-1 β , juntamente com outras citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α , está consistentemente elevada em indivíduos obesos, indicando sua contribuição significativa para a manutenção de um estado inflamatório crônico. Esse estudo demonstrou que as concentrações dessas citocinas estavam positivamente correlacionadas com o IMC e a quantidade de tecido adiposo proporcionalmente, o que sugere que a IL-1 β desempenha um papel crucial na amplificação da resposta inflamatória na obesidade. Outro estudo publicado por Hocaoglu et al. (2012) analisou as relações entre IL-1 β e outros marcadores inflamatórios em diferentes estados metabólicos, reforçando a ideia de que a IL-1 β não só está elevada em indivíduos obesos, mas também contribui para o ambiente inflamatório que é característico da obesidade.

Em relação às citocinas IFN γ e TNF α , ambas mostraram elevações notáveis nos grupos obesos, com os eutróficos também evidenciando um acréscimo. É importante ressaltar, que esse era o comportamento esperado, uma vez que o já mencionado efeito *inflammaging* cursa com aumento basal global nos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias. Sendo assim, esses achados são consistentes com a literatura atual, que sugere que essas citocinas desempenham papéis cruciais na mediação da inflamação crônica,

especialmente em indivíduos obesos. Popko et al. (2010) destaca que o TNF α , em particular, é frequentemente elevado em contextos de obesidade e está diretamente associado à inflamação sistêmica. Esse estudo revelou que a elevação de TNF α em obesos é uma resposta ao aumento do tecido adiposo, o que contribui para a amplificação do estado inflamatório crônico. Por sua vez, o IFN γ , também foi identificado como um mediador importante na resposta inflamatória exacerbada observada em obesidade.

Por outro lado, a IL-10, uma citocina anti-inflamatória, variou sutilmente entre os grupos, sugerindo que a capacidade do corpo de contrapor as respostas inflamatórias pode não ser proporcional ao aumento das citocinas pró-inflamatórias. Pesquisas recentes corroboram essa observação, indicando que, embora a IL-10 desempenhe um papel regulador crucial na modulação da resposta inflamatória, sua eficácia pode ser limitada em condições de inflamação crônica, como as observadas em indivíduos obesos. Em estudo publicado por Charles et al. (2011) observou-se que, apesar da presença de IL-10, a resposta inflamatória exacerbada em obesidade muitas vezes supera a capacidade de regulação proporcionada por essa citocina. Isso pode em partes, explicar por que, em nossos resultados observados, a IL-10 não foi capaz de neutralizar completamente a inflamação exacerbada em estados crônicos associados à obesidade e dislipidemia.

Além de observarmos os valores das concentrações das citocinas circulantes individualmente, buscamos uma forma de ilustrar a ocorrência de um desequilíbrio na regulação do estado inflamatório global. Optamos por utilizar uma técnica simples, porém, usualmente aplicada para esse objetivo. Ao calcularmos a razão entre as concentrações das citocinas pró-inflamatórias e a anti-inflamatória IL-10, conseguiremos identificar uma tendência de polarização para a via pró ou anti-inflamatória. Valores inferiores a 1, apontam para um ambiente onde a IL-10 está exercendo o seu papel de agente regulador da inflamação satisfatoriamente. Por sua vez, valores superiores a 1 apontam para um estado em que a inflamação em curso não responde tão bem à ação inibitória da IL-10, demonstrando, portanto, um estado de predominância pró-inflamatória. Nessa mesma direção, quanto mais distante de 1 for o valor da razão, maior o grau de desequilíbrio entre as vias e mais

intensa a resposta inflamatória (SAXENA; SRIVASTAVA; BANERJEE, 2013; JOSHI et al., 2015; DE BRITO et al., 2016; M'BONDOUKWÉ et al., 2022).

O presente estudo contribui para a literatura ao evidenciar os efeitos da sobreposição dos estados inflamatórios crônicos decorrentes do envelhecimento e da obesidade. A análise das razões entre as citocinas IL-1 β , IL-12p70, TNF α , IFN γ e IL-10 revelou que nos grupos obesos essa sobreposição intensifica o desequilíbrio entre as vias inflamatórias, resultando em uma polarização marcadamente pró-inflamatória quando comparada aos grupos eutróficos. Tal desequilíbrio é evidenciado pelos valores das razões calculadas, que se aproximaram de 1 nos grupos eutróficos, enquanto nos grupos obesos variaram entre 2 e 3. Esses achados reforçam a hipótese de que a combinação entre envelhecimento e obesidade exacerba o estado inflamatório, contribuindo para um perfil inflamatório mais pronunciado e potencialmente mais prejudicial.

Para permitir uma visualização mais abrangente dessa tendência pró-inflamatória, optamos por avaliar a interação entre todas as citocinas dosadas, e a técnica escolhida para tal, foi a análise de rede de correlações entre citocinas. Uma técnica consolidada, comumente encontrada na literatura, que permite mapear interações complexas entre mediadores inflamatórios, oferecendo uma visão detalhada das dinâmicas do perfil inflamatório. Essa abordagem utiliza matrizes de correlação, geradas por testes de *Pearson* ou *Spearman*, para identificar padrões de conectividade e influências mútuas entre citocinas pró- e anti-inflamatórias. Esse método é particularmente útil para compreender como diferentes citocinas interagem para manter ou desestabilizar o equilíbrio inflamatório em condições multifatoriais, como aquelas investigadas nesse estudo (CHEN et al., 2019; LIU et al., 2020; JANSEN et al., 2022).

A análise das redes de correlações entre as citocinas nos diferentes grupos estudados revela um gradiente claro de desequilíbrio inflamatório que se intensifica com o aumento do IMC e a presença de dinapenia. Nos eutróficos não-dinapênicos, observa-se um estado de equilíbrio homeostático, com interações citocínicas positivas e bem reguladas. À medida que o IMC aumenta, nota-se um comprometimento da IL-10, embora o organismo ainda tente manter o equilíbrio inflamatório.

Nos obesos não-dinapênicos, o aumento contínuo do IMC resulta em uma desregulação progressiva da rede de citocinas, com uma redução das correlações positivas fortes e uma organização menos coerente das interações. Entre os eutróficos dinapênicos, a presença da dinapenia provoca um desequilíbrio inflamatório significativo, mesmo em IMCs saudáveis, destacando o impacto desse fator na regulação inflamatória. A combinação de dinapenia com obesidade é o cenário que demonstra a situação a mais crítica, com uma quase completa ruptura do equilíbrio inflamatório e das interações citocínicas.

Esses resultados evidenciam que o IMC atua como um modificador, enquanto a dinapenia amplifica a disfunção inflamatória. Especificamente, a IL-10, vê sua eficácia e suas interações progressivamente comprometidas à medida que o sobrepeso/obesidade e a dinapenia se sobrepõem. Em contraste, citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , TNF α e IFN γ tornam-se progressivamente mais prevalentes, com correlações positivas mais fortes à medida que a condição se agrava. Parte da originalidade deste estudo reside na aplicação inovadora dessa metodologia para investigar a interação entre citocinas em um contexto específico de sobreposição entre obesidade e dinapenia em idosos, fornecendo novos insights sobre como esses fatores contribuem para o desequilíbrio inflamatório nos diferentes perfis de composição corporal e suas respectivas complicações associadas ao envelhecimento.

A análise do comprimento telomeral entre os grupos, apesar da não significância estatística, revelou variações interessantes e inesperadas. Nos grupos não-dinapênicos, a variação telomérica foi notável entre os eutróficos (ND-E) e o grupo obeso (ND-O). Os obesos não-dinapênicos apresentaram uma redução notável no comprimento dos telômeros, corroborando estudos anteriores que associam obesidade ao encurtamento telomérico (GARCÍA-CALZÓN et al., 2014; LI et al., 2024). Por sua vez, dentre os dinapênicos, o grupo dos eutróficos (D-E) exibiu os telômeros mais curtos dentre todos os grupos, sugerindo que a dinapenia exerce uma influência significativa sobre o encurtamento telomérico. Curiosamente, o grupo obeso com dinapenia (D-O) contrariou essa tendência, apresentando telômeros mais longos que os demais grupos dinapênicos e até mesmo em comparação com os obesos não-

dinapênicos (ND-O). É importante destacar que esse achado está alinhado com uma das limitações deste estudo: o viés de sobrevivência. Há dois pontos críticos a serem considerados. Primeiro, os idosos que sobrevivem até idades mais avançadas tendem a apresentar um comprimento telomérico maior em comparação àqueles que falecem precocemente; caso contrário, não teriam sobrevivido por tanto tempo (NJAJOU et al., 2009; MATHER et al., 2011). Em segundo lugar, os indivíduos do grupo D-O, que apresentaram o maior comprimento telomérico, também eram os mais velhos entre os grupos avaliados, com uma média de idade de $78,09 \pm 8,54$ anos. Diante disso, é prudente afirmar que não encontramos evidências estatisticamente robustas para rejeitar a hipótese de que essa variação no comprimento dos telômeros ocorreu ao acaso. Mesmo que tivéssemos encontrado significância estatística, o viés de sobrevivência provavelmente teria uma forte influência nos resultados observados, complicando a interpretação dos dados.

A análise da influência do perfil inflamatório e da ação individual das citocinas no comprimento telomérico revelou achados estatisticamente significativos em dois dos grupos avaliados: os eutróficos não-dinapênicos (ND-E) e os obesos dinapênicos (D-O). No grupo ND-E, as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IFN γ mostraram uma correlação significativa com o comprimento dos telômeros, indicando uma interação substancial entre a inflamação e a integridade telomérica. Esses resultados sugerem que, mesmo em indivíduos com peso adequado e sem dinapenia, a inflamação crônica associada ao envelhecimento, mediada por essas citocinas pode impactar negativamente a manutenção dos telômeros. Estudos que se propuseram a investigar a associação entre inflamação e comprimento telomérico, encontraram resultados que apontam para uma direção similar (LUSTIG et al., 2017; PAN et al., 2023).

Em contrapartida, no grupo D-O, o modelo de regressão linear multivariada empregado, apontou para uma forte correlação positiva entre IL-10 e o comprimento telomérico observado no grupo. Existem evidências robustas o suficiente apontando para um provável efeito protetor da IL-10 na manutenção do comprimento telomérico em idosos longevos (O'DONOVAN et al., 2011), e particularmente naqueles considerados ativos fisicamente (SELLAMI et al., 2021). A relevância da IL-10 em mecanismos reparadores e

reconstrutores é bem documentada, e os achados deste estudo contribuem para essa compreensão ao identificar um possível mecanismo associado ao viés de sobrevivência observado no grupo obeso dinapênico (D-O). Esse comportamento inesperado dos telômeros neste grupo pode estar ligado à ação protetora da IL-10, sugerindo que os indivíduos com maior resistência biológica e telômeros mais longos sobrevivem por mais tempo. No entanto, para confirmar se esse padrão reflete uma tendência real, é essencial replicar a metodologia empregada em uma amostragem maior, o que aumentaria a robustez estatística e permitiria uma avaliação mais precisa dos resultados.

Por fim, em nossa última análise, investigamos a possível influência direta do perfil inflamatório sobre o risco cardiometabólico nos grupos estudados. Caso evidenciado, buscamos identificar quais citocinas poderiam ser responsáveis por esse efeito. Em estudo anterior realizado por nosso grupo, observamos uma tendência relevante ao analisar dois grupos de idosos: um composto por idosos eutróficos e outro por idosos obesos. Nos eutróficos, que apresentaram um perfil inflamatório mais equilibrado, as citocinas IL-6 e IL-10 mostraram influência direta no índice cardiometabólico (ICM), aproximando-o da nota de corte associada a menor risco cardiovascular característico do grupo. Especificamente, a IL-6 apresentou uma correlação moderada e negativa ($\beta = -0,227$, $p < 0,001$), enquanto a IL-10 teve uma correlação moderada e positiva ($\beta = 0,202$, $p < 0,01$).

Esses achados apontam para dois aspectos importantes: primeiro, a relação inversa estabelecida entre a IL-6 e um prognóstico cardiovascular mais favorável, dado que menores níveis circulantes dessa citocina estão associados a um menor risco cardiovascular. Em segundo lugar, a possível ação protetora da IL-10 sobre os parâmetros associados ao ICM, semelhante ao que observamos anteriormente em relação ao comprimento telomérico nos obesos dinapênicos.

Por outro lado, no grupo de obesos, não foi encontrada nenhuma correlação significativa entre o perfil inflamatório e o ICM. Embora esse achado seja negativo, ele reforça uma das observações mais importantes do presente estudo: a perda da regulação harmônica no perfil inflamatório, evidenciada pela ausência de correlações na rede de citocinas nos obesos. A falta desse mecanismo regulador, que mantinha o processo inflamatório coeso mesmo em

níveis elevados, parece ser um fator determinante para o aumento expressivo no ICM observado nesse grupo (CARVALHO et al., 2024).

Em busca de um entendimento mais profundo, realizamos a mesma análise nos grupos dinapênicos e não-dinapênicos, revelando novos e intrigantes insights. Ao dividir os eutróficos entre dinapênicos e não-dinapênicos, observamos que a IL-6 manteve um comportamento semelhante no grupo com perfil inflamatório mais harmônico (ND-E). No entanto, no grupo dinapênico (D-E), a IP-10, conhecida por sua capacidade quimiotática no recrutamento de linfócitos envolvidos na inflamação crônica, emergiu como um agente discreto, influenciando negativamente o ICM ($\beta = -0,027$, $p < 0,05$).

Entre os grupos de obesos, os achados mais intrigantes surgiram no grupo não-dinapênico (ND-O), onde quatro citocinas demonstraram influência sobre o ICM. Enquanto a IL-6 ($\beta = 0,502$, $p < 0,05$), o $\text{TNF}\alpha$ ($\beta = 0,17$, $p < 0,001$) e o $\text{IFN}\gamma$ ($\beta = 0,364$, $p < 0,01$) apresentaram as esperadas correlações positivas com o ICM elevado, a IL-1 β surpreendeu ao mostrar uma correlação negativa significativa ($\beta = -0,452$, $p < 0,05$). Embora esse resultado possa parecer contraintuitivo, ele encontra suporte na literatura, onde a IL-1 β tem sido observada exibindo um comportamento semelhante ao de uma citocina anti-inflamatória em contextos de inflamação crônica. O provável mecanismo envolve sua capacidade de regular a ativação e recrutamento de macrófagos em fases avançadas de uma inflamação estéril prolongada, ajudando a reduzir danos teciduais potencialmente causados pela persistência do estado inflamatório local (RIDER et al., 2011; O'CARROLL et al., 2015).

Esses achados sugerem que a inflamação crônica e estéril característica da obesidade pode ativar mecanismos compensatórios protetores, visando mitigar os danos em curso. Corroborando essa ideia, a ausência de uma relação estatisticamente significativa entre o perfil inflamatório e o ICM no grupo dinapênico obeso (D-O) reflete como o completo desequilíbrio nas conexões entre as citocinas nesse grupo pode ter contribuído para o fato de apresentarem o pior perfil de risco cardiometabólico, evidenciado pelo maior valor de ICM entre todos os grupos analisados.

Por fim, as fragilidades do estudo que devem ser abordadas e que justificam a continuidade da pesquisa nesse campo, incluem: o tamanho reduzido da amostra entre os grupos estudados, que limita a generalização dos

achados; a homogeneidade da população, que pode não refletir variações importantes em diferentes subgrupos; a falta de informações sobre o uso de medicamentos que podem influenciar o estado inflamatório, o que pode introduzir vieses não controlados; e a ausência de uma comparação entre grupos sedentários e fisicamente ativos, dado que a atividade física é um fator conhecido por impactar desde a inflamação, o comprimento telomérico até o perfil de risco cardiovascular. Abordar essas limitações em estudos futuros permitirá uma compreensão mais completa dos mecanismos subjacentes ao comportamento telomérico em diferentes condições de saúde e estilos de vida.

6 Conclusão

O presente estudo investigou a complexa relação entre citocinas inflamatórias, dinapenia, obesidade, comprimento telomérico e risco cardiovascular em idosos. Nossos objetivos incluíam avaliar como diferentes perfis inflamatórios e estados de constituição corporal influenciam o equilíbrio inflamatório, a integridade genômica e o prognóstico cardiovascular no longo prazo, particularmente no contexto do envelhecimento. As análises realizadas permitiram identificar padrões importantes, como o aumento significativo de IL-1 β e outras citocinas nos grupos obesos, além de níveis globais elevados de citocinas em todos os grupos, destacando-se principalmente nos grupos obesos, sem grandes diferenças entre os dinapênicos e não-dinapênicos. A polarização pró-inflamatória observada nos grupos obesos indica uma regulação deficitária promovida pela IL-10, exacerbando o estado inflamatório nesses indivíduos. Esses achados reforçam a hipótese de que a sobreposição do fenômeno *inflammaging*, obesidade e dinapenia exacerba o estado inflamatório, contribuindo para um perfil inflamatório mais pronunciado e potencialmente prejudicial.

Além disso, a rede de correlações entre as citocinas apontou para um desequilíbrio acentuado na interação entre as citocinas com o aumento do IMC e a presença de dinapenia, sugerindo que, além do estado inflamatório elevado, esse ocorre sem a devida regulação, tornando-o potencialmente mais perigoso. O Índice Cardiometabólico (ICM) observado entre os grupos confirma o esperado, indicando que idosos obesos apresentam um risco cardiovascular três vezes mais elevado que idosos de peso normal, e que a presença da dinapenia exacerba ainda mais esse risco.

Entre os achados mais intrigantes, destacam-se dois pontos principais: 1) A não-linearidade no encurtamento telomérico, especialmente observada no grupo obeso dinapênico (D-O), onde o comprimento dos telômeros foi surpreendentemente maior. Esse resultado, aliado ao viés de sobrevivência e à influência de múltiplas variáveis que afetam a inflamação e a integridade telomérica, sugere que o uso do comprimento telomérico como biomarcador de envelhecimento celular e saúde pode ter limitações. A complexa interação entre fatores inflamatórios e genômicos observada neste estudo reforça a

necessidade de cautela ao interpretar o comprimento telomérico como um indicador simples de senescência ou risco de mortalidade. 2) O comportamento inesperado da IL-1 β em um contexto de inflamação estéril prolongada no grupo obeso não-dinapênico (ND-O). Ao invés de intensificar a inflamação, como seria esperado, a IL-1 β parece atuar de forma semelhante a uma citocina anti-inflamatória, regulando para baixo a inflamação local com o objetivo de mitigar os danos em curso.

Diante dessas observações, recomendamos que futuras pesquisas se concentrem em amostras maiores e mais heterogêneas, além de incluir variáveis como o uso de medicamentos e o nível de atividade física, para melhor entender as interações entre esses fatores. A identificação de outros biomarcadores complementares pode fornecer uma visão mais abrangente e precisa do envelhecimento celular em diferentes contextos de saúde. Assim, enquanto analisar o comprimento telomérico oferece insights valiosos, seu uso como biomarcador exclusivo deve ser reavaliado, especialmente em populações complexas como a de idosos obesos e dinapênicos, onde múltiplos fatores biológicos estão em jogo.

7 Referências Bibliográficas

ABBAS, A.; LICHTMAN, A.; PILLAI, S. **Cellular and Molecular Immunology**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2017.

ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. [s.l.] Artmed Editora, 2017.

ALEXANDRE, T. DA S. et al. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 37, n. 6 Pt A, p. 2045–2053, dez. 2018.

AYERS, E. et al. Association of Family History of Exceptional Longevity With Decline in Physical Function in Aging. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 72, n. 12, p. 1649–1655, 9 nov. 2017.

BALLAK, D. B. et al. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. **Cytokine**, Cytokines in immune pathogenesis and therapy. v. 75, n. 2, p. 280–290, 1 out. 2015.

BATSIS, J. A.; VILLAREAL, D. T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 9, p. 513–537, set. 2018.

BERNABEU-WITTEL, M. et al. Oxidative Stress, Telomere Shortening, and Apoptosis Associated to Sarcopenia and Frailty in Patients with Multimorbidity. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 8, p. 2669, 18 ago. 2020.

BUTLER, R. N. et al. Aging: The Reality: Biomarkers of Aging: From Primitive Organisms to Humans. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 59, n. 6, p. B560–B567, 1 jun. 2004.

CARVALHO, R. L. et al. Unraveling the Interaction between Inflammation and the Cardiometabolic Index in Older Men: A Pilot Study. **Nutrients**, v. 16, n. 15, p. 2529, jan. 2024.

CAWTHON, R. M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. **Nucleic Acids Research**, v. 37, n. 3, p. e21, fev. 2009.

CHARLES, B. A. et al. The Roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in Obesity and Insulin Resistance in African-Americans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 12, p. E2018–E2022, 1 dez. 2011.

CHEN, P.-Y. et al. A correlation-based network for biomarker discovery in obesity with metabolic syndrome. **BMC Bioinformatics**, v. 20, n. 6, p. 477, 10 dez. 2019.

CLARK, B. C.; MANINI, T. M. Sarcopenia ≠ Dynapenia. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 63, n. 8, p. 829–834, 1 ago. 2008.

DE BRITO, R. DE C. C. M. et al. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 16, n. 1, p. 170, 1 dez. 2016.

DOKSANI, Y. The Response to DNA Damage at Telomeric Repeats and Its Consequences for Telomere Function. **Genes**, v. 10, n. 4, p. 318, abr. 2019.

DUAN, S. et al. Cardiometabolic index: A new predictor for metabolic associated fatty liver disease in Chinese adults. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 16 set. 2022.

ELM, E. VON et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **The Lancet**, v. 370, n. 9596, p. 1453–1457, 20 out. 2007.

ESPOSITO, K. et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 3, p. 1055–1058, mar. 2003.

FOUSEK, K.; HORN, L. A.; PALENA, C. Interleukin-8: a Chemokine at the Intersection of Cancer Plasticity, Angiogenesis, and Immune Suppression. **Pharmacology & therapeutics**, v. 219, p. 107692, mar. 2021.

FRANCESCHI, C. et al. Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 908, n. 1, p. 244–254, 2000.

FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 128, n. 1, p. 92–105, jan. 2007.

FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 10, p. 576–590, out. 2018.

FRIED, L. P. et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 56, n. 3, p. M146–M157, 1 mar. 2001.

GARCÍA-CALZÓN, S. et al. Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: the PREDIMED-NAVARRA trial. **International Journal of Obesity**, v. 38, n. 2, p. 177–182, fev. 2014.

GIUNTA, B. et al. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer’s disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 5, n. 1, p. 51, 11 nov. 2008.

HAGHSHOMAR, M. et al. White Matter Changes Correlates of Peripheral Neuroinflammation in Patients with Parkinson’s Disease. **Neuroscience**, Non-invasive MRI windows on brain inflammation. v. 403, p. 70–78, 1 abr. 2019.

HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ, D. et al. Aging, Physical Exercise, Telomeres, and Sarcopenia: A Narrative Review. **Biomedicines**, v. 11, n. 2, p. 598, 17 fev. 2023.

HOCAGLU, C. et al. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α and its relationship with lipid parameters in patients with major depression. **Metabolic Brain Disease**, v. 27, n. 4, p. 425–430, 1 dez. 2012.

HOLMES, C. et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. **Neurology**, v. 73, n. 10, p. 768–774, 8 set. 2009.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 9 fev. 2017.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science (New York, N.Y.)**, v. 259, n. 5091, p. 87–91, 1 jan. 1993.

IORIO, G. C. et al. A bond between rheumatic diseases and cancer in the elderly: The interleukin-6 pathway. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 24, n. 10, p. 1317–1320, out. 2021.

JANEWAY, C. **Immunobiology: The Immune System in Health and Disease**. [s.l.] Current Biology Publications, 1999.

JANSEN, J. E. et al. A method for the inference of cytokine interaction networks. **PLOS Computational Biology**, v. 18, n. 6, p. e1010112, 22 jun. 2022.

JOSHI, L. et al. Evaluation of TNF- α , IL-10 and IL-6 Cytokine Production and Their Correlation with Genotype Variants amongst Tuberculosis Patients and Their Household Contacts. **PLOS ONE**, v. 10, n. 9, p. e0137727, 11 set. 2015.

KARKI, R. et al. **Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes**. bioRxiv, , 13 nov. 2020. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.361048v3>>. Acesso em: 19 jul. 2023

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. Telomere length: A marker of disease susceptibility? **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 34, p. 29–30, nov. 2013.

KIRCHGESSNER, T. G. et al. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 11, p. 2777–2782, 1 dez. 1997.

KOTAS, M. E.; MEDZHITOV, R. Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility. **Cell**, v. 160, n. 5, p. 816–827, 26 fev. 2015.

LI, J. et al. Causal association of obesity with epigenetic aging and telomere length: a bidirectional mendelian randomization study. **Lipids in Health and Disease**, v. 23, n. 1, p. 78, 12 mar. 2024.

LIU, Q. Q. et al. Cytokines and their relationship with the severity and prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study. **BMJ Open**, v. 10, n. 11, p. e041471, 1 nov. 2020.

LIVSHITS, G.; KALINKOVICH, A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. **Ageing Research Reviews**, v. 56, p. 100980, 1 dez. 2019.

LUSTIG, A. et al. Telomere Shortening, Inflammatory Cytokines, and Anti-Cytomegalovirus Antibody Follow Distinct Age-Associated Trajectories in Humans. **Frontiers in Immunology**, v. 8, 24 ago. 2017.

MALENFANT, J. H.; BATSIS, J. A. Obesity in the geriatric population – a global health perspective. **Journal of global health reports**, v. 3, p. e2019045, 2019.

MATHER, K. A. et al. Is Telomere Length a Biomarker of Aging? A Review. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 66A, n. 2, p. 202–213, 1 fev. 2011.

M'BONDOUKWÉ, N. P. et al. Circulating IL-6, IL-10, and TNF-alpha and IL-10/IL-6 and IL-10/TNF-alpha ratio profiles of polyparasitized individuals in rural and urban areas of gabon. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 4, p. e0010308, 14 abr. 2022.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428–435, jul. 2008.

MORI, H.; KURODA, A.; MATSUHISA, M. Clinical impact of sarcopenia and dynapenia on diabetes. **Diabetology International**, v. 10, n. 3, p. 183–187, 1 jul. 2019.

- NJAJOU, O. T. et al. Association Between Telomere Length, Specific Causes of Death, and Years of Healthy Life in Health, Aging, and Body Composition, a Population-Based Cohort Study. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 64A, n. 8, p. 860–864, 1 ago. 2009.
- O'CARROLL, S. J. et al. Pro-inflammatory TNF α and IL-1 β differentially regulate the inflammatory phenotype of brain microvascular endothelial cells. **Journal of Neuroinflammation**, v. 12, n. 1, p. 131, 8 jul. 2015.
- O'DONOVAN, A. et al. Cumulative inflammatory load is associated with short leukocyte telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study. **PloS One**, v. 6, n. 5, p. e19687, 2011.
- PAN, R. et al. Associations of genetically predicted circulating levels of cytokines with telomere length: a Mendelian randomization study. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 24 out. 2023.
- PICKUP, J. C.; CROOK, M. A. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? **Diabetologia**, v. 41, n. 10, p. 1241–1248, out. 1998.
- POPKO, K. et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. **European Journal of Medical Research**, v. 15, n. 2, p. 120, 4 nov. 2010.
- RIBEIRO, J. C. et al. Associations between inflammatory markers and muscle strength in older adults according to the presence or absence of obesity. **Experimental Gerontology**, v. 151, p. 111409, 1 ago. 2021.
- RIBOLDI J. **Modelos Lineares: notas de aula.** , 2005.
- RIDER, P. et al. IL-1 α and IL-1 β Recruit Different Myeloid Cells and Promote Different Stages of Sterile Inflammation. **The Journal of Immunology**, v. 187, n. 9, p. 4835–4843, 1 nov. 2011.
- RIPPBERGER, P. L. et al. The association of sarcopenia, telomere length, and mortality: data from the NHANES 1999-2002. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 2, p. 255–263, fev. 2018.
- ROSENBERG, I. H. Summary comments. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 50, n. 5, p. 1231–1233, 1 nov. 1989.
- SAMPER-TERNENT, R.; AL SNIH, S. Obesity in Older Adults: Epidemiology and Implications for Disability and Disease. **Reviews in clinical gerontology**, v. 22, n. 1, p. 10–34, 1 fev. 2012.
- SAXENA, M.; SRIVASTAVA, N.; BANERJEE, M. Association of IL-6, TNF- α and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. **Molecular Biology Reports**, v. 40, n. 11, p. 6271–6279, 1 nov. 2013.
- SELLAMI, M. et al. Age and Sport Intensity-Dependent Changes in Cytokines and Telomere Length in Elite Athletes. **Antioxidants**, v. 10, n. 7, p. 1035, jul. 2021.
- STUDENSKI, S. A. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 5, p. 547–558, maio 2014.
- TANG, C. et al. Correlation between the cardiometabolic index and arteriosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 24, n. 1, p. 186, 27 mar. 2024.
- TISONCIK, J. R. et al. Into the Eye of the Cytokine Storm. **Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR**, v. 76, n. 1, p. 16–32, mar. 2012.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. **Biochemical Society Transactions**, v. 33, n. Pt 5, p. 1078–1081, nov. 2005.

VERGHESE, J. et al. Trajectories of frailty in aging: Prospective cohort study. **PLOS ONE**, v. 16, n. 7, p. e0253976, 12 jul. 2021.

WANNAMETHEE, S. G.; ATKINS, J. L. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74, n. 4, p. 405–412, nov. 2015.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ageing and health**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>>. Acesso em: 17 jul. 2023.

ZHOU, Y.; HAMBLY, B. D.; MCLACHLAN, C. S. FTO associations with obesity and telomere length. **Journal of Biomedical Science**, v. 24, n. 1, p. 65, 1 set. 2017.

APÊNDICE I. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa – “Associação entre baixo nível de apoio social e o comprimento dos telômeros em idosos”. No caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador(a) ou com a instituição. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador(a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

TÍTULO DA PESQUISA: Associação entre baixo nível de apoio social e o comprimento dos telômeros em idosos

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Profa. Dra. Tábatta Renata Pereira de

BRITO/ENDEREÇO: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Alfenas-MG.

TELEFONE: (35)3701-9742

PESQUISADORES PARTICIPANTES: Profa. Dra. Daniela Braga Lima, Prof. Dr. Angel Mauricio Castro Gamero, Profa. Dra. Pollyanna Oliveira

OBJETIVOS: Esta pesquisa busca analisar a associação entre apoio social e o comprimento telomérico (tamanho de estruturas do DNA) entre idosos.

JUSTIFICATIVA: Os resultados poderão esclarecer a importância das redes sociais no envelhecimento e justificar a implementação de estratégias de estabelecimento e manutenção de redes de apoio onde os idosos possam trocar ajuda para enfrentar melhor as situações do dia-a-dia.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Esta pesquisa tem duas etapas. Agendaremos um dia para o senhor(a) responder um questionário e um outro dia para realizarmos uma amostra de sangue. A aplicação do questionário e a aferição das medidas corporais serão realizadas por alunos da graduação treinados pelos pesquisadores do projeto. Já a coleta de sangue será realizada por um profissional habilitado. O questionário contém perguntas sobre renda, moradia e condições de vida, saúde, exercício físico, alimentação e nutrição. Ele será aplicado na sua residência ou em um local de sua preferência e terá duração média de 1 hora. Caso você considere o tempo de aplicação do questionário muito longo (total estimado de 1 hora), dividiremos em dois momentos, da forma que você achar mais conveniente de acordo com seu tempo e disponibilidade. Na segunda parte da pesquisa, coletaremos uma amostra de sangue para analisar o tamanho dos seus telômeros (estrutura que compõe o seu material genético). Tal análise será realizada no Laboratório de Genética da Universidade Federal de Alfenas.

RISCOS E DESCONFORTOS: Quanto à entrevista, há riscos de desconforto, cansaço pela duração da mesma e constrangimento devido às perguntas. Caso você fique cansado ou

constrangido pelas perguntas do questionário, é possível interromper a entrevista a qualquer momento e remarcar com o pesquisador para outra data em que você esteja se sentindo melhor. Observamos que há a possibilidade de ocorrer riscos e desconfortos relacionados à coleta venosa, ainda que raros e passageiros, como dor no local da punção, hematoma, desmaio e infecção. Os riscos físicos e inconvenientes não serão diferentes daqueles previstos durante os procedimentos normais para a obtenção de amostras biológicas para diagnóstico. A pessoa que coletará o seu sangue é habilitada e utilizará técnica adequada para minimizar riscos para o(a) sr(a).

BENEFÍCIOS: O senhor(a) terá a oportunidade de conhecer sua condição de saúde e conversar com os pesquisadores sobre saúde e alimentação saudável. Ao final da entrevista o senhor(a) receberá orientação sobre alimentação adequada no processo do envelhecimento saudável, com entrega de um folheto explicativo. Os resultados da pesquisa poderão ser utilizados para fortalecer políticas públicas na área de saúde do idoso, e por isso, darão um retorno à sociedade e poderão possibilitar que outros idosos participem de programas de saúde.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: Você não será remunerado por sua participação nesta pesquisa. Se você concordar com o uso de suas informações e/ou do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa. Em caso de eventos adversos haverá acompanhamento do participante pelo tempo necessário até sua resolução. Em caso de danos decorrentes da pesquisa poderá haver indenização. Esclarecemos que a Resolução 466/12 (item IV.3) define que "os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no TCLE, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, patrocinador e das instituições envolvidas".

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Suas respostas serão anotadas no formulário de pesquisa e mantidas em sigilo, com acesso somente pelos pesquisadores envolvidos na pesquisa. Elas serão guardadas por cinco anos em local seguro, e depois serão descartadas de maneira sigilosa. Os seus dados de identificação pessoal não serão divulgados.

A amostra de sangue coletada durante esta pesquisa, conforme descrito acima, será utilizada apenas para os propósitos descritos neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____
Tabatta R. P. de Brito

Eu, _____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado(a) pelo(a) pesquisador(a) – _____ – dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento. Poderei consultar o pesquisador responsável (acima identificado) ou o CEP-UNIFAL-MG, com endereço na

Universidade Federal de Alfenas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Cep - 37130-001, Fone: (35) 3701-9016, no e-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo. Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados.

Alfenas, _____ de _____ de _____.

(Nome por extenso do sujeito ou responsável legal)

(Assinatura do sujeito ou responsável legal)

APÊNDICE II. QUESTIONÁRIO DE PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

ATIVIDADE FÍSICA

Agora, vou dizer o nome de algumas atividades físicas que as pessoas realizam por prazer, para se exercitar, para se divertir, porque fazem bem para a saúde ou porque precisam. Gostaria que me dissesse se costuma realizar essas atividades, em quantos dias na semana e quanto tempo por dia.

	A. Na última semana: 1. Sim 2. Não 8. NS 9. NR	B. Qtos dias/semana ?	C. Tempo/dia (min)	D. Intensidade 1. Leve 2. Moderada 3. Vigorosa
C42 - Faz caminhadas como forma de exercício?				
C43 - Pratica corrida leve ou caminhada vigorosa?				
C44 - Faz ginástica, yoga, tai-chi-chuan ou outra atividade desse tipo?				
C45 - Faz musculação?				
C46 - Faz hidroginástica ou natação?				
C47- Pratica algum outro tipo de exercício físico ou esporte que eu não mencionei?	QUAL? _____ _____ _____			

APÊNDICE III. QUESTIONÁRIO DE COMORBIDADES

Alguns médicos ou outros profissionais de saúde já disseram que o (a) Sr(a) tem alguma das seguintes doenças ou problemas de saúde? Se sim, esta doença limita ou não limita as suas atividades do dia-a-dia? Você toma remédio para controlar este problema?	A. Diagnóstico			
	Sim	Não	NS	NR
C11 - Hipertensão	1	2	8	9
C12 - Diabetes	1	2	8	9

C13 - Doença cardiovascular	1	2	8	9
C14 - Tumor/Câncer	1	2	8	9
C15 - AVC ou derrame	1	2	8	9
C16 - Doença Crônica Pulmonar (asma, enfisema, etc)	1	2	8	9
C17 - Reumatismo/Artrite/ Artrose	1	2	8	9
C18 - Osteoporose	1	2	8	9

ANEXO I. PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE BAIXO NÍVEL DE APOIO SOCIAL E O COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS EM IDOSOS **Pesquisador:** TABATTA RENATA PEREIRA DE BRITO **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 85218518.0.0000.5142

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.668.936

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa que foi submetido para apreciação pela Chamada FAPEMIG 01/2018 Demanda Universal e aborda tema relevante para ciência da saúde com a temática relacionada entre associação do apoio social e o comprimento telômeros entre a população idosa.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos são claros, bem definidos, coerentes e exequíveis.

Objetivo Primário:

Analisar a associação entre apoio social e o comprimento telômeros entre idosos.

Objetivo Secundário:

1. Caracterizar o perfil dos idosos segundo características sociodemográficas, de saúde e apoio social;
2. Identificar o comprimento dos telômeros dos idosos;
3. Identificar a associação entre o baixo nível de apoio social e o encurtamento dos telômeros.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos de execução do projeto foram bem avaliados, encontram-se bem descritos no projeto e

Continuação do Parecer: 2.668.936

o pesquisador também apresentou uma correta ação minimizadora/corretiva para cada risco. Os benefícios oriundos da execução do projeto foram apresentados pelo pesquisador de forma adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A metodologia da pesquisa mostra-se adequada aos objetivos do projeto e atualizada. O referencial teórico revela-se atualizado e suficiente para aquilo que se propõe. O cronograma de execução da pesquisa é coerente e adequado com os objetivos propostos e com a tramitação do mesmo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- a. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Presente e adequado
- b. Termo de Assentimento (TA) – Não se aplica
- c. Termo de Assentimento Esclarecido (TAE) – Não se aplica
- d. Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) – Não se aplica
- e. Termo de Anuência Institucional (TAI) – Presente e adequado
- f. Folha de rosto - Presente e adequada
- g. Projeto de pesquisa completo e detalhado - Presente e adequado
- h. Termo de Doação de Material Biológico- Presente e adequado

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendação da aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP acata o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1093166.pdf	17/04/2018 10:21:26		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termocompromisso.pdf	17/04/2018 10:21:00	TABATTA RENATA PEREIRA DE BRITO	Aceito

Página 02 de

Continuação do Parecer: 2.668.936

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP_FAPEMIG_2018.pdf	17/04/2018 10:20:30	TABATTA RENATA PEREIRA DE BRITO	Aceito
---	------------------------------	------------------------	------------------------------------	--------

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/04/2018 10:20:13	TABATTA RENATA PEREIRA DE BRITO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	13/03/2018 15:42:00	TABATTA RENATA PEREIRA DE BRITO	Aceito
Outros	termodoacao.pdf	13/03/2018 15:41:05	TABATTA RENATA PEREIRA DE BRITO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ALFENAS, 22 de Maio de 2018

Assinado por:
Murilo César do Nascimento
(Coordenador)