

Marcadores inflamatórios e ocorrência de quedas: coorte de idosos de Bambuí

Juleimar Soares Coelho de Amorim^I , Karen Cecília Lima Torres^{II} , Andréa Teixeira-Carvalho^{III} , Olindo Assis Martins-Filho^{III} , Maria Fernanda Lima-Costa^{III} , Sérgio Viana Peixoto^{III,IV} 

^I Instituto René Rachou. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz Minas. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} Instituto René Rachou. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz Minas. Grupo Integrado de Pesquisas em Biomarcadores. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{III} Instituto René Rachou. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz Minas. Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{IV} Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Enfermagem. Departamento de Enfermagem Aplicada. Belo Horizonte, MG, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Analisar se marcadores inflamatórios estão associados a quedas em idosos vivendo na comunidade.

MÉTODOS: Estudo da coorte de idosos de Bambuí, envolvendo 1.250 participantes da linha de base do projeto. Foram coletadas informações sobre quedas nos últimos 12 meses, classificadas quanto à ocorrência (única ou múltipla) e gravidade (procura por serviços de saúde). O inquérito também continha informações a respeito das características sociodemográficas, comportamentais e condições de saúde, as quais foram utilizadas como fatores de confusão. As exposições pesquisadas incluíram: interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12), fator de necrose tumoral (TNF), proteína C reativa ultrasensível (PCRus) e quimiocinas (CXCL9, CCL5, CCL10 e MCP1). O tratamento dos dados foi realizado por meio de regressão logística, obtendo-se *odds ratio* e intervalo de 95% de confiança (IC95%).

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

CONCLUSÕES: Os níveis elevados de PCRus, CCL5 e CXCL9, que estiveram associados a quedas, podem contribuir para o adequado entendimento do mecanismo associado à ocorrência desse evento em idosos.

DESCRITORES: Idoso. Envelhecimento. Acidentes por Quedas. Fatores de Risco. Biomarcadores. Mediadores da Inflamação.

Correspondência:

Sérgio Viana Peixoto
Instituto René Rachou – FIOCRUZ
Av. Augusto de Lima, 1715
30190-009 Belo Horizonte, MG,
Brasil
E-mail: sergio@minas.fiocruz.br

Recebido: 4 abr 2018

Aprovado: 29 mai 2018

Como citar: Amorim JSC, Torres KCL, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Lima-Costa MF, Peixoto SV. Marcadores inflamatórios e ocorrência de quedas: coorte de idosos de Bambuí. Rev Saude Publica. 2019;53:35.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



INTRODUÇÃO

As quedas representam um importante problema de saúde entre idosos, com relevante impacto no que tange à elevada prevalência e suas consequências, como hospitalização, incapacidade e morte¹⁻³. De igual modo, constituem tema de ampla investigação científica, seja por sua natureza multifatorial, seja por suas repercussões na saúde da população, nos gastos com tratamento de saúde e na identificação de medidas preventivas e reabilitadoras³.

Inquéritos populacionais estimam que as quedas são sofridas por 28 a 42% dos idosos brasileiros pelo menos uma vez ao ano⁴, representando dois terços dos acidentes e um marcador de risco para mortalidade, além de forte preditor de limitação funcional⁵. As características associadas podem ser diversas, destacando-se a idade (mais avançada), o local de moradia (domicílio), sexo (feminino), síndromes geriátricas (multimorbidades, polifarmácia, fragilidade e sarcopenia), condição funcional (limitação em atividades de vida diária, mobilidade e equilíbrio), doenças específicas (diabetes, artrite, dor, acidente vascular encefálico, demências e déficit visual), estilo de vida (sedentarismo e etilismo) e comportamentos de risco em atividades domésticas; marcadores inflamatórios, no entanto, ainda são pouco explorados^{6,7}.

O grau elevado de inflamação por longo prazo associado ao envelhecimento, denominado de *inflammaging*⁸, tem sido objeto de investigação por pesquisadores para a compreensão de desfechos adversos em saúde⁹⁻¹¹. Entre os determinantes das quedas, os biomarcadores em níveis plasmáticos elevados são relevantes – principalmente as interleucinas, mas também outros, como o fator de necrose tumoral e a proteína C reativa^{10,12,13}. Embora sugira-se que essa relação possa ocorrer pela associação dos biomarcadores com eventos que precedem as quedas, tais como declínios de funcionalidade, desenvolvimento de fragilidade, transtornos cognitivos e sarcopenia^{14,15}, pode-se supor que o grau de inflamação também seja um preditor precoce e sensível, antes mesmo do diagnóstico das alterações que acompanham o envelhecimento.

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

MÉTODOS

Delineamento do Estudo e População

A coorte de idosos de Bambuí é um estudo prospectivo, de base populacional, conduzido em Bambuí, MG. Os participantes foram identificados, em 1996, a partir de um censo completo realizado na cidade. Todos os 1.742 residentes com 60 anos ou mais em 1º de janeiro de 1997 foram convidados a participar da linha de base do estudo; 1.606 (92,2%) foram entrevistados e 1.496 (85,9%) realizaram exame físico e coleta de sangue. Foram utilizados no presente estudo os dados da linha de base da coorte, sendo o material da coleta de sangue congelado a -80°C. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fiocruz. Todos os participantes concordaram em participar dele e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Variável Dependente

A variável dependente refere-se ao relato de queda nos 12 meses precedentes à entrevista da linha de base. O evento foi também caracterizado segundo o número de ocorrências no ano anterior, gerando a classificação de queda única ou quedas múltiplas (duas ou mais), e segundo a gravidade, aferida pelo relato de procura ou não por serviços de saúde em decorrência do evento. O conceito de queda utilizado segue a rede *Prevention of Falls Network Europe* (ProFaNE): um evento inesperado em que o indivíduo vem a repousar sobre o chão ou nível inferior. Essa é uma definição mais apropriada para estudos multicêntricos e/ou de base populacional¹⁶.

Variáveis Explicativas (Perfil Inflamatório)

Para os exames bioquímicos e imunológicos, os participantes foram orientados a realizar jejum mínimo de 12 horas. As amostras de sangue coletadas foram centrifugadas, refrigeradas e, posteriormente, encaminhadas ao Laboratório de Epidemiologia e Antropologia Médica do Instituto René Rachou/Fiocruz em Belo Horizonte para as análises^{17,18}. Em 2015, a partir dessas alíquotas previamente congeladas, foram realizadas dosagens séricas dos seguintes marcadores inflamatórios: interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12), fator de necrose tumoral (TNF), quimiocinas (CXCL8/IL-8, CXCL9, CCL2, CXCL10 e CCL5) e proteína C reativa ultrasensível (PCRus). Para mensuração, foram colhidos 5 mL de sangue em um frasco contendo heparina sódica, utilizando-se punção venosa e sistema de coleta a vácuo (*Vacutainer, Becton Dickinson* – BD).

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

Fatores de Confusão

As variáveis de confusão foram selecionadas com base em pesquisas anteriores sobre quedas e sobre biomarcadores, incluindo fatores sociodemográficos (idade, sexo e escolaridade), comportamentos em saúde, condições de saúde e uso de medicamentos^{7,19}.

Por meio de entrevista, foram coletadas informações a respeito do consumo de álcool, tabagismo, nível de atividade física, história de acidente vascular encefálico (AVE), infarto, artrite/reumatismo, sintomas depressivos e possível comprometimento cognitivo. As entrevistas foram realizadas na residência dos participantes por entrevistadores treinados e respondidas pelo próprio idoso ou por um respondente próximo, em caso de problemas de saúde que o impossibilitassem de responder.

O consumo de álcool foi considerado de risco quando havia relato de ingestão de bebida alcoólica em sete ou mais doses por semana nos 12 meses anteriores à entrevista. Foram apresentados cartões demonstrando a quantidade de líquido correspondente a uma dose de cerveja, vinho ou aguardente, conforme padronização prévia¹⁷. Em relação ao tabagismo, os idosos foram classificados como “fumante atual” caso tivessem fumado pelo menos 100 cigarros em toda vida e continuassem fumando no momento

da entrevista. Informações sobre a prática de atividade física foram coletadas por meio de um questionário estruturado sobre o tipo de atividade, frequência e duração nos últimos 90 dias. O nível de atividade física foi calculado com base no nível de oxigênio consumido, quantificado pelo gasto energético em equivalentes metabólicos (MET). Foram consideradas somente as atividades moderadas e vigorosas, com duração mínima de 10 minutos contínuos. Indivíduos com gasto energético menor que 450 MET.min/semana foram classificados como insuficientemente ativos²⁰. A história de AVE foi avaliada por questionários padronizados (*Plan and Operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey*, 1988–1994, 1994); já o relato de infarto e artrite ou reumatismo foi avaliado pela história de diagnóstico médico para essas condições. A presença de sintomas depressivos foi avaliada pelo instrumento *General Health Questionnaire* (GHQ-12), adotando-se um ponto de corte ≥ 5 para o escore obtido nesse instrumento. O Mini-Exame do Estado Mental foi utilizado para avaliação da função cognitiva, com ponto de corte previamente validado para essa população: escore menor que 22, correspondendo ao quartil inferior²¹. Para avaliação do número de doenças crônicas (nenhuma, uma e duas ou mais), as seguintes condições foram incluídas: hipertensão arterial, diabetes mellitus, artrite, AVE, infarto agudo do miocárdio e sintomas depressivos. As informações referentes aos medicamentos de uso contínuo foram coletadas por meio de elementos comprobatórios (receitas ou embalagens) e foi considerado polifarmácia o uso de cinco ou mais drogas simultaneamente²².

A capacidade funcional foi avaliada utilizando os domínios de mobilidade e de atividades básicas e instrumentais de vida diária (AVD). Para averiguar a limitação na mobilidade foram selecionadas as seguintes tarefas: andar cerca de dois ou três quarteirões; subir degraus; inclinar-se, agachar-se e ajoelhar-se; e levantar ou carregar pesos (5 kg). Já as AVD avaliadas foram: preparar refeições; gerenciar dinheiro; fazer compras; fazer serviço de limpeza; usar transporte público; levantar-se de uma cadeira sem braços; deitar ou levantar da cama; comer; tomar banho; vestir-se; e ser capaz de ir ao banheiro em tempo. As limitações nos dois domínios considerados (AVD e mobilidade) foram categorizadas em três níveis (nenhuma ou alguma, grande dificuldade e não consegue).

O exame físico foi realizado na clínica de campo do projeto por profissionais treinados e certificados pela equipe e incluiu a aferição da pressão arterial, glicose sanguínea, peso e altura corporal. A hipertensão foi definida pela pressão sistólica e/ou diastólica igual ou maior que 140 mmHg e 90 mmHg, respectivamente. A aferição da pressão arterial foi realizada no mínimo 30 minutos após a última dose de cafeína ingerida ou cigarro fumado, usando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Tycos 5097-30, EUA) e estetoscópio *Littman Cardiology II* (EUA). Foram realizadas três medidas após cinco minutos de repouso com intervalos de dois minutos. A diabetes mellitus foi definida por um nível de glicose sanguínea em jejum igual ou superior a 126 mg/dL. Tratamento medicamentoso para ambas as doenças também foi considerado diagnóstico delas. Para avaliação antropométrica, foi utilizado o índice de massa corporal (IMC), calculado como o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m), com classificação dos indivíduos conforme a padronização de Lipschitz²³.

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

Análise Estatística

As análises não ajustadas foram baseadas nas características da população, medidas em proporções e médias (com os respectivos desvios-padrão) e utilizadas para comparar os grupos que reportaram e que não reportaram quedas. Para comparar proporções, aplicou-se o teste qui-quadrado de Pearson, incluindo os níveis detectáveis dos marcadores inflamatórios

categorizados (IL-1 β , TNF, IL-12, e IL-10); para médias, o teste t de Student. Para os níveis de IL-6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5, a comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney, considerando-se a mediana da distribuição em cada grupo.

Foi utilizada a regressão logística, estimando-se os valores de *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança (95%), sem ajustamento e com ajustamento progressivo, incluindo as variáveis sociodemográficas (Modelo 1), acrescentando-se as variáveis de comportamentos em saúde (Modelo 2) e adicionando ao modelo anterior as variáveis de condições de saúde e uso de medicamentos (Modelo 3). Essa análise foi realizada para todos os marcadores incluídos no estudo, utilizando-se a distribuição em intervalo interquartil, ou seja, categorizando-os nos percentis 25 e 75 (IL-6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5), com o objetivo de observar o possível efeito dose-resposta na associação com quedas, ou considerando os níveis detectáveis (IL-1 β , TNF, IL-12 e IL-10).

Os biomarcadores associados estatisticamente ($p < 0,05$) com o relato de quedas no modelo final foram selecionados para compor o perfil inflamatório dos idosos, combinando-se o número de marcadores alterados com os intervalos interquartílicos (intermediários ou superiores). Para isso, foi ajustado o modelo de regressão logística e calculadas as probabilidades preditas de ocorrência de quedas para cada idoso em função do número de marcadores alterados, mantendo o ajuste para todos os fatores de confusão considerados. Todos os modelos estatísticos da regressão logística foram adequados ao teste de qualidade de ajuste Hosmer-Lemeshow. Todas as análises foram realizadas no *software* Stata 13.0, considerando-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram incluídos nessa análise 1.250 idosos, participantes da linha de base da coorte, cujos registros continham todas as informações consideradas nesse estudo. A prevalência de quedas foi de 27,1%, das quais 40,1% foram múltiplas e 33,3% geraram procura por atendimento nos serviços de saúde.

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

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

A Tabela 3 mostra as associações entre o relato de quedas e os marcadores inflamatórios, tanto a bruta quanto as ajustadas por condições sociodemográficas, comportamentos em saúde, condição de saúde e usos de medicamentos. Considerando o ajuste completo (Modelo 3), foram associados ao relato de quedas os níveis mais elevados de PCRus (OR = 1,46; IC95% 1,04–2,03), CCL5 (OR = 1,38; IC95% 1,01–1,90) e CXCL9 (OR = 1,43; IC95% 1,02–2,02). Maiores níveis de IL-6 e CXCL10 estiveram associados ao evento apenas na análise bruta.

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

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

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

IMC: índice de massa corporal; *T. cruzi*: *Trypanosoma cruzi*; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; AVD: atividades de vida diária

Nota: Valores expressos em percentuais, exceto quando especificado.

^a Teste t de Student ou teste qui-quadrado de Pearson.

^b Hipertensão arterial, diabetes mellitus, artrite ou reumatismo, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e sintomas depressivos.

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

Marcadores inflamatórios	Total	Queda		p*
		Não	Sim	
IL-1β (> 0,01 pg/mL), %	22,6	21,8	24,5	0,321
IL-6 (mediana e IQR)	1,0 (0,4–2,1)	1,0 (0,4–2,0)	1,2 (0,5–2,2)	0,121
TNF (> 0,02 pg/mL), %	17,5	16,5	20,4	0,108
IL-12 (> 0,02 pg/ml), %	7,8	7,2	9,1	0,264
IL-10 (> 0,01 pg/mL), %	42,6	42,8	41,9	0,769
CXCL8 (mediana e IQR), pg/mL	3,0 (1,5–5,4)	2,9 (1,6–5,4)	3,0 (1,7–5,6)	0,268
CXCL9 (mediana e IQR), pg/mL	2.118,9 (1.231,0–4.141,8)	2.156,7 (1.145,7–3.804,1)	2.851,8 (1.465,0–5.104,1)	< 0,001
CXCL10 (mediana e IQR), pg/mL	3.026,8 (1.982,4–4.712,2)	2.906,6 (1.939,3–4.489,8)	3.318,1 (2.145,6–5.204,9)	0,017
CCL2 (mediana e IQR), pg/mL	38,4 (25,3–56,8)	39,0 (25,4–56,6)	37,1 (24,3–57,9)	0,697
CCL5 (mediana e IQR), pg/mL	863,1 (547,6–1612,4)	831,9 (527,0–1598,7)	950,5 (594,2–1712,4)	0,055
PCRus (mediana e IQR), mg/mL	3,2 (1,4–6,5)	3,1 (1,3–6,1)	3,9 (1,6–7,6)	0,003

TNF: fator de necrose tumoral; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; IQR: intervalo interquartil

* Teste Mann-Whitney para comparação entre medianas ou teste qui-quadrado para comparação entre proporções.

Tabela 3. Associação entre o relato de quedas no último ano e marcadores inflamatórios. Linha de base da coorte de idosos de Bambuí.

Marcadores inflamatórios	Odds ratio (intervalo de confiança 95%)			
	Bruto	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
IL-1 β ^a	1,16 (0,87–1,56)	1,10 (0,82–1,49)	1,09 (0,80–1,47)	1,09 (0,79–1,50)
IL-6 ^b em pg/mL (ref.: < 0,45)				
0,45–2,18	1,28 (0,94–1,74)	1,19 (0,87–1,63)	1,19 (0,87–1,63)	1,17 (0,84–1,62)
> 2,18	1,40 (1,02–1,91)	1,34 (0,98–1,85)	1,35 (0,98–1,87)	1,30 (0,93–1,80)
TNF ^a	1,30 (0,94–1,78)	1,32 (0,79–1,34)	1,30 (0,94–1,80)	1,23 (0,88–1,72)
IL-12 ^a	1,29 (0,82–2,01)	1,32 (0,79–1,34)	1,31 (0,83–2,07)	1,19 (0,74–1,90)
IL-10 ^a	0,96 (0,75–1,24)	0,95 (0,74–1,23)	0,95 (0,73–1,23)	0,96 (0,74–1,25)
CXCL8 ^b em pg/mL (ref.: < 1,6)				
1,6–5,66	1,31 (0,97–1,78)	1,26 (0,93–1,73)	1,25 (0,92–1,71)	1,29 (0,94–1,77)
> 5,66	1,24 (0,91–1,69)	1,22 (0,88–1,68)	1,20 (0,87–1,65)	1,19 (0,85–1,65)
CXCL9 ^b em pg/mL (ref.: < 1231,86)				
1231,86–4279,89	1,23 (0,90–1,69)	1,21 (0,88–1,67)	1,21 (0,88–1,68)	1,23 (0,89–1,71)
> 4278,89	1,68 (1,24–2,29)	1,46 (1,05–2,02)	1,45 (1,05–2,02)	1,43 (1,02–2,02)
CXCL10 ^b em pg/mL (ref.: < 1984,25)				
1984,25–4847,78	1,27 (0,93–1,73)	1,14 (0,83–1,57)	1,14 (0,82–1,57)	1,14 (0,82–1,58)
> 48,47,78	1,58 (1,16–2,16)	1,35 (0,98–1,85)	1,35 (0,98–1,86)	1,36 (0,98–1,89)
CCL2 ^b em pg/mL (ref.: < 25,41)				
25,41–57,56	0,84 (0,62–1,14)	0,86 (0,63–1,17)	0,85 (0,63–1,16)	0,89 (0,65–1,23)
> 57,56	0,95 (0,70–1,29)	0,95 (0,69–1,29)	0,95 (0,70–1,30)	0,93 (0,68–1,28)
CCL5 ^b em pg/mL (ref.: < 553,37)				
553,37–1622,97	1,13 (0,83–1,53)	1,26 (0,92–1,73)	1,25 (0,91–1,72)	1,26 (0,91–1,74)
> 1622,97	1,23 (0,91–1,67)	1,39 (1,01–1,90)	1,39 (1,01–1,90)	1,38 (1,01–1,90)
PCRus ^b em mg/L (ref.: < 1,42)				
1,42–6,7	1,24 (0,91–1,70)	1,23 (0,89–1,70)	1,24 (0,90–1,72)	1,20 (0,86–1,67)
> 6,7	1,62 (1,19–2,21)	1,54 (1,12–2,10)	1,55 (1,13–2,13)	1,46 (1,04–2,03)

TNF: fator de necrose tumoral; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; ref.: valor de referência

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

^a Níveis detectáveis (> 0,01 para IL-1 β e IL-10; > 0,02 para IL-12 e TNF), *versus* não detectáveis.

^b Intervalo interquartil da distribuição (categorizado nos percentis 25 e 75).

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

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

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

DISCUSSÃO

Nessa população, as quedas foram mais frequentes entre idosos com níveis aumentados de PCRus, CCL5 e CXCL9, após ajuste cuidadoso por fatores que poderiam confundir essa associação. A análise do perfil inflamatório mostra elevação na chance de quedas conforme o número de biomarcadores com dosagens maiores, reforçando a relação entre esse evento e a inflamação, hipótese que norteou a condução deste estudo. Esta investigação demonstrou que o perfil inflamatório dos idosos, caracterizado por alterações em três marcadores, foi uma importante medida para compreender a associação com as quedas, sendo coerente com o fenômeno do *inflammaging*. No entanto, deve-se ressaltar que essa caracterização

incluiu marcadores pouco explorados na literatura, como CXCL9 e CCL5, além da PCR. A maioria dos estudos analisa cada biomarcador isoladamente; entretanto, é necessário compreender os perfis inflamatórios, uma vez que nenhum biomarcador em particular é capaz de rastrear a multiplicidade de etiologias, fenótipos e fisiopatologia – especialmente em idosos, com eventos complexos e causas múltiplas⁶. Assim, essa combinação de marcadores inflamatórios pode revelar o resultado de processos patogênicos distintos e complementar a interpretação das associações encontradas.

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

A consistente associação observada neste estudo sugere que a elevação dos níveis plasmáticos desses biomarcadores repercutem em quedas, independentemente do diagnóstico de outras condições que poderiam mediá-la. Esse resultado corrobora a hipótese de Esch¹³ sobre a inflamação ser um denominador comum ou desencadeador de diferentes processos fisiopatológicos, sugerindo que o grau de inflamação também é importante na compreensão dos determinantes das quedas. De maneira geral, talvez pela escassez de estudos com uma maior diversidade de biomarcadores, as evidências empíricas apontam a tríade PCR, IL-6 e TNF como os principais envolvidos nas alterações que acompanham o envelhecimento e em suas consequências²⁷, tais como declínio do desempenho físico e força muscular, inflamação sinovial nos quadris ou nos joelhos e a marcha alterada em idosos. Dessa forma, a indução da quimiotaxia das células T e respostas inflamatórias poderiam aumentar o risco de quedas, uma vez que aquelas medidas físico-funcionais são preditoras desse desfecho¹⁵.

Considerando, especificamente, a tríade de biomarcadores que permaneceu associada ao evento após ajuste pelos fatores de confusão, destacam-se os maiores níveis de PCRus, que são classicamente descritos como parte do fenômeno *inflammaging*. Estudos anteriores caracterizaram esse biomarcador como participante da inflamação sistêmica, responsável pelo declínio físico-funcional global dos idosos¹⁵, o que corrobora a compreensão da queda não somente como evento acidental². Além disso, os resultados desta investigação reforçam a hipótese de um efeito independente da elevação desse marcador sobre a ocorrência de queda, não apenas por uma via mediada por outros desfechos, como sarcopenia, fragilidade e doenças crônicas^{6,9,12,15}.

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

Em relação aos níveis de IL-6, talvez um dos marcadores mais explorados em estudos sobre envelhecimento, nossos resultados demonstraram associação com quedas somente na análise bruta, perdida logo no ajuste pela idade. Esse resultado corrobora investigação de Verghese et al.²⁹, que não identificaram associação estatisticamente significativa entre quedas e essa citocina. Esses autores sugerem os níveis de estresse oxidativo como determinantes das quedas. Embora os níveis elevados de IL-6 estejam associados à limitação funcional, disfunção na marcha, comprometimento cognitivo e fragilidade^{10,11,15}, nossos resultados evidenciam a falta de relação direta entre esse biomarcador e quedas. Nesse caso, o estresse oxidativo surge também como possível mecanismo causal das quedas, independentemente da idade, sexo, escolaridade e multimorbidades²⁹. Contudo, estudo prévio sugeriu que biomarcadores pró-inflamatórios estão associados com aumento do estresse oxidativo em idosos saudáveis, o que reafirma a hipótese da ocorrência desses eventos em idosos caídores concomitantemente³⁰.

A sistemática de utilização dos biomarcadores, especialmente inflamatórios, para a população idosa ainda é incipiente, dados os custos elevados e os procedimentos de análises laboratoriais complexos. Os resultados apresentados neste estudo contribuem para a compreensão mais detalhada da associação entre os níveis desses biomarcadores e a ocorrência de quedas, de modo a colaborar para o planejamento de estudos futuros, que devem considerar uma maior diversidade de marcadores inflamatórios. As evidências científicas têm apontado que melhores condições de saúde pública e intervenções coletivas que resultem em diminuição da inflamação no início da vida podem levar a uma diminuição na morbidade resultante de condições crônicas em idosos^{13,14,27,29}, o que pode ser também considerado para a ocorrência de quedas.

Entre as limitações do presente estudo, destacam-se sua natureza seccional, que não permite estabelecer relação temporal entre as variáveis, e o viés de informação, pela dificuldade dos idosos para lembrar a ocorrência do evento no último ano – o que parece não ter influenciado nas estimativas, considerando que a prevalência encontrada foi semelhante à de outros estudos. Por outro lado, a presente análise foi conduzida em um estudo de base populacional, com elevada taxa de resposta, coleta de informações realizadas por instrumentos padronizados e entrevistadores profissionais treinados, o que garantiu a qualidade dos dados, além de ter incluído uma ampla gama de biomarcadores e fatores de confusão. Assim, o estudo acrescenta ao conhecimento já produzido a evidência de novos biomarcadores associados a esse desfecho.

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

REFERÊNCIAS

1. Bergland A. Fall risk factors in community-dwelling elderly people. *Nor Epidemiol.* 2012;22(2):151-64. <https://doi.org/10.5324/nje.v22i2.1561>
2. Ribeiro AP, Souza ER, Sousa CAM, Freitas MG. Quedas acidentais nos atendimentos de urgência e emergência: resultados do VIVA Inquérito de 2014. *Cienc Saude Coletiva.* 2016;21(12):3719-27. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152112.18452016>
3. Shumway-Cook A, Ciol MA, Hoffman J, Dudgeon BJ, Yorkston K, Chan L. Falls in the Medicare population: incidence, associated factors, and impact on health care. *Phys Ther.* 2009;89(4):324-32. <https://doi.org/10.2522/ptj.20070107>
4. Vieira LS, Gomes AP, Bierhals IO, Fariás-Antunez S, Ribeiro CG, Miranda VIA, et al. Quedas em idosos no Sul do Brasil: prevalência e determinantes. *Rev Saude Publica.* 2018;52:22. <https://doi.org/10.11606/s518-8787.2018052000103>

5. Perracini MR, Ramos LR. Fatores associados a quedas em uma coorte de idosos residentes na comunidade. *Rev Saude Publica*. 2002;36(6):709-16. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102002000700008>
6. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, Haehling S, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(4):278-86. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12051>
7. Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2010;21(5):658-68. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181e89905>
8. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1:S4-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/flu057>
9. Di Napoli M, Elkind MSV, Godoy DA, Singh P, Papa F, Popa-Wagner A. Role of C-creative protein in cerebrovascular disease: a critical review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(12):1565-84. <https://doi.org/10.1586/erc.11.159>
10. Lima-Costa MF, Mambrini JVM, Torres KCL, Peixoto SV, Andrade FB, Oliveira C, et al. Multiple inflammatory markers and 15-year incident ADL disability in admixed older adults: The Bambuí-Epigen Study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;72:103-7. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.05.013>
11. Lima-Costa MF; Mambrini JVM, Torres KCL; Peixoto SV; Oliveira C; Tarazona-Santos E, et al. Predictive value of multiple cytokines and chemokines for mortality in an admixed population: 15-year follow-up of the Bambuí-Epigen (Brazil) cohort study of aging. *Exp Gerontol*. 2017;98:47-53. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.08.002>
12. Baylis D, Bartlett DB, Syddall HE, Ntani G, Gate CR, Cooper C, et al. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age (Dordr)*. 2013;35(3):963-71. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9396-8>
13. Esch T, Stefano GB. Proinflammation: a common denominator or initiator of different pathophysiological disease processes. *Med Sci Monit*. 2002;8(5):HY1-9. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9396-8>
14. Stepanova M, Rodriguez E, Biredinc A, Baranova A. Age-independent rise of inflammatory scores may contribute to accelerated aging in multi-morbidity. *Oncotarget*. 2015;6(3):1414-21. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2725>
15. Cesari M, Penninx BWJH, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Williams GR, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Med Sci*. 2004;59(3):242-8. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.M242>
16. Lord SR, Menz HB, Tiedemann A. A physiological profile approach to falls risk assessment and prevention. *Phys Ther*. 2003;83(3):237-52. <https://doi.org/10.1093/ptj/83.3.237>
17. Lima-Costa MF, Firmo JOA, Uchôa E. The Bambuí Cohort Study of Aging: methodology and health profile of participants at baseline. *Cad Saude Publica*. 2011;27 Suppl 3:s327-35. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011001500002>
18. Torres KCL, Rezende VB, Lima-Silva ML, Santos LJS, Costa CG, Mambrini JVM, et al. Immune senescence and biomarkers profile of Bambuí aged population-based cohort. *Exp Gerontol*. 2018;103:47-56. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.006>
19. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(2):877-82. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.009>
20. Ramalho JRO, Lima-Costa MF, Firmo JOA, Peixoto SV. Gasto energético com atividades físicas em idosos brasileiros residentes em comunidade: evidências do estudo de coorte de idosos de Bambuí. *Cad Saude Publica*. 2011;27 Suppl 3:s399-408. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011001500010>
21. Castro-Costa E, Lima-Costa MF, Carvalhais S, Firmo JOA, Uchôa E. Factors associated with depressive symptoms measured by the 12-item General Health Questionnaire in Community-Dwelling older adults (The Bambuí Health Aging Study). *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(2):104-9. <https://doi.org/10.1590/S1516-4462008005000007>
22. Loyola Filho AI, Uchôa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF. Influência da renda na associação entre disfunção cognitiva e polifarmácia: Projeto Bambuí. *Rev Saude Publica*. 2008;42(1):89-99. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000100012>

23. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
24. Dalmeier DA, Klenk J, Peter RS, Denkinger M, Peter R, Rapp K, et al. A prospective assessment of cardiac biomarkers for hemodynamic stress and necrosis and the risk of falls among older people: the ActiFE study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):427-35. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0059-9>
25. Mekli K, Nazroo JY, Marshal AD, Kumari M, Pendleton N. Proinflammatory genotype is associated with frailty phenotype in the English Longitudinal Study of Ageing. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(3):413-21. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0419-z>
26. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2016;31:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
27. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev*. 2011;10(3):319-29. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.11.002>
28. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:217-42. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.217>
29. Verghese J, Ayres E. Biology of falls: preliminary cohort study suggesting a possible role for oxidative stress. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(6):1306-9. <https://doi.org/10.1111/jgs.14822>
30. Liu H, Yang Y, Huang G, Tan S, Liu Y. Positive association of pro-inflammatory biomarkers and increased oxidative stress in the healthy elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(2):e8-e12. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.05.016>

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig – PP-SUS APQ-03590-13). Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – bolsa de produtividade para AT-C, OAM-F, MFL-C e SVP).

Contribuição dos Autores: Concepção, planejamento, análise, interpretação e redação do trabalho: JSCA. Planejamento, interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito: KCLT, AT-C, OAM-F. Concepção, planejamento, análise, interpretação e redação do trabalho: MFL-C, SVP. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e assumem a responsabilidade pública pelo seu conteúdo.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.