



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE PESQUISAS EM ONCOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA E CIÊNCIAS MÉDICAS

**ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DE BIOMARCADORES DO
ENVELHECIMENTO (*TP53, MDM2, UCP2, HLA-G, IL-1 α , IL-4 e NF κ B1*) COM
A CAPACIDADE FUNCIONAL DE IDOSOS**

Esdras Edgar Batista Pereira



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE PESQUISAS EM ONCOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA E CIÊNCIAS MÉDICAS

**ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DE BIOMARCADORES DO
ENVELHECIMENTO (*TP53, MDM2, UCP2, HLA-G, IL-1 α , IL-4 e NF κ B1*) COM
A CAPACIDADE FUNCIONAL DE IDOSOS**

Autor: Esdras Edgar Batista Pereira

Orientador: Prof. Dr. Sidney Emanuel Batista dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Ney Pereira Carneiro dos Santos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas, área de concentração: Medicina I, do Núcleo de Pesquisas em Oncologia, da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do título de Mestre em Oncologia e Ciências Médicas.

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB/UFPA)

Pereira, Esdras Edgar Batista, 1988 -
Associação de polimorfismos de biomarcadores do envelhecimento (*TP53, MDM2, UCP2, HLA-G, IL-1a, IL-4 e NFkB1*) com a capacidade funcional de idosos / Esdras Edgar Batista Pereira; Orientador, Profº. Drº. Sidney Emanuel Batista dos Santos; Co-orientador: Profº. Drº. Ney Pereira Carneiro dos Santos. — 2016.

Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Pará, Núcleo de Pesquisa em Oncologia, Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas, Belém, 2016.

1. Polimorfismo Genético. 2. Biomarcador. 3. Envelhecimento. 4. Idoso Fragilizado. I. Título.

CDD - 23. ed. 576.54

FOLHA DE APROVAÇÃO

Esdras Edgar Batista Pereira

Associação de Polimorfismos de Biomarcadores do Envelhecimento (*TP53, MDM2, UCP2, HLA-G, IL-1a, IL-4 e NFkB1*) com a Capacidade Funcional de Idosos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas, área de concentração: Medicina I, do Núcleo de Pesquisas em Oncologia, da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do título de Mestre em Oncologia e Ciências Médicas.

Defesa: 30/05/2016

Banca Examinadora

Prof. Dr. Sidney Emanuel Batista dos Santos

Instituição: Universidade Federal do Pará

Assinatura: _____

Profa. Dra. Márcia Consentino Kronka Sosthenes

Instituição: Universidade Federal do Pará

Assinatura: _____

Profa. Dra. Luciana Gonçalves Quintana

Instituição: Universidade Federal do Pará

Assinatura: _____

Prof. Dr. Erik Arthur Cortinhas Alves

Instituição: Universidade do Estado do Pará

Assinatura: _____

*Dedico esse trabalho aos meus pais, Milton
Miranda Pereira e Edna Eliana da Silva
Batista, que sempre estiveram ao meu lado.
Não mediram esforços para minha educação.*

Esdras Edgar Batista Pereira

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, que me permitiu chegar até aqui, me concedendo força e sabedoria para continuar, guiando-me segundo a Sua vontade, que sempre é boa e agradável.

À minha família, que sempre me incentivou, lutando, dia após dia. Principalmente aos meus pais, meu porto seguro, que não mediram esforços na minha educação. Meus heróis.

À Kleyce Belo, pelo amor, amizade, fidelidade, cumplicidade e apoio incondicional. Pelas Palavras no momento certo, que sempre me deram ânimo e discernimento em dias difíceis. Um presente de Deus. Obrigado por me fazer presente em suas orações.

Aos meus orientadores Prof. Dr. Sidney Santos e Prof. Dr. Ney Santos, por terem assumido esse compromisso pedagógico. Pela compreensão com as minhas dificuldades e pelos desafios lançados objetivando meu crescimento profissional. Serei eternamente grato.

Aos meus amigos do NPO, Antonio Modesto, Renato Pamplona, Darlen Carvalho, Gabriela Esteves, Roberta Borges, Karla Cereja, João Carvalho, Marianne Fernandes, Diego Ferreira, Ellen Moreno, Luciana Colares, Juliana Carla. Vocês foram fundamentais nesse processo. Sou grato a cada um por todo apoio. A trajetória foi mais leve com vocês por perto.

Ao Hospital Universitário João de Barros Barreto, pelo apoio a pesquisa. Principalmente a toda equipe no Laboratório, em especial a Eloisa Ribeiro, pelo apoio e dedicação para auxiliar no desenvolvimento da pesquisa. Deus te abençoe Elo.

Ao Laboratório de Exercício Resistido e Saúde da UEPA, pelo apoio ao desenvolvimento do estudo, em especial ao Prof. Ms. Evitom Sousa, ao Prof. Dr. Vanderson Nascimento, Prof. Dr. Cesar, Jayme e Marcio. O apoio de vocês foi fundamental.

Aos alunos de Biomedicina da UFPA: Elias Saldanha e Eliene Putira, obrigado meninos, cada ajuda de vocês foi fundamental. Obrigado pela disponibilidade e confiança na nossa pesquisa.

Ao Núcleo de Pesquisa em Oncologia e ao Laboratório de Genética Humana e Médica, por toda estrutura disponibilizada para o desenvolvimento da pesquisa. Agradecimento especial ao Marcos Amador e Pablo Pinto, pelos ensinamentos e pela compreensão com as minhas dificuldades.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para esse trabalho.

INSTITUIÇÕES E FONTES FINANCIADORAS

A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no Núcleo de Pesquisa em Oncologia e no Laboratório de Genética Humana e Médica do Instituto de Ciências Biológicas, todos da Universidade Federal do Pará.

A pesquisa contou com o apoio do Laboratório de Exercício Resistido e Saúde da Universidade do Estado do Pará.

O aluno recebeu bolsa de estudos concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Mas os que esperam no Senhor renovam as suas forças, subirão com asas como águias, correrão e não se cansarão, caminharão e não se fadigarão.

(Isaias 40:31)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A capacidade funcional ou funcionalidade global do idoso é definida como a capacidade de gerir a própria vida ou cuidar de si mesmo, que é influenciada pelo grau de autonomia e independência do indivíduo. Na busca da compreensão dos mecanismos envolvidos no envelhecimento saudável e na manutenção da independência funcional, vários estudos tentam identificar genes candidatos que possam estabelecer a associação dos genótipos pesquisados com o fenótipo da aptidão física e com o declínio e perda da independência na vida adulta. **OBJETIVO:** O objetivo do presente estudo foi investigar a possível associação entre a variabilidade dos polimorfismos presentes em biomarcadores do envelhecimento (*TP53*, *MDM2*, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* e *NFkB1*) com a capacidade funcional do idoso. **MATERIAL E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal analítico comparativo, desenvolvido a partir da avaliação clínico-funcional e análise dos polimorfismos presentes em biomarcadores do envelhecimento. A análise clínica e funcional contou com uma avaliação das capacidades funcionais: atividade básica de vida diária (ABVD), atividades instrumentais de vida diária (AIVD), atividades avançadas de vida diária (AAVD), e o *status* funcional (PS-ECOG), sistemas funcionais: cognição (MEEM), humor (GDS-15), mobilidade (TUG) e risco de quedas (TT), Estado Nutricional (MAN) e Risco de Sarcopenia (PP). Foram incluídos oito polimorfismos (dois do *TP53*, *MDM2*, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* e *NFkB1*), que foram genotipados por uma reação de PCR multiplex seguida de uma eletroforese capilar. A análise dos amplicons de PCR foi realizada por eletroforese usando o sequenciador ABI *Prism 3130* e o *software GeneMapper ID v.3.2*. **RESULTADOS:** Foram avaliados 228 idosos, na sua maioria mulheres (62%), com aproximadamente 70 anos de idade em média, com índice de comorbidade médio de 4,48 ($\pm 2,44$) pontos, sedentários (53%), com histórico de tabagismo (58%) e possuidores de uma ancestralidade predominantemente europeia. Identificou-se que os polimorfismos dos genes *TP53*, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* e *NFkB1* apresentaram diferenças significativas em algumas variáveis funcionais entre os genótipos. As variáveis que mais diferiram entre os genótipos foram o *status* funcional (PS-ECOG), mobilidade (TUG), risco de quedas (TT) e o risco de sarcopenia (PP). Isso sugeriu possível associação desses polimorfismos com fatores de risco ou proteção, que na sua maioria não foram significativos. O polimorfismo do gene *NFkB1* (rs28362491) foi o único biomarcador que demonstrou resultado de associação significante. O genótipo II desse polimorfismo apresentou associação com risco de sarcopenia (PP). Os idosos que possuíam esse genótipo apresentaram uma susceptibilidade três vezes maior para perda de massa muscular relacionada ao envelhecimento, quando comparado aos outros genótipos do mesmo gene. **CONCLUSÃO:** Assim, considerando os resultados do presente estudo, acredita-se que o uso de biomarcadores do envelhecimento, como um teste de rastreio populacional, pode favorecer a identificação de idosos com maior susceptibilidade ao desenvolvimento de modificações orgânicas e incapacidades funcionais. A identificação desse risco possibilitará o direcionamento de estratégias de prevenção, controle e tratamento de incapacidades físicas ligadas ao envelhecimento fisiológico ou patológico.

Palavras-Chave: Polimorfismo Genético; Biomarcador; Envelhecimento; Idoso Fragilizado.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The functional capacity and overall functionality of the elderly is defined as the capacity to manage their lives or take care of yourself, which is influenced by the degree of autonomy and independence of the individual. In search of understanding of the mechanisms involved in healthy aging and maintenance of functional independence, several studies try to identify candidate genes that may establish the association of genotype with phenotype studied physical fitness and the decline and loss of independence in adulthood.

OBJECTIVE: The objective of this study was to investigate the possible association between the variability of polymorphisms on biomarkers of aging (*TP53*, *MDM2*, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* and *NFkB1*) with the functional capacity of the elderly.

MATERIAL AND METHODS: This is a comparative analytical cross-sectional study, developed from the clinical and functional evaluation and analysis of polymorphisms on biomarkers of aging. The clinical and functional analysis included an assessment of functional capabilities: basic activity of daily living (ABVD), instrumental activities of daily living (AIVD), advanced activities of daily living (AAVD) and functional status (PS-ECOG) functional systems: cognition (MEEM), humor (GDS-15), mobility (TUG) and risk of falls (TT), Nutritional Status (MAN) and Sarcopenia risk (PP). Eight polymorphisms were included (two *TP53*, *MDM2*, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* and *NFkB1*) were genotyped by a multiplex PCR reaction followed by capillary electrophoresis. Analysis of PCR amplicons was performed by electrophoresis using the ABI Prism sequencer 3130 and GeneMapper ID v.3.2 software.

RESULTS: A total of 228 elderly, mostly women (62%), with about 70 years old on average, with an average comorbidity index of 4.48 (\pm 2.44) points, sedentary (53%), with a history smoking (58%) and possessing a predominantly European ancestry. It was found that polymorphisms of the *TP53* gene, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* and *NFkB1* significant differences in functional variables between genotypes. The variables that most differed between genotypes were functional status (PS-ECOG), mobility (TUG), risk of falls (TT) and the risk of sarcopenia (PP). This suggested a possible association of these polymorphisms with risk factors or protection, which in most cases were not significant. The *NFkB1* gene polymorphism (rs28362491) was the only biomarkers that demonstrated significant association results. The II genotype of this polymorphism was associated with risk of sarcopenia (PP). The elderly who had this genotype showed a three-fold greater susceptibility to muscle loss related to aging, when compared to other genotypes of the same gene.

CONCLUSION: Therefore, considering the results of this study, it is believed that the use of biomarkers of aging, as a population screening test may favor the identification of elderly patients with increased susceptibility to the development of organic modifications and functional disabilities. The identification of this risk allows the targeting of strategies for prevention, control and treatment of disabilities linked to physiological or pathological aging.

Keywords: Genetic Polymorphism; Biomarker; Aging; Frail Elderly.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Hallmarks</i> do Envelhecimento.....	19
Figura 2. Conexão molecular, fisiológica e clinica da funcionalidade.....	21
Figura 3. Manutenção da Capacidade Funcional ao longo da vida.....	21
Figura 4. Polimorfismos do Gene <i>TP53</i>	23
Figura 5. Polimorfismos do Gene <i>MDM2</i>	24
Figura 6. Polimorfismo do Gene <i>UCP2</i>	26
Figura 7. Polimorfismo do Gene <i>HLA-G</i>	27
Figura 8. Esquema de interação do Polimorfismo INDEL do gene <i>IL-1a</i> e miRNA.....	28
Figura 9. Polimorfismo do Gene <i>IL-4</i> (rs79071878).....	29
Figura 10. Estrutura da Proteína p105.....	30
Figura 11. Polimorfismo do Gene <i>NFkB1</i> (rs28362491).....	31
Figura 12. Extração do DNA genômico.....	41
Figura 13. Sequência de possíveis relações estabelecidas entre os biomarcadores do envelhecimento com os sistemas orgânico, manifestações clínicas e limitação funcional.	62

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Variação do perímetro da panturrilha entre os idosos com o Genótipo II, segundo o sedentarismo.....	58
Gráfico 2. Correlação do genótipo do <i>NFkB1</i> com a Mobilidade de Idosos.....	59
Gráfico 3. Correlação a mobilidade prejudicada com a Capacidade Funcional dos idosos.	60
Gráfico 4. Correlação do desempenho no Teste <i>Timed up and go</i> (TUG) com a Capacidade Funcional dos idosos para as Atividades de Vida Diária.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Característica demográfica e clínica da amostra de idosos investigados (n=228)...	43
Tabela 2. Características Funcionais e Nutricionais da amostra de idosos investigados (n=228).	44
Tabela 3. Estatísticas da frequência de cada genótipo dos idosos investigados (n=228).	45
Tabela 4. Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene <i>TP53</i> (rs17878362) dos idosos investigados (n=228).....	46
Tabela 5. Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene <i>TP53</i> (rs17880560) dos idosos investigados (n=228).....	47
Tabela 6. Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene <i>MDM2</i> (rs3730485) dos idosos investigados (n=228).	49
Tabela 7. Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene <i>UCP2</i> (45pb INDEL) dos idosos investigados (n=228).	51
Tabela 8. Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene <i>HLA-G</i> (rs371194629) dos idosos investigados (n=228).....	53
Tabela 9. Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene <i>IL-1a</i> (rs3783553) dos idosos investigados (n=228).....	54
Tabela 10. Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene <i>IL-4</i> (rs79071878) dos idosos investigados (n=228).....	55
Tabela 11. Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene <i>NFkB1</i> (rs28362491) dos idosos investigados (n=228).	57
Tabela 12. Fatores associados ao Genótipo II do <i>NFkB1</i> e o risco para sarcopenia em idosos (n=59).	58

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AAVD – Atividades Avançadas de Vida Diária
ABVD – Atividades Básicas de Vida Diária
AGA – Avaliação Geriátrica Ampla
AIVD – Atividades Instrumentais de Vida Diária
DAA – *Digital Ageing Atlas*
DHEAS – Deidroepiandrosterona
DNA – Ácido Dextrorribonucleico
GDS 15 – Escala de Depressão Geriátrica 15
GEMIN – *Gem-Associated Protein*
HAGR – *Human Ageing Genomic Resources*
HLA-G – *Human Leukocyte Antigen G*
HUIBB – Hospital Universitário João de Barros Barreto
HWE – Equilíbrio de Hardy-Weinberg
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC – Índice de Comorbidades de Charlson
IGF-1 – *Insulin Growth Factor 1*
I κ B – *Inhibitor of NF κ B*
IKK – *Kinase I κ B*
IL-1 α – Interleucina 1 alfa
IL-6 – Interleucina 6
INDEL – Inserção/Deleção
KB – Kilopares de Base
kDa – Kilo Dalton
LERES – Laboratório de Exercício Resistido e Saúde
MAN – Miniavaliação Nutricional
MDM2 – *Murine Doble Minute 2*
MEEM – Mini-Exame do Estado Mental
MHC – *Major Histocompatibility Complex*
miRNA – Micro RNA
NF κ B – *Nuclear Factor Kappa B*
NPO – Núcleo de Pesquisa em Oncologia
NTR – *Nontranslated Regions*

ONU – Organização das Nações Unidas
ORF – *Open Reading Frame*
PB – Pares de Base
PCR – Proteína C Reativa
PCR – Reação de Cadeia da Polimerase
PP – Perímetro da Panturrilha
PS-ECOG – *Performance Status of Eastern Cooperative Oncology Group*
RISC – *RNA Induced Silencing Complex*
RNA – Ácido Ribonucleico
RNAm – RNA mensageiro
ROS – Espécies Reativas de Oxigênio
SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*
TCLE – Termo de Consentimento Livre
TT – Teste de Tinetti
TUG – *Timed Up and Go*
UCP2 – *Uncoupling Proteins 2*
UEPA – Universidade do Estado do Pará
UFPA – Universidade Federal do Pará
UN – *Nations Unies*
UNFPA – *United Nations Fund for Population Activities*
VNTR – *Variable Number Tandem Repeats*
WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	16
1.2 ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO.....	17
1.3 ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO.....	18
1.4 FENÓTIPO DO ENVELHECIMENTO E CAPACIDADE FUNCIONAL	19
1.5 PAINEL DE BIOMARCADORES DO ENVELHECIMENTO	22
1.5.1 Genes do Controle do Ciclo Celular.....	22
1.5.1.1 Gene <i>TP53</i>	22
1.5.1.1.1 Polimorfismo no Gene <i>TP53</i> (rs17878362 e rs17880560).....	23
1.5.1.2 Gene <i>MDM2</i>	24
1.5.1.2.1 Polimorfismo Gene <i>MDM2</i> (rs3730485).....	24
1.5.2 Gene do Controle do Metabolismo.....	25
1.5.2.1 Gene <i>UCP2</i>	25
1.5.2.1.1 Polimorfismo do Gene <i>UCP2</i>	25
1.5.3 Genes do Controle Imunológico.....	26
1.5.3.1 Gene <i>HLA-G</i>	26
1.5.3.1.1 Polimorfismo do Gene <i>HLA-G</i> (rs371194629)	26
1.5.3.2 Gene <i>IL-1a</i>	27
1.5.3.2.1 Polimorfismo do Gene <i>IL-1a</i> (rs3783553)	28
1.5.3.3 Gene <i>IL-4</i>	28
1.5.3.3.1 Polimorfismo do Gene <i>IL-4</i> (rs79071878)	29
1.5.3.4 Gene <i>NFkB1</i>	30
1.5.3.4.1 Polimorfismo do Gene <i>NFkB1</i> (rs28362491).....	31
2 JUSTIFICATIVA	32
3 APLICABILIDADE	33
4 OBJETIVOS	35
4.1 OBJETIVO GERAL.....	35
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
5 MATERIAIS E MÉTODOS	36
5.1 TIPO DE ESTUDO	36
5.2 AMOSTRA.....	36
5.3 COLETA DE DADOS	37

5.3.1 Avaliação Clínica e Funcional.....	37
5.3.1.1 Avaliação Sociodemográficos	37
5.3.1.2 Avaliação Clínica e Epidemiológica	37
5.3.1.3 Avaliação da Capacidade Funcional.....	38
5.3.1.4 Avaliação dos Sistemas Funcionais.....	39
5.3.1.5 Avaliação do Estado Nutricional	39
5.3.2 Coleta do Sangue Total	40
5.3.3 Extração, Quantificação e Diluição do DNA	40
5.3.4 Determinação da Ancestralidade	41
5.3.5 Análise dos Polimorfismos	41
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÃO.....	63
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
APÊNDICE I.....	82
ANEXO I.....	83
ANEXO II.....	84
ANEXO III.....	85
ANEXO IV	86
ANEXO V.....	89

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nas últimas décadas cresce o número de idosos na população mundial. Estima-se que atualmente existam cerca de 893 milhões de pessoas acima de 60 anos no mundo e que em 2050 esse número suba para 2,4 bilhões. Esse aumento acelerado é considerado uma conquista da humanidade, mediante as melhorias nas áreas da saúde, educação e economia, entre outros fatores que contribuem para uma maior longevidade (ONU, 2011; WHO, 2012).

Essa realidade também é evidente no Brasil, onde pesquisas apontam que entre 2013 e 2060 a população idosa irá quadruplicar, atingindo 58,4 milhões de pessoas, o que representará aproximadamente 27% do total da população brasileira. Nesse mesmo período, estima-se ocorrer um aumento da expectativa de vida de 75 anos para 81 anos (IBGE, 2013).

O aumento da expectativa de vida ocorre juntamente com o aumento da prevalência de doenças crônico degenerativas, que se acentuam a partir dos 60 anos e incluem as doenças osteoarticulares, cardiovasculares, endocrinometabólicas, respiratórias crônicas, cerebrovasculares e o câncer, que geralmente estão correlacionadas com comprometimento da funcionalidade global do idoso (HANSEN *et al.*, 2011; CAMPOLINA *et al.*, 2013).

A funcionalidade global é o ponto de partida para a avaliação da saúde do idoso, que é mensurada pela capacidade funcional, definida como a capacidade de gerir a própria vida ou cuidar de si mesmo (MORAES, 2012). Essa investigação inclui a aplicação da Avaliação Geriátrica Ampla (AGA), uma ferramenta de avaliação multidimensional composta por diversas escalas de rastreio clínico e funcional onde os vários problemas dos idosos são identificados, descritos e explicados, permitindo um plano de assistência coordenado e direcionado para os problemas apresentados (KARNAKIS, GIGLIO, 2012).

A avaliação da capacidade funcional permite a investigação do processo de envelhecimento de forma heterogênea e individual, levando em consideração a redução progressiva da reserva funcional dos vários sistemas de órgãos. Estudos recentes sugerem que uma avaliação biológica, com biomarcadores de envelhecimento, pode auxiliar a investigação da perda da reserva funcional do idoso, o que facilita a estimativa de sobrevida global e de incapacidades físicas, o direcionamento de intervenções clínicas específicas para o idoso para o alcance de melhores resultados nas terapias e melhor qualidade de vida (THOMPSON, VOSS, 2009; FALANDRY, GILSONC, RUDOLPHE, 2013).

1.2 ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO

O envelhecimento da população mundial é uma significativa tendência do século XXI. Um fenômeno que ocorrer em vários países, com graus variados de desenvolvimento. As pessoas vivem mais em razão das melhorias na nutrição, nas condições sanitárias, nos avanços da medicina, nos cuidados com a saúde, no ensino e no bem-estar econômico. No entanto, surgem desafios sociais, econômicos e culturais para indivíduos, famílias, sociedades e para a comunidade global (UNFPA, 2012).

Esse processo é resultante da diminuição da mortalidade e do declínio da fertilidade, levando a uma redução relativa na proporção de crianças e um aumento na proporção de adultos e idosos na população (UN, 2013). Estima-se que entre 2000 e 2050, a proporção da população mundial com mais de 60 anos dobrará de 11% para 22%. O número absoluto de pessoas com 60 anos era de 605 milhões em 2000, de 841 milhões em 2013 e deverá aumentar para dois bilhões em 2050 (WHO, 2012).

Atualmente, cerca de dois terços das pessoas idosas do mundo vivem em países em desenvolvimento. Nesses países, a população idosa tem aumentado com maior rapidez, pois esses partem de uma expectativa de vida mais baixa, quando comparada as dos países desenvolvidos, com menos espaço para crescimento (UNFPA, 2011). Por exemplo, a França levou mais de 100 anos para dobrar sua população idosa, enquanto países como Brasil e China irão levar menos de 25 anos para atingir o mesmo crescimento (WHO, 2012). Em 2050, oito em cada dez idosos viverão em regiões em desenvolvimento (UN, 2013).

No geral, nos próximos anos a expectativa de vida deverá aumentar nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Estima-se um aumento na expectativa de vida de 69 anos em 2010 para 76 anos em 2050 e de 82 anos em 2100. Até o final do século, as pessoas nos países desenvolvidos poderão viver, em média, em torno de 89 anos, em comparação com 81 anos, em países em desenvolvimento (UN, 2013).

A população brasileira acompanha essas estimativas. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) o Brasil segue com um acelerado processo de envelhecimento. A população idosa era de 14,9 milhões (7,4%) em 2013 e passará para 58,4 milhões (26,7%) em 2060. No mesmo período, a expectativa média de vida do brasileiro deverá aumentar dos 75 anos para 81 anos, havendo diferenças entre os gêneros, 84,4 anos para as mulheres contra 78,03 para os homens (IBGE, 2013).

Entre as regiões brasileiras, as regiões sul e a sudeste são as que apresentam maior proporção de idosos, seguidas das regiões centro-oeste e nordeste. A região norte é a que

apresenta menor proporção. Estima-se que todas apresentem aumento em suas proporções no período de 2000 a 2060, sendo mais significativo na região sul e menos na região norte (IBGE, 2013).

No estado do Pará, a população idosa cresceu cerca de 50% entre os anos de 2000 e 2010. Em 2000 representava cerca 5,5% da população paraense, passando para 6,9% em 2010. Nesse mesmo período essa população cresceu aproximadamente 46% em Belém e passou a representar 9,10% (129.929) da população em 2010. Estima-se que em 2030 os idosos representarão um pouco mais de 12% da população paraense (IBGE, 2014).

1.3 ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO

O envelhecimento é um fenômeno universal, individual e inevitável, que se inicia no nascimento e continua até a morte, capaz de conduzir o organismo a múltiplas reações moleculares e disfunções celulares, afetando a homeostase, comprometendo a capacidade funcional e favorecendo o aparecimento de doenças (TEIXEIRA, GUARIENTO, 2010; GIGLIO, KARNAKS, TODARO, 2012; PALLIS *et al.*, 2014).

Na busca do entendimento do processo de envelhecimento, postularam-se diversas teorias biológicas, classificadas em evolutiva, celular-molecular e sistêmica. Os mecanismos biológicos envolvidos em cada grupo de teorias explicam o fenótipo da senescência humana, revelando a complementaridade entre as teorias e a complexidade do entendimento da etiologia do envelhecer (TEIXEIRA, GUARIENTO, 2010; JIN, 2010).

Com a evolução do conhecimento das bases moleculares e celulares da vida e das doenças, o envelhecimento vem sendo submetido à intensa investigação. Isso inclui o entendimento de mecanismos intrínsecos, eventos acidentais, sinais genéticos programados, mutações ou danos no DNA nuclear ou mitocondrial, proteínas danificadas e anormais, ligação cruzada, glicação, formação de radicais livres, e componentes celulares específicos, como gene, cromossomo, mitocôndrias, ou telômeros (CEFALU, 2011).

Recentemente postularam-se os chamados *hallmarks* do envelhecimento, constituídos de características que determinam o fenótipo do envelhecimento: instabilidade genômica, redução do telômero, alterações epigenéticas, perda de proteases, desequilíbrio de nutrientes, disfunção mitocondrial, senescência celular, esgotamento de células tronco e comunicação intercelular alterada (Figura 1). Essas marcas se manifestam durante o envelhecimento

normal, o seu agravamento experimental acelera o envelhecimento e a sua melhoria experimental retarda o processo de envelhecimento normal (LOPEZ-OTIN *et al.*, 2013).

Os fenômenos bioquímicos envolvidos na senescência favorecem o aparecimento de doenças crônicas (GIGLIO, KARNAKS, TODARO, 2012). No envelhecimento, com o passar do tempo ocorre acúmulo de células com diferentes aberrações moleculares e também alterações substanciais na homeostase interna. Isso aumenta a susceptibilidade a agentes lesivos a célula, a senescência e a redução dos mecanismos de proteção a doenças (FALANDRY *et al.*, 2014; PALLIS *et al.*, 2014).

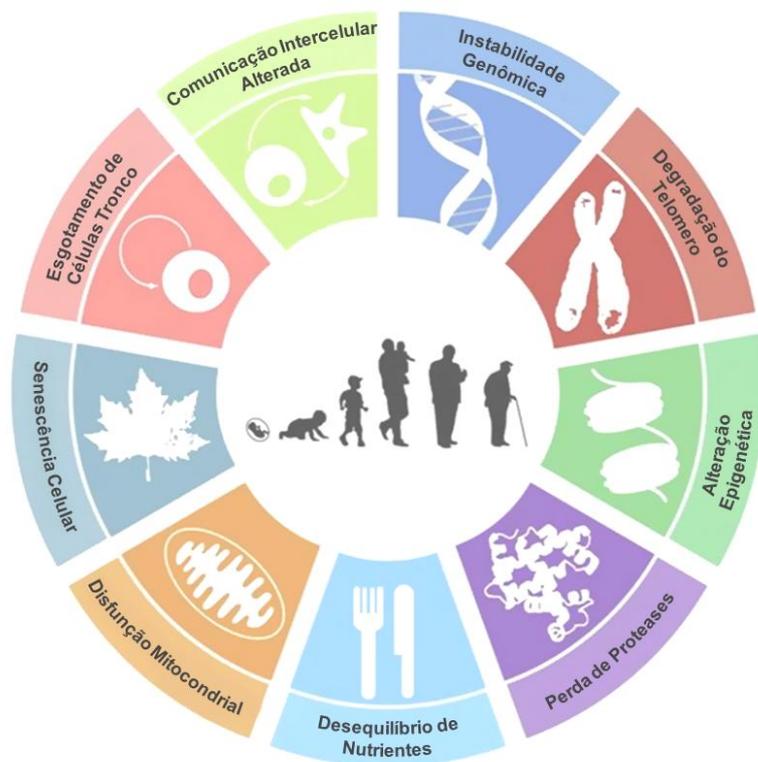


Figura 1. *Hallmarks* do Envelhecimento.
Fonte: adaptado de Lopez-Otin *et al.* (2013).

1.4 FENÓTIPO DO ENVELHECIMENTO E CAPACIDADE FUNCIONAL

O fenótipo do envelhecimento implica em um declínio progressivo das reservas funcionais e perda da homeostase. Este processo é altamente individualizado e influenciado por vários fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. A individualização e a diversidade de fatores que influenciam o envelhecimento resultam em uma significativa heterogeneidade, que representa um grande desafio na prática clínica (PALLIS, 2014).

Os sistemas de órgãos possuem a capacidade de resistir a perturbações e retornar à homeostase, o que alguns autores denominam de reserva funcional. Esta reserva diminui com a idade e pode explicar a deterioração funcional dos idosos. As atividades funcionais tornam-se cada vez mais difíceis, comprometendo a qualidade de vida do idoso. Sendo assim, a capacidade funcional começa a ser vista como um indicativo de saúde e qualidade de vida (MARCHON, CORDEIRO, NAKANO, 2010).

A capacidade funcional ou funcionalidade global do idoso é definida como a capacidade de gerir a própria vida ou cuidar de si mesmo, que é influenciada pelo grau de autonomia e independência do indivíduo. Tais critérios englobam a integração harmoniosa das atividades de vida diárias com a cognição, humor, mobilidade e comunicação, que permitem dizer se o idoso é saudável, ou seja, funcionalmente capaz, mesmo na existência de doenças crônicas (MOREIRA, BOAS, 2011; MORAES, 2012).

A investigação desses domínios da saúde identifica precocemente problemas de natureza biopsicossocial, através de escalas e instrumentos padronizados, que auxiliam na elaboração e gestão de planos de cuidados mais eficazes, eficientes e seguros, diminuindo as possíveis iatrogenias, que podem potencializar o comprometimento funcional do idoso (WELSH, GORDON, GLADMAN, 2013).

O comprometimento funcional pode estar relacionado a alterações moleculares e fisiológicas, comuns no processo de senescência. As modificações moleculares, associadas a variabilidade genética, podem explicar o declínio funcional, pois correlacionam-se com o debilitação de um ou mais sistemas fisiológicos, que promovem a desregulação de muitos domínios clínicos, o que favorece o surgimento de comorbidades e incapacidades (Figura 2 e 3) (WALSTON *et al.*, 2006, GIL, COELHO, 2012).

As alterações moleculares, causadoras da desregulação dos sistemas homeostáticos, são determinadas principalmente pela hereditariedade, hábitos de vida e doenças. Esses são capazes de comprometer o funcionamento harmonioso do organismo, gerando perda da autonomia e independência, hospitalização, institucionalização e óbito (MORAES, 2008; GUIMARÃES, CAMARGOS, 2011).

Na busca da compreensão dos mecanismos envolvidos no envelhecimento saudável e na manutenção da independência funcional, vários estudos tentam identificar genes candidatos que possam estabelecer a associação dos genótipos pesquisados com o fenótipo da aptidão física e com o declínio e perda da independência na vida adulta (GARATACHEA, LUCIA, 2013).

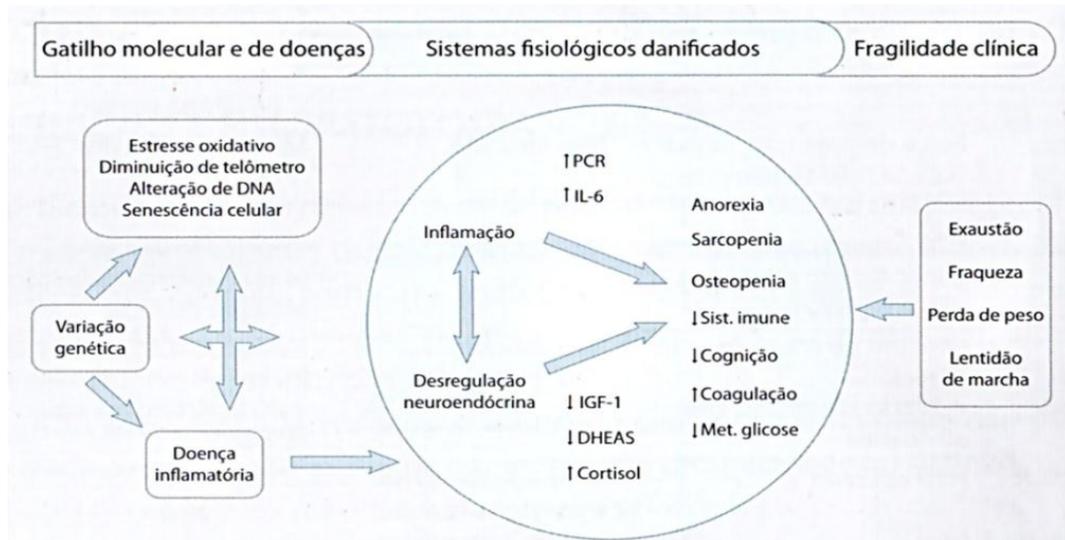


Figura 2. Conexão molecular, fisiológica e clínica da funcionalidade.
Fonte: adaptado de Gil e Coelho (2012).

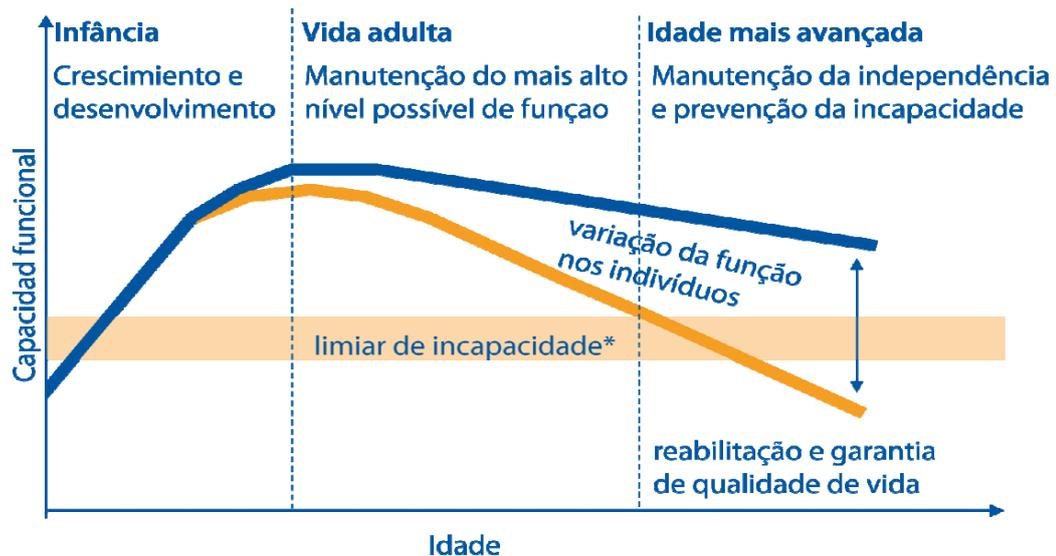


Figura 3. Manutenção da Capacidade Funcional ao longo da vida.
Fonte: adaptado de OMS (2008).

Vários biomarcadores estão em discussão, tais como os marcadores inflamatórios, hormônios, marcadores de estresse oxidativo e o encurtamento dos telômeros, mas nem sempre são realmente comprovados em humanos. Somente um biomarcador não explica a idade biológica real, que é individual e diversificada, para a redução da capacidade funcional de sistemas de órgãos distintos (SIMM, JOHNSON, 2010).

1.5 PAINEL DE BIOMARCADORES DO ENVELHECIMENTO

O processo natural de envelhecimento envolve o surgimento de doenças crônicas e degenerativas e a perda de funcionalidade dos diversos sistemas, o que acarreta um crescimento exponencial dos gastos com saúde. Assim, o uso de biomarcadores do envelhecimento é necessário para investigar o estado de saúde do idoso, direcionando possíveis intervenções terapêuticas (DAVINELLI *et al.*, 2012).

Existem vários genes indicados como prováveis biomarcadores do envelhecimento, no entanto nenhum desses ainda serviu como único marcador para determinar a idade biológica. Um marcador biológico é considerado relacionado ao envelhecimento quando se manifesta no envelhecimento normal; quando seu agravamento acelera o envelhecimento; quando sua melhora experimental retarda o processo; e quando pode ser testado repetidamente (LOPEZ-OTIN *et al.*, 2013; BÜRKLE *et al.*, 2015).

A complexidade do entendimento dos fatores envolvidos no envelhecimento biológico e sua aplicabilidade na saúde do idoso exige uma integração multidisciplinar. Nesse contexto, nos últimos anos surgiram as bases de dados de pesquisas voltadas ao envelhecimento. Entre essas bases podemos citar o centro de informações *JenAge*, a base de dados do *Human Ageing Genomic Resources* (HAGR) e plataforma de integração *Digital Ageing Atlas* (DAA), que facilitam o direcionamento de pesquisas voltadas na área (TACUTU *et al.*, 2012; HUHNE, THALHEIM, SUHNEL, 2013; CRAIG *et al.*, 2015).

Alguns dos genes citados a seguir já estão catalogados no *LongevityMap*, uma ferramenta do HAGR, o primeiro catálogo de variações genéticas humanas associadas com a longevidade (BUDOVSKY *et al.*, 2013). Esses genes e seus polimorfismos compõem um painel de 20 biomarcadores, que de maneira geral podem estar ligados a três diferentes eventos associados as teorias do envelhecimento: celular, metabólica e imunológica.

1.5.1 Genes do Controle do Ciclo Celular

1.5.1.1 Gene *TP53*

O gene *TP53* possui sua localização citogenética no cromossomo 17 (região 17p13.1). Esse gene é responsável pela codificação da proteína p53, uma proteína com função de fator de transcrição, que responde a modificações celulares, desencadeando a regulação de genes que induzem a parada do ciclo celular, apoptose, senescência, reparação de DNA e as alterações no metabolismo. Em células normais, a atividade da p53 é baixa, mas quando

ocorre, por exemplo, danos no DNA os níveis dessa proteína aumentam, impedindo que células anormais se proliferem (KIM, ZHANG, LOZANO, 2016; KAMP, WANG, HWANG, 2016).

Devido sua capacidade de regulação do ciclo celular, a p53 também passou a ser observada como uma proteína que regula o envelhecimento. Sua ação pode conduzir à apoptose excessiva, que leva a atrofia tecidual, degeneração e perda da capacidade regenerativa. No entanto, a mesma pode ter efeitos que favorecem a longevidade, pois eliminam células danificadas ou disfuncionais, impedindo sua proliferação (KEIZER, LABERGE, CAMPISI, 2010).

Estudos apontam que existem mais de 45 mil mutações somáticas e germinativas e pelo menos 100 polimorfismos no gene *TP53*. O entendimento da heterogeneidade dessas mutações e polimorfismos, que causam alterações estruturais e funcionais, é necessário para a compreensão dos papéis desse gene em células normais e em processos patológicos (PETITJEAN *et al.*, 2007; SAGNE *et al.*, 2013; LEROY, ANDERSON, SOUSSI, 2014).

1.5.1.1.1 Polimorfismo no Gene *TP53* (rs17878362 e rs17880560)

O gene *TP53* apresenta polimorfismos que podem induzir alterações da expressão do gene e, conseqüentemente, a perda do controle homeostático da célula. Dois polimorfismos desse gene são observados na Figura 4, a inserção de 6pb na região 3' flanqueadora (rs17880560) e a inserção de 16pb no íntron 3 (rs17878362). Esse último é um polimorfismo bastante comum, que pode provocar a redução do nível de transcrição da proteína p53, sugerindo que este polimorfismo provoca uma alteração no processamento do RNAm da proteína, justificando sua associação com o desenvolvimento de doenças crônicas (SAGNE *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2013; SAGNE *et al.*, 2014; VYMETALKOVA *et al.*, 2015).

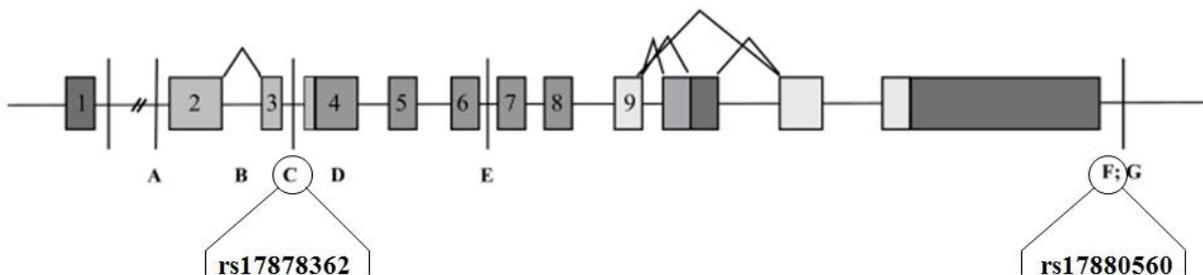


Figura 4. Polimorfismos do Gene *TP53*.
Fonte: adaptado de Sagne *et al.* (2014).

1.5.1.2 Gene *MDM2*

O *MDM2* é um gene que possui localização citogenética no cromossomo 12 (região 12q15), composto por 12 éxons e medindo cerca de 25kb. Esse gene expressa a proteína MDM2, uma ubiquitina ligase E3, que tem como alvo a proteína p53, que formando o complexo MDM2-p53 conduz a p53 para a degradação proteossômica. Além disso, a MDM2 inibe diretamente a transcrição da p53 através da ligação ao seu domínio de transativação. Ambos os mecanismos favorecem a progressão do ciclo celular, pela regulação negativa da p53 (SASAKI *et al.*, 2011; LESLIE, ZHANG, 2016). Em condições normais, a MDM2 é regulada pela p53, uma espécie de *feedback* negativo associado com modulação de ambas as proteínas. Por tanto, a proteína MDM2 regula proteínas essenciais para o monitoramento, sinalização e reparo de danos no DNA (LUSHNIKOV *et al.*, 2012; BURGESS *et al.*, 2016).

A manutenção da homeostase garantida pelo equilíbrio entre MDM2 e p53 auxilia no desenvolvimento e cicatrização de tecidos. Além disso, a MDM2 tem efeitos independentes da p53 na ativação da proteína NFκB, favorecendo o processo inflamatório na sua ativação e anti-inflamatório na sua inibição (EBRAHIM *et al.*, 2015). Por tanto, MDM2 regula através de múltiplas vias de sinalização os níveis de p53, influenciando sobre a proliferação, morte e senescência celular (WANG, LI, 2010).

1.5.1.2.1 Polimorfismo Gene *MDM2* (rs3730485)

O gene *MDM2* possui dois promotores, um basal (P1) localizada na região próxima ao éxon 1 e um alternativo (P2), que é localizado no íntron 1. O P1 regula a expressão de MDM2 em condição sem estresse, enquanto que o P2 regula os níveis de MDM2 em células sobre estresse celular. Vários polimorfismos no gene *MDM2* foram identificados em regiões promotoras. Entre esses, encontra-se o polimorfismo de inserção/deleção de 40pb no P1 do gene *MDM2* (rs3730485, del1518), Figura 5, que confere risco ao desenvolvimento do câncer por alteração do nível de expressão do gene (SALIMI *et al.*, 2015; GANSMO *et al.*, 2016).

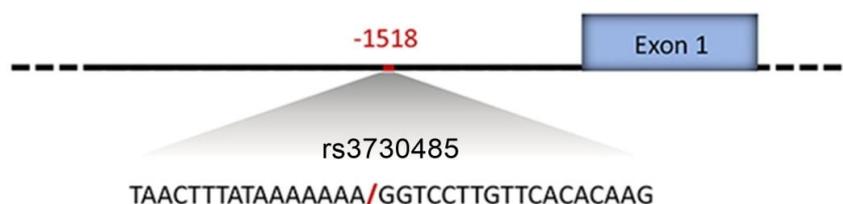


Figura 5. Polimorfismos do Gene *MDM2*.

Fonte: adaptado de Gansmo *et al.* (2016).

1.5.2 Gene do Controle do Metabolismo

1.5.2.1 Gene *UCP2*

O gene *UCP2* está localizado no cromossomo 11 (região q13.4), composto por 8 éxons, abrangendo cerca de 8kb. É responsável pela expressão da proteína UCP2, uma proteína transportadora mitocondrial, que desacopla a fosforilação oxidativa da produção de ATP, pela dissipação do gradiente de prótons gerados na membrana interna mitocondrial, reduzindo a produção de ATP pela cadeia respiratória mitocondrial. Além de regular a produção de ATP mitocondrial, a UCP2 regula também a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) (HASHEMI *et al.*, 2014; TODA, DIANO, 2014).

Essa regulação da geração de ROS, garantida quando ocorre a sobre-expressão da UCP2, previne o dano oxidativo nos tecidos (HASHEMI *et al.*, 2014). A redução desse estresse oxidativo é importante na regulação da sobrevivência celular e do envelhecimento (KIM *et al.*, 2016). No entanto, a desregulação da sua expressão pode contribuir para o desenvolvimento de doenças metabólicas, neurodegenerativas, aterosclerose e o câncer. A hiperexpressão da UCP2 tem sido observada como um mecanismo de regulação positiva para a carcinogênese, o que promove a redução do estresse oxidativo e o crescimento celular (ROBBINS, ZHAO, 2011).

1.5.2.1.1 Polimorfismo do Gene *UCP2*

Estudos revelam que o gene *UCP2* possui um polimorfismo caracterizado pela inserção/deleção de 45bp na região 3'UTR do éxon 8 (Figura 6). Estudos afirmam que uma das variações desse polimorfismo pode influenciar na quantidade da proteína UCP2, devido as alterações na estabilidade do RNAm ou nas taxas de tradução (YANOVSKI *et al.*, 2000; MERCER *et al.*, 2007).

Essas alterações permitem estabelecer a associação desse polimorfismo com o comprometimento metabólico, aumento do peso e a obesidade. Esses fatores podem promover o aumento do estresse oxidativo, aumentando o risco do desenvolvimento de doenças crônicas e degenerativas (HEIDEMA *et al.*, 2010; HASHEMI *et al.*, 2014; MUTOMBO, YAMASAKI, SHIWAKU, 2013).

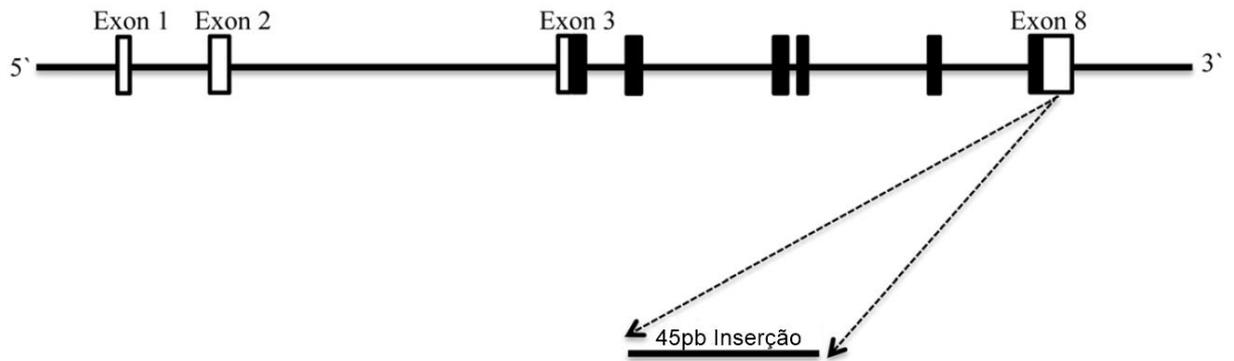


Figura 6. Polimorfismo do Gene *UCP2*.
Fonte: adaptado Hashemi *et al.* (2014).

1.5.3 Genes do Controle Imunológico

1.5.3.1 Gene *HLA-G*

O gene *HLA-G* está localizado no cromossomo 6 (região 6p22.1), composto por oito éxons que abrangem um tamanho de 4kb. Esse gene pode ser transcrito a partir de sete *splicing* alternativos, que gera, a partir de um único RNAm, 7 isoformas de proteínas distintas: quatro isoformas ligadas a membrana (*HLA-G1*, *HLA-G2*, *HLA-G3* e *HLA-G4*); e três isoformas solúveis (*HLA-G5*, *HLA-G6* e *HLA-G7*). É um gene do sistema Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leukocyte Antigen*) e faz parte do Complexo Principal de Histocompatibilidade - MHC (HYLENIUS *et al.*, 2004; BOUTEILLER, 2015).

As principais funções das isoformas da *HLA-G* relacionam-se a indução da inibição imunitária (tolerância imunológica), que pode ser benéfica na proteção de rejeições (gestação e transplante), ou deletéria quando expresso por um tumor, protegendo-o da ação antitumoral. É uma molécula de verificação, em que sua regulação, função e mecanismos de ação possuem grande importância patológica, pois normalmente sua expressão é restrita em alguns tecidos. No entanto, existem condições que conduzem ao aumento da expressão da *HLA-G*, como em doenças inflamatórias e infecções virais (BRENOL *et al.*, 2012; CAROSELLA *et al.*, 2015).

1.5.3.1.1 Polimorfismo do Gene *HLA-G* (rs371194629)

Existem diversos polimorfismos no gene *HLA-G* descritos na literatura, presentes em íntrons e éxons, o que influencia na função da proteína a ser expressa. Essas variações podem

ser classificadas de quatro formas: variação na região reguladora 5'; variação na região de codificação; variação na região 3'UTR; e variação de alelos completos (CAROSELLA *et al.*, 2015).

Na região 3' UTR já foram identificadas 19 variações, incluindo o INDEL de 14 bp (rs371194629 ou rs66554220), que ocorre no éxon 8 (Figura 7). Esse polimorfismo envolve a estabilidade e a expressão do RNAm, onde o alelo deleção tem sido visto como promotor de maior estabilidade ao RNAm e conseqüentemente maior expressão da HLA-G, efeitos contrários da sua inserção (BRENOL *et al.*, 2012; BORTOLOTTI *et al.*, 2014; CASTELLI *et al.*, 2014a; CASTELLI *et al.*, 2014b).

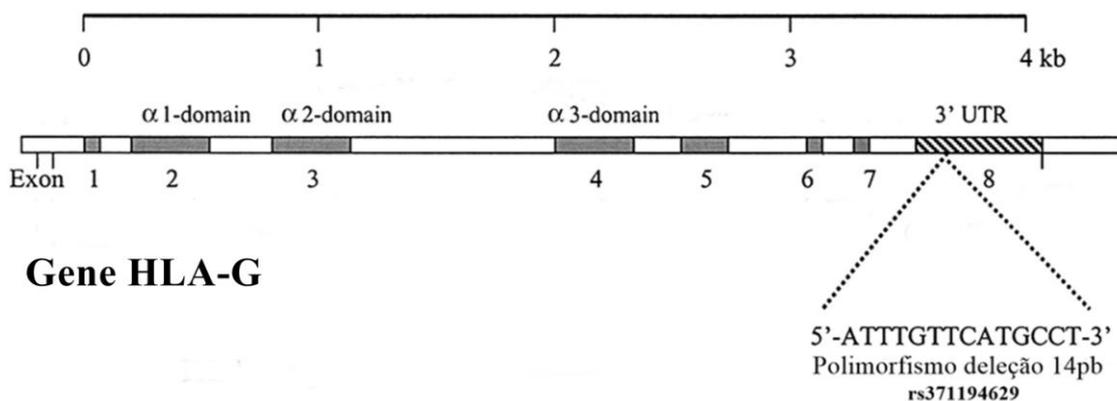


Figura 7. Polimorfismo do Gene *HLA-G*.
Fonte: adaptado de Hylenius *et al.* (2004).

1.5.3.2 Gene *IL-1a*

O gene *IL-1a* localiza-se no cromossomo 2 (região 2q14.1), composto por 7 éxons que abrangem aproximadamente 10kb. Expressa uma das isoformas da IL-1, que é sintetizada em vários tipos de células como macrófagos, queratinócitos, linfócitos B e fibroblastos. Essa é multifuncional e está relacionada a comunicação celular (autocrina e paracrina), envolvida no processo inflamatório, na resposta imunológica e na hematopoiese. A IL-1a é produzida como uma proteína longa, retida na célula, que sofre clivagem pela proteína calpaína, tornando-a mais curta e madura. Essa então é secretada pelas células do sistema imunitário para influenciar as funções de outras células (WERMAN *et al.*, 2004; HUANG *et al.*, 2015).

Estudos apontam que a IL-1a desempenha um papel importante na regulação da resposta imunitária na promoção ou bloqueio dos processos de tumorigênese, proliferação celular, angiogênese, invasão e metástase. Esses achados conflitantes justificam-se pela variabilidade genética, que pode afetar a resposta imune e inflamatória (WANG *et al.*, 2016).

1.5.3.2.1 Polimorfismo do Gene *IL-1a* (rs3783553)

Esse polimorfismo caracteriza-se por ser uma inserção/deleção de 4pb na região 3'UTR. Essa região é o local de ligação de microRNAs (miR-122 e miR-378) responsáveis pela regulação da expressão da proteína IL-1a. Na existência de um polimorfismo nessa região, a força de ligação do microRNA com o RNAm é alterada, comprometendo a regulação da expressão protéica (HUANG *et al.*, 2015; YAN *et al.*, 2015)

Essa falha de regulação tem sido associada a diferentes níveis de expressão da IL-1a, relacionada ao desenvolvimento de diversos tipos de câncer e com a osteoartrite (YANG *et al.*, 2015; MA, ZHOU, 2016). Estudos sugerem que essa variação dentro da região 3'UTR pode ter duas consequências: a variação pode afetar o local de regulação, alterando a estabilidade do microRNA no RNAm; ou pode criar um local alvo de um outro microRNA, conforme exposto na Figura 8 (SLABY *et al.*, 2012)

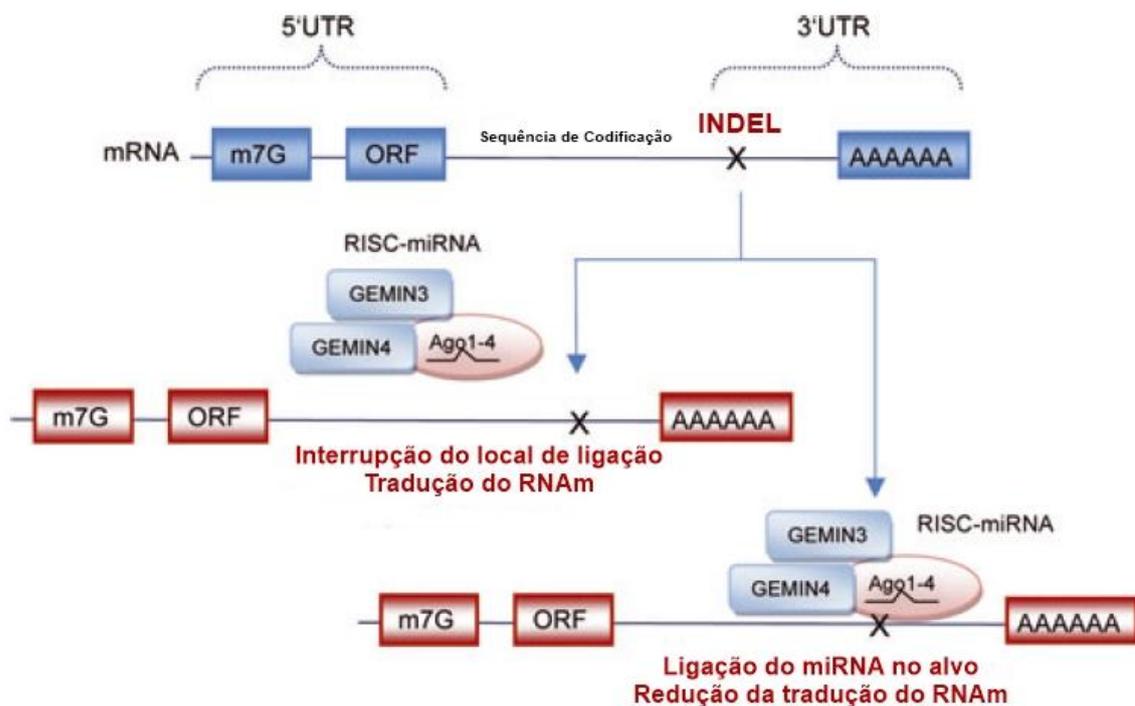


Figura 8. Esquema de interação do Polimorfismo INDEL do gene *IL-1a* e miRNA.
Fonte: adaptado de Slaby *et al.* (2012).

1.5.3.3 Gene *IL-4*

O gene *IL-4* está localizado no cromossomo 5 (região 5q31.1), composto por 4 éxons e 3 íntrons que abrangem cerca 10kb. Este gene é responsável pela expressão da glicoproteína IL-4, uma citocina anti-inflamatória de 18kDa que regula o equilíbrio de citocinas Th1/Th2,

expressa principalmente pelos basófilos, mastócitos, eosinófilos, linfócitos Th2, células epiteliais, células endoteliais e fibroblasto. Esta molécula esta envolvida na proliferação celular, expressão gênica e prevenção da apoptose de varias células (UI-HAQ, NAZ, MESAIK, 2016; ZANG *et al.*, 2016).

A IL-4 desempenhar um papel significativo na progressão de vários distúrbios imunológicos, ressaltando-se as alergias e doenças autoimunes. Além disso, tem-se observado o seu envolvimento com o processo de carcinogênese, na asma, nas doenças do sistema nervoso central e nas doenças infecciosas (ZHU *et al.*, 2013; UI-HAQ, NAZ, MESAIK, 2016). Estudos sugerem que a idade e a existência de polimorfismos estão entre os fatores que podem influenciar na expressão e função da IL-4, conduzindo a uma resposta imune alterada, que aumenta a suscetibilidade de doenças inflamatórias (PLACKETT *et al.*, 2004; WU *et al.*, 2015).

1.5.3.3.1 Polimorfismo do Gene *IL-4* (rs79071878)

Esse polimorfismo se caracteriza por uma variação do número de repetições em tandem (VNTR) de 70pb no íntron 3 (Figura 9), com três diferentes alelos (com 1, 2 e 3 repetições), que podem alterar o nível de expressão da citocina (PINTO *et al.*, 2015; AMADOR *et al.*, 2016). Estudos apontam que alelos desse polimorfismo podem estar associados à diversas doenças inflamatórias, à gravidade da artrite reumatoide, ao prognóstico de alguns tipos de câncer e à suscetibilidade para síndrome da fragilidade em idosos (BUCHS *et al.*, 2000; GENEVAY *et al.*, 2002; PÉREZ-SUAREZ *et al.*, 2015; AMADOR *et al.*, 2016).

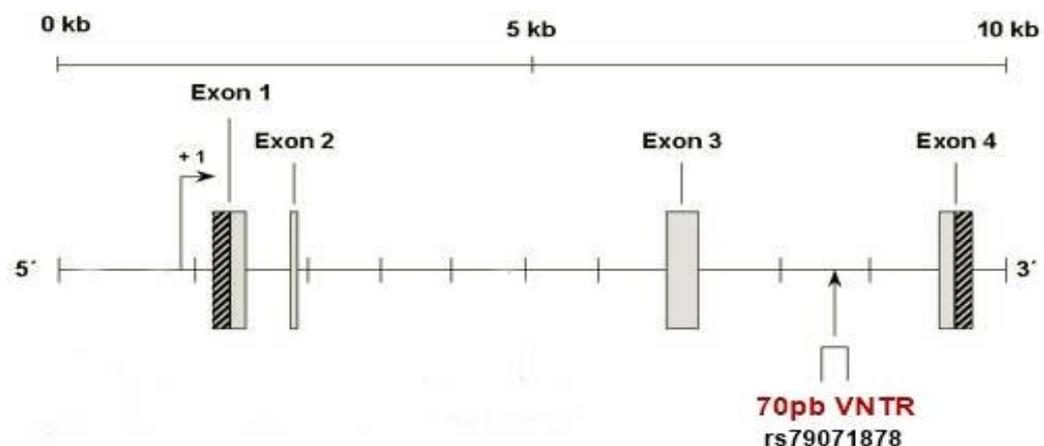


Figura 9. Polimorfismo do Gene *IL-4* (rs79071878).
Fonte: adaptado de Gonzáles *et al.* (2001).

1.5.3.4 Gene *NFκB1*

O gene *NFκB1* está localizado no cromossomo 4 (região 4q24), composto por 25 éxons que abrangem um tamanho de aproximadamente 156kb. Esse gene é responsável pela expressão das proteínas p105 e p50. A proteína p50 é originada da remoção da sequência C-terminal, mediada pelo proteossoma 26S, da proteína p105 (Figura 10). A p50 é um fator de transcrição importante em vários processos fisiológicos e patológicos, incluindo a proliferação e diferenciação celular, resposta inflamatória e imunitária, apoptose, sobrevivência celular, reações ao estresse celular e ao desenvolvimento de câncer (YU, MAN, HUANG, 2009; YANG *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2015).

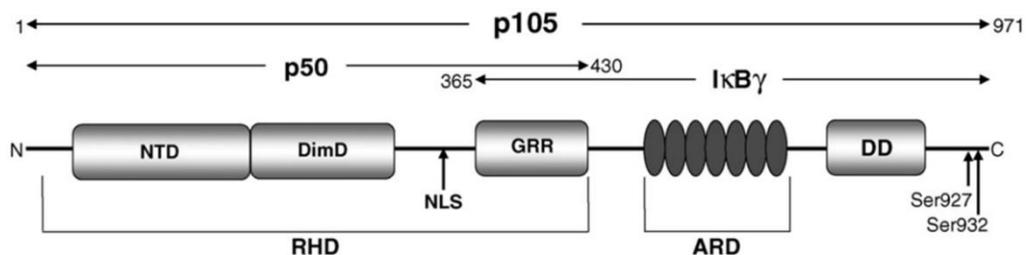


Figura 10. Estrutura da Proteína p105.
Fonte: adaptado de Pereira e Oakley (2008).

Em geral o complexo da NFκB1 encontra-se inativado no citoplasma, ligado a proteínas inibidoras de NFκB, chamadas de IκBs. Existem várias vias que conduzem à ativação da NFκB1, por estímulos intra e extracelulares, resultantes da exposição celular a citocinas inflamatórias, exposição à luz ultravioleta, hipóxia, aumento das espécies reativas de oxigênio e produtos bacterianos e virais. Esses estímulos ativam o complexo cinase IκB (IKK), que promove a remoção da sequência C-terminal, ativando a subunidade p50. Essa por sua vez desloca-se para o núcleo e regula a expressão de genes das mais variadas funções biológicas (YAMINI, 2015; CARTWRIGHT, PERKINS, WILSON, 2016).

Entre as proteínas reguladas pela NFκB1 estão as mediadoras da resposta inflamatória, que convergem com a proliferação celular, apoptose e angiogênese. O papel da p50 na resposta aos danos no DNA revela que esta subunidade é necessária para a manutenção do genoma e que sua perda resulta no comprometimento da longevidade e o desenvolvimento de doença crônica e do câncer (KOLOVOU *et al.*, 2014; YAMINI, 2015; ZHANG *et al.*, 2015; CARTWRIGHT, PERKINS, WILSON, 2016).

1.5.3.4.1 Polimorfismo do Gene *NFκB1* (rs28362491)

O gene *NFκB1* possui um polimorfismo funcional entre duas regiões promotoras, caracterizado pela inserção/deleção de 4pb (-94ins/del ATTG, rs28362491), como observado na Figura 11. Com a presença da deleção de 4pb se observou uma perda da ligação de proteínas nucleares, levando a redução significativa da atividade do promotor e, consequentemente, a níveis mais baixos de proteína p50. Assim, este polimorfismo parece estar associado a várias doenças, tais como câncer e doenças inflamatórias (YANG *et al.*, 2014; CHEN, CAI, LIANG, 2015; LAI *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2015).

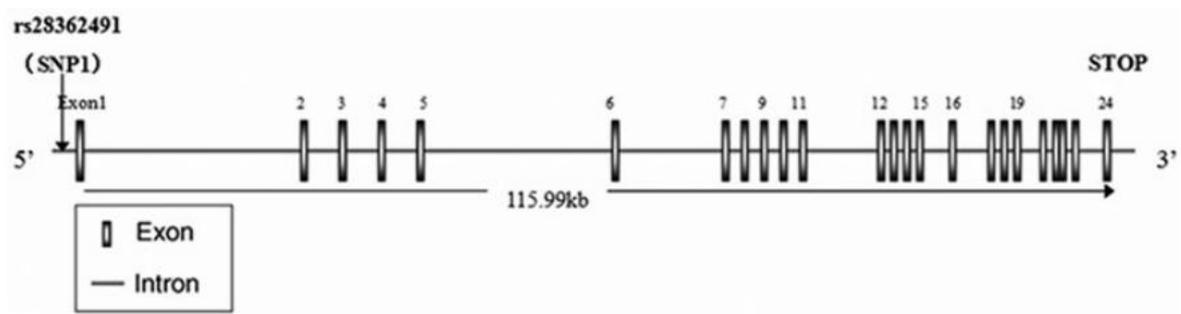


Figura 11. Polimorfismo do Gene *NFκB1* (rs28362491).

Fonte: Yang *et al.*, 2014.

2 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial. Estudos apontam que em 2050 a população idosa será de cerca de 2,4 bilhões. Estas estimativas estão relacionadas ao aumento da expectativa de vida, frequente tanto nos países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. O aumento da expectativa de vida tem sido associado ao aumento da prevalência de doenças crônicas degenerativas, que geralmente estão associadas ao comprometimento da capacidade funcional do idoso e aos custos aumentados com saúde (HANSEN *et al.*, 2011; UNFPA, 2012; CAMPOLINA *et al.*, 2013; ONU, 2013).

O processo de envelhecimento é um conjunto de modificações morfofuncionais, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas, que ocorrem de maneira sequencial, individual e acumulativa, direcionando para uma perda progressiva da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente e de manutenção da homeostase, com resultados distintos nas funções do organismo (FERREIRA *et al.*, 2010; CHAGAS, ROCHA, 2012).

Na tentativa de esclarecer os processos biológicos da saúde do idoso, bem como as doenças relacionadas à idade, surge o conceito de biomarcadores do envelhecimento, sinais biológicos que podem refletir a taxa de envelhecimento, permitindo avaliar os efeitos da longevidade sobre a idade fisiológica. Com o auxílio dessa ferramenta, podem-se prever as funções coerentes com a idade individual (SPROTT, 2010).

Com o avanço da biologia molecular, diversas moléculas têm sido descritas como biomarcadores do envelhecimento, tais como: marcadores inflamatórios, hormônios, marcadores de estresse oxidativo, encurtamento dos telômeros, entre outros. No entanto, nem sempre são realmente comprovados em humanos, pois se trata de um fenômeno complexo, onde somente um biomarcador não explica a idade biológica individual, que é heterogênea para redução da capacidade funcional de sistemas fisiológicos (SIMM, JOHNSON, 2010).

Esse comprometimento funcional resulta nas síndromes geriátricas, que são condições clínicas que envolvem múltiplos sistemas, podendo ter uma fisiopatologia comum, apesar de suas diferentes apresentações, incapacidade cognitiva, instabilidade postural, incontinência, imobilidade, etc. Logo, o conhecimento das particularidades do envelhecimento é necessário para intervenções que priorizem a saúde do idoso (MORAES, MARINO, SANTOS, 2010; LIMPAWATTANA *et al.*, 2011).

3 APLICABILIDADE

A avaliação da capacidade funcional é um instrumento de investigação utilizado por geriatras e gerontólogos para avaliar o estado geral de saúde do idoso. É um dos pilares de cuidados geriátricos, por fazer parte de um processo de diagnóstico interdisciplinar e multidimensional, a fim de desenvolver um plano coordenado e integrado de tratamento e acompanhamento em longo prazo, identificando os déficits de saúde (ELLIS *et al.*, 2011; PARKS *et al.*, 2012; MOHILE, MAGNUSON, 2013).

Essa ferramenta de avaliação inclui informações sobre o estado clínico-funcional da pessoa idosa, na busca de problemas que podem gerar situações complexas, para auxiliar na elaboração de um plano terapêutico adequado (SANCHEZ, MOTA, 2009). Essas informações abordam a funcionalidade global, a existência de comorbidades, as condições socioeconômicas, a presença de síndromes geriátricas, a revisão de medicamentos, estado nutricional, entre outras (KARNAKIS, GIGLIO, 2012).

A aplicação desse instrumento facilita a identificação precoce de problemas de natureza biopsicossocial, através de testes e escalas padronizadas, que auxiliam o planejamento de cuidados mais eficazes, eficientes e seguros. Essa abordagem reduz a ocorrência de possíveis iatrogenias e limita o agravamento do comprometimento funcional do idoso (WELSH, GORDON, GLADMAN, 2013).

Estudos apontam para os benefícios relacionados à avaliação da funcionalidade nos serviços de assistência ao idoso (hospital, hospital-dia, ambulatório e domicílio), evidenciando que essa prática associa-se com menores gastos com saúde, redução do número e tempo de internações, redução das institucionalizações, melhora da qualidade de vida, menor frequência de polifarmácia, melhora no desempenho nas atividades de vida diárias e redução dos índices de mortalidade (NISHINAGA, 2007).

A utilização dessa abordagem em diferentes grupos de idosos permite a investigação de complicações relacionadas à saúde dessa população. Com suas escalas de rastreio, a identificação da funcionalidade global pode ser quantificada, permitindo a comparação entre os fatores de riscos relacionados ao envelhecimento fisiológico e patológico. Além disso, mostra-se eficiente como um instrumento de acompanhamento de intervenção clínica, seja dentro de estratégias de prevenção ou de tratamento.

Os múltiplos aspectos que envolvem o envelhecimento obrigam a geração de pesquisas que possam entender as alterações progressivas não patológicas, biológicas e fisiológicas que influenciam na capacidade funcional do idoso. A realização desses estudos busca o envelhecer bem sucedido, com qualidade de vida, que só pode ser compreendido na

sua totalidade através de estudos interdisciplinares, com a integração das áreas biológicas, clínicas e sociais (NETTO, 2011).

Essa integração da área clínica com a biológica é o método de estudo das investigações translacionais, que em geriatria da origem ao termo gerontologia biomédica ou biogerontologia. Tal abordagem busca explicações para o processo de envelhecimento a nível molecular ou celular, bem como das doenças relacionadas ao mesmo e o seu reflexo sobre as condições clínicas dos pacientes (NETTO, 2011, BOLLHEIMER *et al.*, 2013).

Os parâmetros obtidos na avaliação clínica e funcional podem ser associados aos potenciais biomarcadores, permitindo a visualização global do processo de envelhecimento, desde as alterações moleculares até os reflexos sobre a capacidade funcional, que interferem sobre a qualidade de vida dos idosos. A aproximação entre esses parâmetros facilitam a identificação de problemas remediáveis que implicam na prevenção, tratamento, prognóstico e na reabilitação em saúde do idoso.

Assim, a proposta do presente estudo é aplicável por buscar entender a associação entre processo de envelhecimento e a capacidade funcional, considerando os polimorfismos de biomarcadores do envelhecimento, identificados no sangue periférico, e os instrumentos de domínio clínico-funcional. Esse conhecimento esclarece a compreensão da suscetibilidade ao desenvolvimento de incapacidades no envelhecimento.

A análise desses biomarcadores baseia-se na perspectiva de utilizá-los como um teste de rastreio populacional, o que facilitará um diagnóstico precoce das possíveis incapacidades. Assim, a identificação de associações desses polimorfismos com incapacidades funcionais poderá permitir, futuramente, o rastreio de idosos com maior suscetibilidade de desenvolver as mesmas, permitindo instituir o monitoramento e o tratamento precoce, diminuindo o risco da morbimortalidade e, conseqüentemente, os custos com saúde.

O ensaio utilizado para investigação desses biomarcadores possui características ideais para um *screening* populacional: metodologia minimamente invasiva, com aplicabilidade relativamente fácil e rápida, de baixo custo e que exige pouca quantidade de DNA do paciente. Sua aplicação na rotina clínica poderá auxiliar a prever a saúde do idoso de forma interdisciplinar, embasar estratégias de prevenção, facilitar a gestão e a elaboração de futuros planos de cuidados.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo foi investigar a possível associação entre a variabilidade dos polimorfismos presentes em biomarcadores do envelhecimento (*TP53*, *MDM2*, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* e *NFkB1*) e a capacidade funcional do idoso.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demonstrar o perfil clínico e funcional de 228 idosos.
- Identificar o perfil de ancestralidade genética de 228 idosos.
- Investigar a frequência dos polimorfismos dos genes *TP53*, *MDM2*, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* e *NFkB1* de 228 idosos.
- Analisar o risco de variantes dos polimorfismos dos genes *TP53*, *MDM2*, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* e *NFkB1* para a capacidade funcional de 228 idosos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado a partir do aceite do Orientador (Anexo I), do Coorientador, da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Núcleo de Pesquisa em Oncologia – NPO/UFPA (Anexo II), Hospital Universitário João de Barros Barreto – HUIBB/UFPA (Anexo III), a autorização do Laboratório de Exercício Resistido em Saúde – LERES/UEPA como instituição coparticipante e da autorização dos voluntários a partir da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice I), após os mesmos terem sido informados dos riscos e benefícios da avaliação ao qual foram submetidos, de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012, que consta de todas as informações acerca da pesquisa.

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal analítico comparativo, desenvolvido a partir da avaliação clínico-funcional e análise dos polimorfismos presentes em biomarcadores do envelhecimento (*TP53*, *MDM2*, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1 α* , *IL-4* e *NFKB1*).

5.2 AMOSTRA

A amostra foi composta por 235 idosos, sendo 113 do LERES/UEPA e 122 do HUIBB/UFPA. Foram aceitos no estudo, indivíduos de ambos os gêneros, com idade igual ou superior a 60 anos, oriundos das duas instituições listadas acima, que demonstrassem interesse na participação voluntária no estudo, através da assinatura do TCLE. Em casos de analfabetismo ou incapacidade motora para escrever, os indivíduos que contribuíram com o estudo foram acompanhados por seu representante legal e convidados a assinar o TCLE ou deixar sua impressão digital, após a explicação detalhada do presente estudo.

Foram excluídos do estudo, sete indivíduos por não possuírem informações completas dos seus dados sobre o polimorfismo dos biomarcadores, totalizando somente 228 idosos para análise do estudo. Além desse critério de exclusão foram citados outros: indivíduos que apresentaram dificuldade para responder os questionários e/ou impossibilitados de realizar os testes da funcionalidade, os que no momento da aplicação da avaliação apresentar sinais de instabilidade hemodinâmica ou impossibilidade de realizar a coleta de sangue periférico.

5.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados da pesquisa foi realizada em cinco etapas: aplicação da avaliação clínica e funcional, coleta de sangue total, extração e quantificação do DNA, genotipagem para determinação da ancestralidade individual e para investigação dos polimorfismos de biomarcadores do envelhecimento, ambos de leucócitos do sangue periférico.

5.3.1 Avaliação Clínica e Funcional

A avaliação clínica e funcional caracterizou-se por ser um instrumento interdisciplinar, baseada em escalas e testes quantitativos, permitindo uma visão global da saúde dos pacientes (Anexo IV). Foi subdividida em: Avaliação Sociodemográfica, Clínica e Epidemiológica e da Funcionalidade.

5.3.1.1 Avaliação Sociodemográficos

A avaliação sociodemográfica coletou dados que facilitaram a caracterização da amostra, incluindo: identificação, gênero, idade, cor da pele, estado civil, escolaridade, profissão e ocupação atual.

5.3.1.2 Avaliação Clínica e Epidemiológica

Esse item destinou-se a investigar as possíveis doenças diagnosticadas, as queixas de saúde, os hábitos de vida (etilismo, tabagismo e sedentarismo) e as comorbidades presente. Para o histórico de etilismo o idoso foi classificado como: não etilista, etilista, ex-etilista. Para o histórico de tabagismo foi classificado como: não tabagista, tabagista, ex-tabagista. No que se refere ao sedentarismo o idoso foi classificado como: ativo (pratica exercício físico regularmente, pelo menos duas vezes por semana) e sedentário (não faz nenhum tipo de exercício físico regular).

A presença de comorbidades foi avaliada através do Índice de Comorbidades de Charlson (ICC). O ICC é um instrumento que considera o número e a severidade das comorbidades, inclui 19 condições clínicas, com pesos de valores 0 a 6 (0 para aquelas condições fora as 19 presentes na escala), atribuídos mediante o risco de mortalidade, sendo

posteriormente somados, com uma pontuação que varia de 0 a 43 pontos, ajustado pela idade (HALL *et al.*, 2004; PERKINSA *et al.*, 2004; MARCHENA-GOMEZ *et al.*, 2009).

5.3.1.3 Avaliação da Capacidade Funcional

A avaliação da capacidade funcional incluiu a aplicação da Escala de Katz (Atividades Básicas de Vida Diária - ABVD), a Escala de Lawton (Atividades Instrumentais de Vida Diária - AIVD), Escala de Avaliação das Atividades Avançadas de Vida Diária (AAVD), Escala *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (PS-ECOG), a avaliação dos sistemas funcionais e avaliação funcional nutricional.

A Escala de Katz avaliou as ABVD, referentes às tarefas necessárias para o cuidado com corpo ou autopreservação, foi composta por 6 domínios, com um escore total que varia de 6 a 18 pontos, permitindo classificar o idoso como independente (6 pontos), semidependente (7 a 16 pontos) e dependente (acima de 16 pontos) (QUARESMA, 2008; AFONSO *et al.*, 2013; JUNG *et al.*, 2013).

A Escala de Lawton avaliou as AIVD, referentes às tarefas necessárias para o cuidado com o domicílio ou atividades domésticas, foi composta por 9 domínios, com um escore total que varia de 9 a 27 pontos, permitindo classificar o idoso como dependente (9 pontos), semidependente (10 a 18 pontos) e independente (19 a 27 pontos) (NOGUEIRA, GARCIA, 2008; MELO, SAINTRAIN, 2009; FLORIANÓPOLIS, 2011).

A Escala para avaliação das AAVD, referente às atividades produtivas, recreativas e sociais, foi composta de 12 perguntas, com um escore total que varia de 12 a 36 pontos, quanto maior a pontuação melhor a funcionalidade do idoso. Os idosos foram classificados também segundo a quantidade de atividades realizadas: mais ativos, os que realizavam quatro ou mais atividades; menos ativos, os que realizavam três ou menos atividades (RODRIGUES, NERI, 2012; FIGUEIREDO *et al.*, 2013; OLIVEIRA, NERI, D'ELBOUX, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2015).

A Escala PS-ECOG, avaliou como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente, com um escore que varia de 0 a 5 pontos, permitindo classificar o paciente com o índice 0 (atividade normal), 1 (sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal), 2 (fora do leito por mais de 50% do tempo), 3 (no leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos), 4 (preso no leito) e 5 (morto) (ECOG, 2006; CORREA *et al.*, 2012).

5.3.1.4 Avaliação dos Sistemas Funcionais

A avaliação dos sistemas funcionais incluiu testes apropriados para a análise da cognição (Escala Mini-Exame do Estado Mental – MEEM), humor (Escala de Depressão Geriátrica de Yesavage – GDS 15) e mobilidade (Teste *Timed Up and Go* – TUG; Escala de Mobilidade e Equilíbrio Tinetti – TT), indicada pela sua simplicidade, rapidez, portabilidade, fidedignidade e pela sua utilidade como indicadora da presença de incapacidades (MORAES, 2012).

A função cognitiva foi avaliada através do MEEM, composto por 11 domínios, com o escore total que varia de 0 a 30 pontos. É um teste de rastreio que possibilita classificar o idoso como normal ou com possível demência, considerando sua escolaridade, com escore de normalidade de 13 pontos para analfabetos, 18 pontos para aqueles entre 1 e 8 anos de estudo e 26 pontos para aqueles com mais de 8 anos de estudo (LENARDT *et al.*, 2013; RAZALI *et al.*, 2014).

O humor foi avaliado pela GDS-15, composta por 15 perguntas, com escore total que varia de 0 a 15 pontos. Através dessa escala pode-se obter o resultado dentro da normalidade (0 a 5 pontos), com depressão (6 a 10 pontos) ou com depressão grave (11 a 15 pontos) (FERRARI, DALACORTE, 2007; PRATA *et al.*, 2011).

A mobilidade foi analisada através do TUG e do TT. No TUG o idoso foi submetido a um trajeto de 3 metros de ida e volta, sendo devidamente cronometrado e classificado conforme o tempo de desempenho: mobilidade normal (<10s); boa mobilidade (11-20s); mobilidade regular (21-30s) e mobilidade prejudicada (>30s) (MARTINS, MAIA, PEREIRA, 2007; BRETAN *et al.*, 2013).

O TT avaliou a mobilidade levando em consideração o risco de queda, subdivido em 16 domínios, de 1 a 9 (avalia o equilíbrio) e de 10 a 16 (avalia a marcha). Possui um escore que varia de 0 a 28 pontos, permitindo classificar o idoso com alto risco de queda (<19 pontos), risco moderado de queda (19 a 24 pontos) e baixo risco de queda (>24 pontos) (SILVA *et al.*, 2008; KARUKA, SILVA, NAVEGA, 2011).

5.3.1.5 Avaliação do Estado Nutricional

A avaliação funcional nutricional foi realizada através da mensuração do peso, altura, índice de massa corpórea, perímetro da panturrilha e na aplicação da Miniavaliação Nutricional (MAN), um instrumento rápido e fácil de ser aplicado, com o poder de detectar o

risco elevado de desnutrição. Composta por 18 itens divididos em Triagem e Avaliação Global, com um escore que varia de 0 a 30 pontos, permitindo classificar o idoso com estado nutricional normal (27 a 30 pontos), sob risco de desnutrição (17 a 23,5 pontos) e desnutrido (<17 pontos) (CALVO *et al.*, 2012; URREA, MESEGUER, 2013).

Como subitem da MAN, foi avaliado o Perímetro da Panturrilha (PP), que é o perímetro máximo no plano perpendicular à linha longitudinal da panturrilha, uma medida sensível para avaliação da massa muscular, onde a redução indica a diminuição da força da musculatura. As medidas menores que 31 cm indicam redução da massa muscular (sarcopenia) e estão associadas ao maior risco de quedas, diminuição da força muscular e dependência funcional. As medidas entre 31 e 34 cm podem significar uma tendência à sarcopenia. E as medidas acima de 35 cm estão dentro da normalidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; AMORIM, PESSOA, 2014).

5.3.2 Coleta do Sangue Total

A investigação de polimorfismos de biomarcadores do envelhecimento foi realizada utilizando uma amostra do sangue total (4ml) do paciente, coletado no LERES e no HUIBB, em tubo EDTA utilizando métodos bem estabelecidos e por profissionais devidamente capacitados, evitando possíveis complicações provenientes dessa etapa da pesquisa.

Esse material foi devidamente armazenado, congelado a -20°C, no Núcleo de Pesquisa em Oncologia, para posterior análise relacionada exclusivamente ao presente estudo. Após a análise, o material biológico será devidamente descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do sujeito da pesquisa.

5.3.3 Extração, Quantificação e Diluição do DNA

Para análise dos polimorfismos foi necessária a extração do DNA genômico de leucócitos do sangue periférico, usando o Kit Mini Spin Plus (P.250, Biopur, Biometrix, Brasil). O kit abrange as seguintes etapas: lise da amostra, ligação do DNA genômico à membrana do tubo, lavagem da membrana e eliminação do etanol e eluição do DNA genômico (Figura 12), seguindo o protocolo para extração do sangue total de humanos (ANEXO VI).

A quantificação do DNA foi realizada no Espectrofotômetro NanoDrop 1000 (Thermo Scientific NanoDrop 1000; NanoDrop Technologies, Wilmington, DE). Depois de quantificada a mostra foi diluída para uma concentração de 10ng/ul.

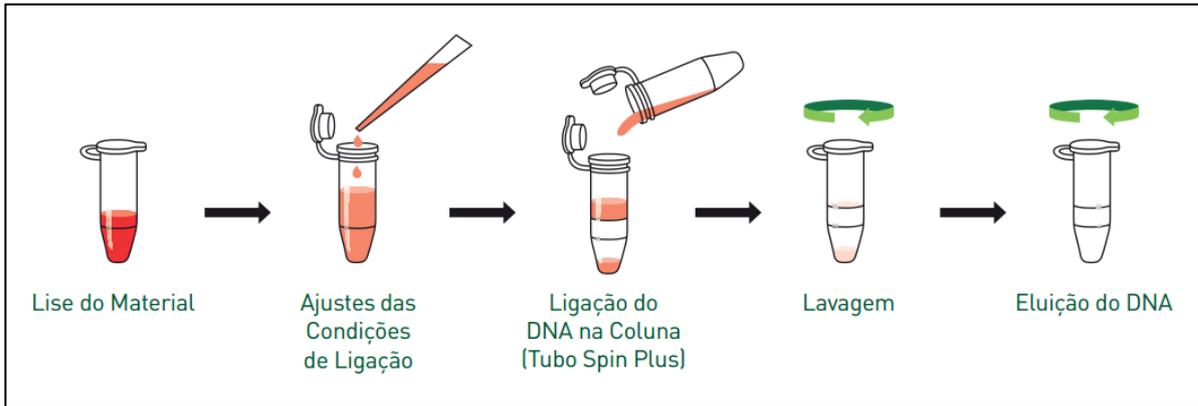


Figura 12. Extração do DNA genômico.
Fonte: Biopur, 2014.

5.3.4 Determinação da Ancestralidade

A análise da ancestralidade das amostras foi realizada de acordo com Santos et al. (2010), utilizando 48 marcadores informativos de ancestralidade autossômica (AIMS). Foram realizadas três reações de PCR multiplex, cada uma com 16 marcadores. Os amplicons de PCR foram analisados por eletroforese usando o sequenciador ABI *Prism 3130* e o *software GeneMapper ID v.3.2*. As proporções individuais de ancestralidade genética Europeia, Africana e Ameríndia foram estimadas usando o *software Structure V.2.3.3*, assumindo três populações parentais (europeia, africana e ameríndia) (CARVALHO *et al.*, 2015).

5.3.5 Análise dos Polimorfismos

Os 8 polimorfismos do estudo foram genotipados (Quadro 1) por uma reação de PCR multiplex seguida de uma eletroforese capilar. Para as amplificações foram utilizados 0,5 µL do kit QIAGEN Multiplex PCR (QIAGEN, Alemanha), 1,0 µL de Q-solution, 1,0 µL de Primer Mix, 2,0 µL de água e 20 ng de DNA. A PCR foi realizada seguindo o protocolo a seguir: uma desnaturação inicial a 95°C por 15 minutos, 35 ciclos a 94 °C por 45 segundos, 60°C por 90 segundos e 72°C por 60 segundos, seguidos de uma extensão final de 70°C por 30 minutos. A análise dos amplicons de PCR foi realizada a partir de uma eletroforese usando o sequenciador ABI *Prism 3130* e o *software GeneMapper ID v.3.2*.

Quadro 1. Caracterização Técnica dos Polimorfismos INDEL Investigados.

Gene	Identificação	Tipo	Comp.	Iniciadores	Amplificação
TP53	rs17878362	INDEL	16 pb	F-5'GGGACTGACTTTTCTGCTCTTGT3'	148-164 pb
				R-5'GGGACTGTAGATGGGTGAAAAG3'	
TP53	rs17880560	INDEL	6 pb	F-5'TCCATTTCATAACTCAGGAACCA3'	135-141 pb
				R-5'TTAAATCCCGTAATCCTTGGTG3'	
MDM2	rs3730485	INDEL	40 pb	F-5'GGAAGTTTCCTTTCTGGTAGGC3'	192-232 pb
				R-5'TTTGATGCGGTCTCATAAATTG3'	
UCP2	-	INDEL	45 pb	F-5'CCCACACTGTCAAATGTCAACT3'	119-164 pb
				R-5'CCATGCTTTCCTTTTCTTCT3'	
HLA-G	rs371194629	INDEL	14 pb	F-5'CTGTTTAAAGTGTCAACCCCTCAC3'	192-206 pb
				R-5'CAGTTCAGCATGAGGAAGAGG3'	
IL-1a	rs3783553	INDEL	4 pb	F-5'TGGTCCAAGTTGTGCTTATCC3'	230-234 pb
				R-5'ACAGTGGTCTCATGGTTGTCA3'	
IL-4	rs79071878	VNTR	70 pb	F-5'AGGGTCAGTCTGGCTACTGTGT3'	147/217/287 pb
				R-5'CAAATCTGTTCACTCAACTGC3'	
NFKB1	rs28362491	INDEL	4 pb	F-5'TATGGACCGCATGACTCTATCA3'	366-370 pb
				R-5'GGCTCTGGCATCCTAGCAG3'	

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva dos dados referentes à caracterização da amostra, utilizando a frequência absoluta, porcentagens, média e desvio padrão. As variáveis quantitativas foram primeiramente submetidas ao teste Kolmogorov-Smirnov para análise da distribuição de normalidade.

As frequências alélicas e genóticas dos polimorfismos foram determinadas por contagem direta dos alelos, e em seguida foi calculado o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) utilizando o software *Alerquein 3.5.1.2*. As proporções individuais das ancestralidades genéticas europeia, africana e ameríndia foram estimadas através do *software Structure 2.3.3*.

Para analisar a associação dos polimorfismos estudados com as variáveis da capacidade funcional, foi realizada uma análise de variância entre os grupos de genótipos de cada polimorfismos, através dos testes de Kruskal-Wallis e o Mann Whitney. Os mesmos testes foram aplicados para fazer análise comparativa da variância das categorias da capacidade funcional. Para análise de risco dos polimorfismos sobre as variáveis da capacidade funcional, foi realizada uma Regressão Logística controlada pelas covariáveis: gênero, idade, comorbidade e sedentarismo.

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o pacote estatístico do software *SPSS 20.0*, respeitando o nível de significância de 5% (p-valor $\leq 0,05$).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados 228 idosos, na sua maioria mulheres (62%), com aproximadamente 70 anos de idade em média, com índice de comorbidade médio de 4,48 ($\pm 2,44$) pontos, sedentários (53%), com histórico de tabagismo (58%) e possuidores de uma ancestralidade predominantemente europeia. A descrição completa das características demográficas e clínicas da amostra estão expostas na Tabela 1.

Tabela 1: Característica demográfica e clínica da amostra de idosos investigados (n=228).

Variáveis	≤ 70 anos (n=125)	> 70 anos (n=103)	Total (n=228)
Gênero			
Masculino	47 (0.38)	40 (0.39)	87 (0.38)
Feminino	78 (0.62)	63 (0.61)	141 (0.62)
Idade			
Média (dp)	64.59 \pm 3.45	77.82 \pm 5.65	70.57 \pm 8.02
Comorbidades (ICC)			
Média (dp)	3.79 \pm 2.24	5.32 \pm 2.43	4.48 \pm 2.44
Sedentarismo			
Sim	60 (0.48)	60 (0.58)	120 (0.53)
Não	65 (0.52)	43 (0.42)	108 (0.47)
Etilismo			
Sim	70 (0.56)	43 (0.42)	113 (0.49)
Não	55 (0.44)	60 (0.58)	115 (0.51)
Tabagismo			
Sim	77 (0.62)	55 (0.53)	132 (0.58)
Não	48 (0.38)	48 (0.47)	96 (0.42)
Ancestralidade			
Europeu	0.446 \pm 0.166	0.463 \pm 0.184	0.453 \pm 0.174
Ameríndio	0.310 \pm 0.145	0.293 \pm 0.154	0.302 \pm 0.149
Africano	0.243 \pm 0.141	0.243 \pm 0.142	0.243 \pm 0.142

ICC: Índice de Comorbidade de Charlson.

No que se refere às características da capacidade funcional dos idosos incluídos no estudo, observou-se que 33% deles apresentava algum grau de limitação funcional (semidependentes ou dependentes) para as atividades básicas e instrumentais de vida diária. Aproximadamente 50% dessa população foi considerada menos ativa na realização das atividades avançadas de vida diária. No que se refere à dependência funcional, a partir na análise do PS-ECOG, observou-se que 54% dos idosos possuíam um escore maior que zero.

Nas escalas de rastreio para as síndromes ligadas aos sistemas funcionais, identificou-se que em média, os idosos possuíam sua autonomia preservada, com a cognição e o humor

dentro dos padrões de normalidade. No que se refere à independência, na mobilidade observou-se alteração em 36% dos idosos, o que pode ter refletido sobre o risco que queda, onde apresentaram alto risco para o evento queda, pelo escore médio do agrupamento total.

No estado nutrição, a condição de desnutrição foi frequente em apenas 14% dos idosos. No que se refere a sarcopenia, em média os idosos apresentaram uma tendência do desenvolvimento da mesma, com perímetro da panturrilha entre 31 e 34 cm. No entanto, 33% deles possuíam indicativos de sarcopenia, pelos mesmos métodos de triagem.

Tabela 2: Características Funcionais e Nutricionais da amostra de idosos investigados (n=228).

Variáveis	≤70 anos (n=125)	>70 anos (n=103)	Total (n=228)
Capacidade Funcional			
Atividades Básicas – ABVD	8.21 ± 3.50	9.34 ± 4.43	8.73 ± 3.98
Atividades Instrumentais – AIVD	21.85 ± 6.93	18.37 ± 7.61	20.27 ± 7.44
Atividades Avançadas – AAVD	25.47 ± 4.98	23.85 ± 4.78	24.73 ± 4.95
<i>Performace Status</i> - PS-ECOG	1.17 ± 1.50	1.70 ± 1.64	1.41 ± 1.58
Sistemas Funcionais			
Cognição – MEEM	22.20 ± 4.69	19.59 ± 5.50	21.02 ± 5.23
Humor - GDS-15	1.61 ± 2.13	1.89 ± 2.23	1.74 ± 2.18
Mobilidade – TUG	15.73 ± 9.99	19.86 ± 9.87	17.61 ± 10.13
Risco de Quedas – TT	20.59 ± 9.94	16.99 ± 10.59	18.95 ± 10.37
Estado Nutricional			
Mini-Avaliação Nutricional - MAN	24.23 ± 6.15	20.82 ± 7.89	22.69 ± 7.18
Sarcopenia			
Perímetro da Panturrilha (cm)	33.13 ± 4.14	30.85 ± 3.56	32.10 ± 4.05

ABVD: Atividade Básica de Vida Diária; AIVD: Atividades Instrumentais de Vida Diária; AAVD: Atividades Avançadas de Vida Diária; PS-ECOG: *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica 15; TUG: Teste *Time Up and Go*; TT: Teste de Tinetti; MAN: Mini-Avaliação Nutricional.

A avaliação clínica incluiu no estudo inicialmente 235 idosos, no entanto o acesso às amostras de DNA só foram obtidos com sucesso em 228 idosos, o que configurou a exclusão de sete indivíduos devido à ausência de dados genéticos que pudessem ser relacionados com as variáveis clínicas e funcionais pesquisadas. Dos 228 idosos inclusos, foi realizada a estatística para as frequências dos genótipos de cada polimorfismos, onde foi evidenciado que todos os polimorfismos apresentavam-se em HWE, como exposto na Tabela 3.

Tabela 3. Estatísticas da frequência de cada genótipo dos idosos investigados (n=228).

Biomarcadores	Identificação	Genótipo	Frequência	Equilíbrio de Hardy-Weimberg (p-valor)
<i>TP53</i>	rs17878362	DD	172 (0.75)	0.0583
		DI	53 (0.23)	
		II	3 (0.01)	
<i>TP53</i>	rs17880560	DD	148 (0.65)	0.8345
		DI	72 (0.32)	
		II	8 (0.04)	
<i>MDM2</i>	rs3730485	DD	12 (0.05)	0.7724
		DI	84 (0.37)	
		II	132 (0.58)	
<i>UCP2</i>	-	DD	100 (0.44)	0.1547
		DI	109 (0.48)	
		II	19 (0.08)	
<i>HLA-G</i>	rs371194629	DD	83 (0.36)	0.2459
		DI	102 (0.45)	
		II	43 (0.19)	
<i>IL-1a</i>	rs3783553	DD	37 (0.16)	0.2476
		DI	120 (0.53)	
		II	71 (0.31)	
<i>IL-4</i>	rs79071878	DD	35 (0.15)	0.2957
		DI	99 (0.43)	
		II	94 (0.41)	
<i>NFKB1</i>	rs28362491	DD	54 (0.24)	0.9412
		DI	115 (0.50)	
		II	59 (0.26)	

DD: Deleção/Deleção; DI: Deleção/Inserção; II: Inserção/Inserção.

A análise dos polimorfismos dos biomarcadores pela variância da funcionalidade, dos sistemas funcionais, do estado nutricional e da sarcopenia, contou com a determinação das frequências genóticas, bem como o desempenho médio de cada variável. O aprofundamento dessas análises utilizou a investigação do risco dos genótipos sobre as variáveis funcionais.

Na investigação da associação do polimorfismo do *TP53* (rs17878362), foi possível identificar que os idosos detentores do alelo D apresentaram um melhor desempenho significativo nas ABVDs, nas AAVDs, no PS-ECOG, no MEEM, no GDS-15 e no TUG. Melhor estado nutricional (MAN) e perímetro da panturrilha maior. Esses dados sugerem que o alelo D seria um fator de proteção para a funcionalidade do idoso, fato esse não observado de forma significativa, como exposto na Tabela 4. No outro polimorfismo do *TP53* (rs17880560) se observou que os idosos com alelo I possuíam um perímetro da panturrilha em média maior, sugerindo um fator de proteção, que não foi significativo (Tabela 5).

Tabela 4: Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene *TP53* (rs17878362) dos idosos investigados (n=228).

	<i>TP53</i> (rs17878362)				IIvsDIvsDD	IIvsDI+DD	Presença do Alelo D	
	II (n=3)	DI (n=53)	DD (n=172)	DI+DD (n=225)	p-valor ^a	p-valor ^b	p-valor ^c	OR (95% IC)
Funcionalidade								
ABVD	15.67 ± 4.04	8.23 ± 3.05	8.75 ± 4.14	8.63 ± 3.91	0.028	0.007	0.161	0.10 (0.00 - 2.46)
AIVD	14.00 ± 8.66	20.40 ± 7.37	20.34 ± 7.44	20.35 ± 7.40	0.224	0.088	0.389	0.33 (0.02 - 4.11)
AAVD	18.33 ± 1.15	24.46 ± 4.22	24.93 ± 5.13	24.82 ± 4.92	0.057	0.020	0.999	0.00 (0.00 - 0.00)
PS-ECOG	3.33 ± 1.15	1.34 ± 1.45	1.40 ± 1.61	1.38 ± 1.57	0.115	0.037	-	-
Sistemas Funcionais								
MEEM	15.33 ± 2.88	20.88 ± 5.84	21.16 ± 5.02	21.10 ± 5.21	0.132	0.045	0.999	0.00 (0.00 - 0.00)
GDS-15	4.67 ± 0.57	1.85 ± 2.49	1.65 ± 2.06	1.70 ± 2.16	0.056	0.017	0.771	1.02 (1.00 - 1.05)
TUG	31.00 ± 0.00	18.33 ± 9.47	17.14 ± 10.26	17.42 ± 10.07	0.070	0.035	0.999	0.00 (0.00 - 0.00)
TT	7.33 ± 9.23	19.73 ± 9.29	18.92 ± 10.63	19.11 ± 10.31	0.165	0.058	0.999	0.00 (0.00 - 0.00)
Estado Nutricional								
MAN	13.50 ± 3.04	23.30 ± 6.54	22.66 ± 7.32	22.81 ± 7.14	0.113	0.037	0.777	0.70 (0.06 - 8.09)
Sarcopenia								
PP (cm)	27.66 ± 1.52	32.06 ± 4.28	32.20 ± 3.97	32.16 ± 4.04	0.081	0.027	0.999	0.00 (0.00 - 0.00)

ABVD: Atividade Básica de Vida Diária; AIVD: Atividades Instrumentais de Vida Diária; AAVD: Atividades Avançadas de Vida Diária; PS-ECOG: *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica 15; TUG: Teste *Time Up and Go*; TT: Teste de Tinetti; IMC: Índice de Massa Corpórea; PP: Perímetro da Panturrilha; MAN: Mini-Avaliação Nutricional. DD: Deleção/Deleção; DI: Deleção/Inserção; II: Inserção/Inserção. OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança. ^aTeste de Kruskal-Wallis. ^bTeste de Mann-Whitney. ^cRegressão Logística ajustada pela idade, gênero, comorbidade e sedentarismo.

Tabela 5: Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene *TP53* (rs17880560) dos idosos investigados (n=228).

	<i>TP53</i> (rs17880560)				IIvsDIvsDD	II+DIvsDD	Presença do Alelo I	
	II (n=8)	DI (n=72)	DD (n=148)	II+DI (n=80)	p-valor ^a	p-valor ^b	p-valor ^c	OR (95% IC)
Funcionalidade								
ABVD	8.25 ± 2.65	8.18 ± 3.48	9.00 ± 4.24	8.19 ± 3.38	0.752	0.484	0.132	0.33 (0.08 - 1.38)
AIVD	18.75 ± 7.64	21.46 ± 7.01	19.80 ± 7.59	21.17 ± 7.07	0.268	0.164	0.481	0.71 (0.28 - 1.81)
AAVD	23.50 ± 3.58	24.87 ± 4.75	24.74 ± 5.11	24.72 ± 4.64	0.784	0.950	0.521	0.70 (0.24 - 2.05)
PS-ECOG	2.00 ± 1.51	1.16 ± 1.49	1.49 ± 1.62	1.25 ± 1.50	0.223	0.321	-	-
Sistemas Funcionais								
MEEM	21.75 ± 5.06	21.61 ± 5.21	20.70 ± 5.25	21.63 ± 5.16	0.385	0.167	0.829	1.07 (0.57 - 1.97)
GDS-15	1.00 ± 1.06	1.39 ± 1.78	1.94 ± 2.36	1.35 ± 1.72	0.382	0.167	0.369	0.38 (0.04 - 3.34)
TUG	19.13 ± 8.45	15.94 ± 9.66	18.29 ± 10.38	16.28 ± 9.54	0.279	0.290	0.135	0.51 (0.21 - 1.23)
TT	17.50 ± 10.83	20.13 ± 10.03	18.49 ± 10.52	19.85 ± 10.07	0.445	0.419	0.401	0.68 (0.27 - 1.66)
Estado Nutricional								
MAN	21.81 ± 6.82	24.17 ± 6.45	22.04 ± 7.45	23.92 ± 6.48	0.166	0.097	0.085	0.41 (0.15 - 1.13)
Sarcopenia								
PP (cm)	31.50 ± 3.33	33.41 ± 4.35	31.52 ± 3.81	33.21 ± 4.28	0.008	0.005	0.415	0.73 (0.35 - 1.53)

ABVD: Atividade Básica de Vida Diária; AIVD: Atividades Instrumentais de Vida Diária; AAVD: Atividades Avançadas de Vida Diária; PS-ECOG: *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica 15; TUG: Teste *Time Up and Go*; TT: Teste de Tinetti; IMC: Índice de Massa Corpórea; PP: Perímetro da Panturrilha; MAN: Mini-Avaliação Nutricional. DD: Deleção/Deleção; DI: Deleção/Inserção; II: Inserção/Inserção. OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança. ^aTeste de Kruskal-Wallis. ^bTeste de Mann-Whitney. ^cRegressão Logística ajustada pela idade, gênero, comorbidade e sedentarismo.

A proteína p53 possui uma função chave na regulação e resposta ao dano celular ao longo da vida. Dependendo das suas isoformas, a proteína é responsável por diversas funções: controle do ciclo celular, senescência, envelhecimento e a neurodegeneração. A desregulação dessa proteína, causada, por exemplo, por polimorfismos germinativos, pode levar ao desenvolvimento de doenças crônicas e ao envelhecimento precoce. Entre as alterações comuns no gene *TP53* as inserções e deleções representam 9% do total. Estudos apontam que polimorfismos nesse gene podem estar fortemente associados à síndrome da fragilidade em idosos e a sua expectativa de vida (CHUNG *et al.*, 2010; MUSTAFINA *et al.*, 2012; RICHARDSON, 2013; JORUIZ, BOURDON, 2016).

Os polimorfismos rs17878362 e rs17880560 do *TP53* alteram a expressão da p53, o que pode diminuir a expressão da proteína (MORTEN *et al.*, 2016). Esses polimorfismos abordados no presente estudo, não apresentaram risco significativo para o desenvolvimento de incapacidades funcionais. No entanto, ao comparar os grupos com os diferentes polimorfismos foram observadas diferenças no desempenho funcional, sugerindo que o alelo D (rs17878362) e o alelo I (rs17880560) conferem um fator de proteção, com desempenho melhores para todas as variáveis rastreadas e proteção para sarcopenia.

Estudos apontam que esse gene pode estar relacionado à atrofia do músculo esquelético comum no envelhecimento, à caquexia e à sarcopenia, mas os mecanismos envolvidos ainda não são totalmente compreendidos. No entanto, Renzo *et al.* (2014) investigam a associação de outro polimorfismo no *TP53* (G>C, no éxon 4, códon 72) com o risco significativo para sarcopenia, evidenciando que a genotipagem desse e de outros polimorfismos do gene *TP53* são úteis para avaliar o risco sarcopenia.

A relação entre os polimorfismos do *TP53* e o envelhecimento possui mecanismos complexos, que envolve diferentes vias de sinalização, regulação e metabolização. Como a regulação exercida pelo *feedback* da proteína MDM2. Em um estudo realizado com modelo animal, foi observado que mutações ou alterações no sítio de ligação entre a p53 e a MDM2 comprometeria a capacidade de regulação exercida pela MDM2, o que favoreceria um aumento da apoptose, levando a um envelhecimento acelerado (GANNON *et al.*, 2011).

No presente estudo, na análise geral do polimorfismo do gene *MDM2* (rs3730485), as frequências genotípicas foram 132, 84 e 12 para II, DI e DD, respectivamente. Não houve diferenças significativas entre a variância do desempenho dos itens pesquisados. O mesmo resultado se estende à estimativa dos possíveis riscos para funcionalidade do idoso associados à presença do alelo D. Esses dados podem ser mais bem observados na Tabela 6.

Tabela 6: Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene *MDM2* (rs3730485) dos idosos investigados (n=228).

	<i>MDM2</i> (rs3730485)				IIvsDIvsDD	IIvsDI+DD	Presença do Alelo D	
	II (n=132)	DI (n=84)	DD (n=12)	DI+DD (n=96)	p-valor ^a	p-valor ^b	p-valor ^c	OR (95% IC)
Funcionalidade								
ABVD	8.61 ± 3.86	9.03 ± 4.35	8.00 ± 2.66	8.89 ± 4.17	0.984	0.880	0.981	1.01 (0.33 - 3.08)
AIVD	20.18 ± 7.36	20.42 ± 7.69	20.17 ± 7.13	20.38 ± 7.58	0.906	0.658	0.257	1.63 (0.69 - 3.83)
AAVD	24.95 ± 4.89	24.19 ± 4.86	25.92 ± 6.08	24.42 ± 5.04	0.365	0.432	0.052	1.96 (0.67 - 5.71)
PS-ECOG	1.37 ± 1.55	1.46 ± 1.64	1.50 ± 1.62	1.47 ± 1.63	0.942	0.744		
Sistemas Funcionais								
MEEM	21.07 ± 4.70	20.84 ± 6.15	21.58 ± 4.48	20.94 ± 5.94	0.910	0.718	0.907	0.96 (0.52 - 1.75)
GDS-15	1.74 ± 2.07	1.77 ± 2.43	1.50 ± 1.62	1.74 ± 2.34	0.966	0.793	0.827	0.81 (0.12 - 5.44)
TUG	17.63 ± 10.19	17.62 ± 10.19	17.25 ± 9.81	17.57 ± 10.09	0.997	0.999	0.350	0.67 (0.29 - 1.53)
TT	18.87 ± 10.27	19.01 ± 10.71	19.42 ± 10.04	19.07 ± 10.57	0.975	0.826	0.133	0.52 (0.22 - 1.21)
Estado Nutricional								
MAN	22.79 ± 7.18	22.32 ± 7.30	23.95 ± 5.54	22.54 ± 7.08	0.879	0.768	0.993	0.99 (0.42 - 2.31)
Sarcopenia								
PP (cm)	32.30 ± 4.04	31.75 ± 3.67	32.16 ± 6.22	31.80 ± 4.06	0.729	0.475	0.728	0.88 (0.44 - 1.76)

ABVD: Atividade Básica de Vida Diária; AIVD: Atividades Instrumentais de Vida Diária; AAVD: Atividades Avançadas de Vida Diária; PS-ECOG: *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica 15; TUG: Teste *Time Up and Go*; TT: Teste de Tinetti; IMC: Índice de Massa Corpórea; PP: Perímetro da Panturrilha; MAN: Mini-Avaliação Nutricional. DD: Deleção/Deleção; DI: Deleção/Inserção; II: Inserção/Inserção. OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança. ^aTeste de Kruskal-Wallis. ^bTeste de Mann-Whitney. ^cRegressão Logística ajustada pela idade, gênero, comorbidade e sedentarismo.

Além das vias de controle do ciclo celular, que envolvem o complexo p53-MDM2, o envelhecimento ligado às alterações metabólicas é objeto de diversos estudos. Sabe-se que no envelhecimento a demanda de energia aumenta para a manutenção das funções, principalmente com o declínio da saúde. Isso inclui o entendimento dos genes das proteínas desacopladoras (UCPs), que modificam o metabolismo mitocondrial, protegendo a célula contra o estresse oxidativo (KIM *et al.*, 2016).

O estresse oxidativo é visto como uma das causas do envelhecimento humano, associado tanto com a produção como com o acúmulo de danos oxidativos, quanto com a capacidade de prevenção e reparo desse dano.

No presente estudo, o polimorfismo do gene *UCP2* (45pb INDEL) apresentou a frequência 19, 109, 100 para II, DI e DD, respectivamente. A análise comparativa entre os genótipos que possuíam a inserção (II+DI) e o que possuía somente a deleção (DD) revelou resultados significativos sobre o PS-ECOG, mobilidade (TUG) e estado nutricional dos idosos. Os detentores do alelo I apresentaram em média maior comprometimento funcional, redução da mobilidade e risco nutricional, indicando que possivelmente esse alelo seria um fator de risco para essas variáveis. No entanto, ao testar a associação alélica como fator de risco, não se observou resultados significativos para essas e outras variáveis (Tabela 7).

Resultados similares foram encontrados no estudo de Dato *et al.* (2014), que avaliaram os efeitos de 311 polimorfismos (SNPs) de 38 genes, relacionados ao estresse oxidativo, sobre o estado funcional de 1089 nonagenários dinamarqueses. Inclui as variáveis: atividades básicas de vida diária (Escala de Katz), velocidade da marcha, força de preensão manual e estado cognitivo (MEEM). Dessas variáveis, o polimorfismo do *UCP2* (rs659366) foi associado com a velocidade da marcha dos idosos ($p=0.032$).

Outro estudo similar, desenvolvido por Keogh *et al.* (2015) testou as variantes polimórficas do gene *UCP2* (G866A) associando-as com variáveis da capacidade funcional de idosos (velocidade da marcha – TUG, teste da caminhada de 6 minutos e teste de preensão palmar), identificando que indivíduos com GG possuíam uma velocidade da marcha significativamente maior, quando comparadas aos outros genótipos (AA e AG).

Esses resultados, mesmo tratando de diferentes polimorfismos, evidenciam que polimorfismos ligados ao gene *UCP2*, estão relacionados ao estresse oxidativo e podem modular o desempenho físico de idosos. Estudos apontam que a manutenção do estresse oxidativo provoca a elevação de células senescentes do sistema imunológico (GHATREH-SAMANI *et al.*, 2016).

Tabela 7: Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene *UCP2* (45pb INDEL) dos idosos investigados (n=228).

	<i>UCP2</i> (45pb INDEL)				IIvsDIvsDD	II+DIvsDD	Presença do Alelo I	
	II (n=19)	DI (n=109)	DD (n=100)	II+DI (n=128)	p-valor ^a	p-valor ^b	p-valor ^c	OR (95% IC)
Funcionalidade								
ABVD	8.72 ± 4.59	8.99 ± 4.14	8.43 ± 3.70	8.95 ± 4.19	0.781	0.770	0.562	1.42 (0.43 - 4.68)
AIVD	21.83 ± 7.33	19.04 ± 7.50	21.33 ± 7.23	19.44 ± 7.51	0.078	0.100	0.084	0.45 (0.18 - 1.11)
AAVD	25.61 ± 5.22	24.41 ± 4.83	24.93 ± 5.04	24.58 ± 4.89	0.557	0.634	0.869	1.09 (0.38 - 3.11)
PS-ECOG	1.16 ± 1.67	1.66 ± 1.57	1.18 ± 1.54	1.59 ± 1.59	0.040	0.035	-	-
Sistemas Funcionais								
MEEM	20.50 ± 4.79	20.60 ± 5.44	21.58 ± 5.06	20.59 ± 5.33	0.347	0.155	0.283	0.71 (0.39 - 1.31)
GDS-15	2.00 ± 2.00	1.53 ± 2.11	1.92 ± 2.28	1.60 ± 2.09	0.259	0.358	0.250	0.37 (0.06 - 2.10)
TUG	17.78 ± 9.61	18.92 ± 10.22	16.13 ± 10.02	18.75 ± 10.10	0.109	0.037	0.601	0.79 (0.33 - 1.89)
TT	19.67 ± 10.23	17.92 ± 10.44	19.96 ± 10.32	18.17 ± 1.59	0.236	0.094	0.246	0.58 (0.23 - 1.44)
Estado Nutricional								
MAN	23.30 ± 7.35	21.69 ± 7.22	23.68 ± 7.01	21.92 ± 7.23	0.065	0.036	0.697	0.84 (0.36 - 1.98)
Sarcopenia								
PP (cm)	31.72 ± 3.28	31.98 ± 4.29	32.31 ± 3.92	31.94 ± 4.15	0.539	0.315	0.496	0.78 (0.38 - 1.58)

ABVD: Atividade Básica de Vida Diária; AIVD: Atividades Instrumentais de Vida Diária; AAVD: Atividades Avançadas de Vida Diária; PS-ECOG: *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica 15; TUG: Teste *Time Up and Go*; TT: Teste de Tinetti; IMC: Índice de Massa Corpórea; PP: Perímetro da Panturrilha; MAN: Mini-Avaliação Nutricional. DD: Deleção/Deleção; DI: Deleção/Inserção; II: Inserção/Inserção. OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança. ^aTeste de Kruskal-Wallis. ^bTeste de Mann-Whitney. ^cRegressão Logística ajustada pela idade, gênero, comorbidade e sedentarismo.

Esse envelhecimento imunológico é caracterizado por mudanças, que comprometem a saúde de idosos, o que tem sido associado com aumento da morbidade e mortalidade. Além disso, o processo de envelhecimento tem sido visto como um oxidante crônico, que associado ao estresse inflamatório, provoca danos nos componentes celulares, o que leva ao declínio das funções fisiológicas do idoso (BAUER, FUENTE, 2016).

No presente estudo investigou-se quatro genes relacionados ao sistema imunológico: *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* e *NFKB1*. Observou-se que não houve associações significantes entre os polimorfismos dos genes *HLA-G*, *IL-1a* e *IL-4* com a capacidade funcional, sistemas funcionais, estado nutricional e risco de sarcopenia nos idosos investigados. As diferenças encontradas, que sugeriam risco ou proteção para as variáveis estudadas, quando controladas pelas variáveis: gênero, idade, sedentarismo e comorbidades não revelaram significância estatística, como descrita a seguir.

No polimorfismo do gene *HLA-G* (rs371194629) identificou-se diferenças significativas na mobilidade e no risco de quedas entre idosos detentores do alelo D (DD+DI) e dos detentores apenas do alelo I (II). Evidentemente os idosos com alelo D, possuíam melhor desempenho no TUG e no TT. No entanto, essa associação de proteção não foi significativa para ambas as variáveis (Tabela 8).

Para o polimorfismo do gene *IL-1a* (rs3783553) identificou-se significativa diferença entre os idosos que possuíam o alelo D e os que não o possuíam. Essas diferenças foram observadas do desempenho médio nos testes da AIVD, PS-ECOG e no Teste de Tinetti (TT). Os idosos que apresentaram o alelo D, pela média dos testes, possuíam condições melhores de saúde funcional. No entanto, não se pode afirmar que esse alelo confere risco ou proteção ao desenvolvimento de incapacidades, visto que nessa análise não foram obtidos resultados significantes (Tabela 9).

A variação do polimorfismo do gene *IL-4* (rs79071878) apresentou a frequência de 94, 99, 35, para os genótipos II, DI, DD, respectivamente. Na análise desse polimorfismo, foram observadas diferenças significativas sobre as AAVDs e sobre a cognição (MEEM), entre os genótipos que apresentavam a presença do alelo D (DI+DD) e os que não apresentavam (II). Os que apresentavam o alelo D possuíam um desempenho menor para as AAVDs e para a cognição quando comparados com os que não possuíam esse alelo. Isso indica que a presença do alelo D pode ser um fator de risco para dependência para as AAVDs e para um comprometimento cognitivo. No entanto, a análise de risco não revelou resultados significativos, como mostra a Tabela 10.

Tabela 8: Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene *HLA-G* (rs371194629) dos idosos investigados (n=228).

	<i>HLA-G</i> (rs371194629)				IIvsDIvsDD p-valor ^a	IIvsDI+DD p-valor ^b	Presença do Alelo D	
	II (n=43)	DI (n=102)	DD (n=83)	DI+DD (n=185)			p-valor ^c	OR (95% IC)
Funcionalidade								
ABVD	9.40 ± 4.03	8.40 ± 3.83	8.77 ± 4.15	8.56 ± 3.96	0.229	0.095	0.332	2.04 (0.48 - 8.73)
AIVD	18.65 ± 7.54	20.55 ± 7.35	20.78 ± 7.46	20.65 ± 7.38	0.344	0.153	0.959	0.97 (0.36 - 2.59)
AAVD	24.12 ± 4.43	24.91 ± 5.09	24.85 ± 5.07	24.88 ± 5.06	0.704	0.402	0.980	1.01 (0.28 - 3.61)
PS-ECOG	1.67 ± 1.64	1.26 ± 1.50	1.46 ± 1.64	1.35 ± 1.56	0.348	0.178	-	-
Sistemas Funcionais								
MEEM	20.23 ± 5.17	21.52 ± 5.23	20.84 ± 5.25	21.21 ± 5.24	0.309	0.249	0.823	1.08 (0.52 - 2.27)
GDS-15	2.05 ± 2.12	1.56 ± 2.27	1.80 ± 2.09	1.66 ± 2.19	0.201	0.191	0.380	0.46 (0.08 - 2.64)
TUG	20.47 ± 10.42	16.70 ± 9.99	17.20 ± 9.98	16.92 ± 9.96	0.091	0.030	0.426	0.66 (0.24 - 1.82)
TT	15.86 ± 11.09	19.77 ± 9.95	19.59 ± 10.31	19.69 ± 10.08	0.083	0.026	0.727	0.52 (0.18 - 1.50)
Estado Nutricional								
MAN	21.73 ± 7.10	23.21 ± 7.01	22.57 ± 7.44	22.92 ± 7.19	0.636	0.403	0.818	1.12 (0.42 - 2.98)
Sarcopenia								
PP (cm)	31.81 ± 4.37	32.30 ± 3.77	32.02 ± 4.23	32.17 ± 3.97	0.715	0.439	0.669	0.85 (0.37 - 1.93)

ABVD: Atividade Básica de Vida Diária; AIVD: Atividades Instrumentais de Vida Diária; AAVD: Atividades Avançadas de Vida Diária; PS-ECOG: *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica 15; TUG: Teste *Time Up and Go*; TT: Teste de Tinetti; IMC: Índice de Massa Corpórea; PP: Perímetro da Panturrilha; MAN: Mini-Avaliação Nutricional. DD: Deleção/Deleção; DI: Deleção/Inserção; II: Inserção/Inserção. OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança. ^aTeste de Kruskal-Wallis. ^bTeste de Mann-Whitney. ^cRegressão Logística ajustada pela idade, gênero, comorbidade e sedentarismo.

Tabela 9: Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene *IL-1a* (rs3783553) dos idosos investigados (n=228).

	<i>IL-1a</i> (rs3783553)				IIvsDIvsDD	IIvsDI+DD	Presença do Alelo D	
	II (n=71)	DI (n=120)	DD (n=37)	DI+DD (n=157)	p-valor ^a	p-valor ^b	p-valor ^c	OR (95% IC)
Funcionalidade								
ABVD	9.19 ± 4.06	8.67 ± 4.01	8.00 ± 3.71	8.51 ± 3.94	0.115	0.058	0.563	0.71 (0.22 - 2.52)
AIVD	18.46 ± 7.56	20.86 ± 7.37	21.86 ± 6.90	21.10 ± 7.25	0.056	0.019	0.354	0.67 (0.28 - 1.56)
AAVD	24.51 ± 4.50	24.78 ± 5.22	25.00 ± 4.99	24.84 ± 5.15	0.898	0.676	0.900	0.93 (0.31 - 2.76)
PS-ECOG	1.69 ± 1.58	1.34 ± 1.58	1.08 ± 1.53	1.28 ± 1.57	0.085	0.042	-	-
Sistemas Funcionais								
MEEM	20.54 ± 5.14	21.04 ± 5.20	21.86 ± 5.52	21.24 ± 5.27	0.272	0.203	0.494	1.25 (0.65 - 2.37)
GDS-15	1.70 ± 2.06	1.82 ± 2.36	1.56 ± 1.79	1.76 ± 2.24	0.983	0.906	0.903	0.91 (0.16 - 5.13)
TUG	19.46 ± 10.44	16.96 ± 10.13	16.11 ± 9.22	16.76 ± 9.90	0.240	0.092	0.360	0.66 (0.27 - 1.59)
TT	17.24 ± 10.39	19.09 ± 10.47	21.83 ± 9.58	19.74 ± 10.30	0.023	0.038	0.245	0.58 (0.24 - 1.44)
Estado Nutricional								
MAN	21.59 ± 7.27	23.20 ± 7.21	23.18 ± 6.84	23.19 ± 7.10	0.284	0.126	0.713	0.85 (0.36 - 1.99)
Sarcopenia								
PP (cm)	32.12 ± 3.66	32.27 ± 4.23	31.52 ± 4.20	32.09 ± 4.22	0.794	0.791	0.674	1.16 (0.57 - 2.38)

ABVD: Atividade Básica de Vida Diária; AIVD: Atividades Instrumentais de Vida Diária; AAVD: Atividades Avançadas de Vida Diária; PS-ECOG: *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica 15; TUG: Teste *Time Up and Go*; TT: Teste de Tinetti; IMC: Índice de Massa Corpórea; PP: Perímetro da Panturrilha; MAN: Mini-Avaliação Nutricional. DD: Deleção/Deleção; DI: Deleção/Inserção; II: Inserção/Inserção. OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança. ^aTeste de Kruskal-Wallis. ^bTeste de Mann-Whitney. ^cRegressão Logística ajustada pela idade, gênero, comorbidade e sedentarismo.

Tabela 10: Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene *IL-4* (rs79071878) dos idosos investigados (n=228).

	<i>IL-4</i> (rs79071878)				IIvsDIvsDD	IIvsDI+DD	Presença do Alelo D	
	II (n=94)	DI (n=99)	DD (n=35)	DI+DD (n=135)	p-valor ^a	p-valor ^b	p-valor ^c	OR (95% IC)
Funcionalidade								
ABVD	8.15 ± 3.53	9.58 ± 4.28	7.91 ± 3.92	9.13 ± 4.24	0.012	0.118	0.177	2.73 (0.77 - 9.65)
AIVD	20.75 ± 7.40	19.12 ± 7.79	22.11 ± 6.10	19.92 ± 7.47	0.217	0.332	0.758	1.14 (0.48 - 2.70)
AAVD	25.58 ± 4.83	24.03 ± 4.85	24.43 ± 5.33	24.14 ± 4.96	0.072	0.024	0.331	0.57 (0.19 - 1.74)
PS-ECOG	1.26 ± 1.51	1.65 ± 1.66	1.11 ± 1.47	1.51 ± 1.62	0.197	0.301	-	-
Sistemas Funcionais								
MEEM	22.01 ± 4.62	19.74 ± 5.95	21.83 ± 3.90	20.31 ± 5.53	0.031	0.041	0.082	1.72 (0.93 - 3.17)
GDS-15	1.77 ± 2.18	1.62 ± 2.00	1.97 ± 2.64	1.72 ± 2.18	0.821	0.559	0.666	0.70 (0.13 - 3.55)
TUG	17.01 ± 9.95	18.51 ± 10.59	16.74 ± 9.37	18.03 ± 10.27	0.797	0.596	0.566	0.77 (0.32 - 1.83)
TT	19.90 ± 10.03	17.38 ± 10.87	20.71 ± 9.52	18.28 ± 10.59	0.285	0.266	0.647	1.22 (0.51 - 2.87)
Estado Nutricional								
MAN	23.78 ± 6.92	21.43 ± 7.42	23.21 ± 6.84	21.91 ± 7.28	0.087	0.055	0.302	1.59 (0.65 - 3.89)
Sarcopenia								
PP (cm)	31.82 ± 4.00	32.52 ± 4.30	31.71 ± 3.43	32.30 ± 4.09	0.496	0.440	0.577	0.81 (0.40 - 1.65)

ABVD: Atividade Básica de Vida Diária; AIVD: Atividades Instrumentais de Vida Diária; AAVD: Atividades Avançadas de Vida Diária; PS-ECOG: *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica 15; TUG: Teste *Time Up and Go*; TT: Teste de Tinetti; IMC: Índice de Massa Corpórea; PP: Perímetro da Panturrilha; MAN: Mini-Avaliação Nutricional. DD: Deleção/Deleção; DI: Deleção/Inserção; II: Inserção/Inserção. OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança. ^aTeste de Kruskal-Wallis. ^bTeste de Mann-Whitney. ^cRegressão Logística ajustada pela idade, gênero, comorbidade e sedentarismo.

Entre os biomarcadores investigados, o polimorfismo do gene *NFkB1* (rs28362491) foi o que demonstrou resultados mais relevantes. A NFkB1 regula a resposta apoptótica a danos no DNA, atuando na saúde fisiológica do organismo. Nos últimos anos mostra-se como um elemento central na modulação do envelhecimento humano. Estudos com modelos experimentais sugerem que a redução ou ausência da NFkB1, favorece o surgimento de doenças relacionadas com a idade, devido o aumento da senescência celular e redução da apoptose, o que levaria a um envelhecimento precoce (BERNAL *et al.*, 2014; YAMINI, 2015).

Esse polimorfismo tem sido associado a várias doenças do envelhecimento, tais como câncer e doenças inflamatórias, acreditando-se que esse polimorfismo também influencie na longevidade (YANG *et al.*, 2014; CHEN, CAI, LIANG, 2015; LAI *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2015). No entanto, um estudo realizado por Kolovou *et al.* (2014) com 202 idosos nonagenários e centenários não observou relação desse polimorfismo com a longevidade.

No presente estudo, o polimorfismo do *NFkB1* (rs28362491) apresentou as frequências de 59, 115 e 54, para o genótipo II, DI e DD, respectivamente. Ao testar a diferença dos desempenhos funcionais entre os grupos de genótipos, se identificou que os idosos com o alelo D apresentaram melhor desempenho para as AAVD quando comparados ao grupo de homozigoto II. Além disso, também foi observado que os que possuíam o genótipo DD e DI apresentavam um perímetro da panturrilha maior que os que o grupo com II. Isso indica que o genótipo II pode conferir um potencial risco para sarcopenia, hipótese confirmada de forma significativa (p-valor: 0.006; OR: 3.056; IC 95%: 1.381 - 6.765), como exposto na Tabela 11.

Segundo Ghosh *et al.* (2014) a inflamação crônica sistêmica é comum no processo de envelhecimento normal. Estudos anteriores comprovaram que no músculo de idosos há um aumento da sinalização inflamatória através do NFkB, associada a perda da massa muscular (sarcopenia) e a síndrome da fragilidade (THALACKER-MERCER *et al.*, 2010, BUFORD *et al.*, 2010).

Nesse contexto foi observado que no grupo de indivíduos com genótipo II o fator sedentarismo aumentou o risco para a sarcopenia (p-valor: $1.13E^{-4}$; OR: 31.477), como observado na Tabela 12. Evidenciou-se que indivíduos com o genótipo II que não praticavam nenhum tipo de exercício físico regular, possuíam um perímetro da panturrilha menor que aqueles que praticavam (Gráfico 1).

Tabela 11: Análise do desempenho das Capacidades Funcionais e a Variação do Polimorfismo do Gene *NFkB1* (rs28362491) dos idosos investigados (n=228).

	<i>NFkB1</i> (rs28362491)				IIvsDIvsDD	IIvsDI+DD	Presença do Alelo D	
	II (n=59)	DI (n=115)	DD (n=54)	DI+DD (n=169)	p-valor ^a	p-valor ^b	p-valor ^c	OR (95% IC)
Funcionalidade								
ABVD	9.26 ± 4.57	8.28 ± 3.40	9.13 ± 4.40	8.55 ± 3.75	0.557	0.512	0.161	0.43 (0.13 - 1.39)
AIVD	18.38 ± 7.63	21.27 ± 7.28	20.10 ± 7.28	20.90 ± 7.28	0.035	0.018	0.143	0.50 (0.20 - 1.25)
AAVD	23.98 ± 5.19	25.35 ± 4.70	24.19 ± 5.13	24.98 ± 4.85	0.124	0.162	0.838	0.88 (0.28 - 0.27)
PS-ECOG	1.42 ± 1.58	1.20 ± 1.50	1.57 ± 1.58	1.32 ± 1.53	0.106	0.165	-	-
Sistemas Funcionais								
MEEM	20.45 ± 4.70	21.57 ± 5.47	20.57 ± 5.27	21.25 ± 5.41	0.130	0.200	0.285	0.66 (0.36 - 1.34)
GDS-15	1.86 ± 2.12	1.60 ± 2.23	1.87 ± 2.17	1.69 ± 2.21	0.607	0.682	0.589	1.80 (0.20 - 15.77)
TUG	18.66 ± 10.06	16.44 ± 10.07	19.08 ± 10.24	17.28 ± 10.17	0.137	0.344	0.573	1.30 (0.52 - 3.25)
TT	17.83 ± 10.91	19.92 ± 9.81	17.96 ± 10.93	19.29 ± 10.19	0.486	0.369	0.647	1.04 (0.41 - 2.64)
Estado Nutricional								
MAN	20.83 ± 8.45	23.78 ± 6.31	22.41 ± 7.09	23.35 ± 6.58	0.091	0.069	0.055	0.42 (0.17 - 1.02)
Sarcopenia								
PP (cm)	31.01 ± 4.26	32.65 ± 4.18	32.09 ± 3.24	32.47 ± 3.91	0.033	0.012	0.006	0.32 (0.14 - 0.72)

ABVD: Atividade Básica de Vida Diária; AIVD: Atividades Instrumentais de Vida Diária; AAVD: Atividades Avançadas de Vida Diária; PS-ECOG: *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica 15; TUG: Teste *Time Up and Go*; TT: Teste de Tinetti; PP: Perímetro da Panturrilha; MAN: Mini-Avaliação Nutricional. DD: Deleção/Deleção; DI: Deleção/Inserção; II: Inserção/Inserção. OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança. ^aTeste de Kruskal-Wallis. ^bTeste de Mann-Whitney. ^cRegressão Logística ajustada pela idade, gênero, comorbidade e sedentarismo. Dominante II: p-valor: 0.006; 3.057 (1.381 – 6.765).

Tabela 12. Fatores associados ao Genótipo II do *NFkB1* e o risco para sarcopenia em idosos (n=59).

Variáveis	Genótipo II do <i>NFkB1</i>		p-valor*	OR (95% IC)
	Normal (n=30)	Sarcopenia (n=29)		
Gênero Feminino	22 (0.72)	14 (0.48)	0.854	1.152 (0.255 - 5.204)
Idade	68.82 ± 8.45	73.86 ± 8.79	0.586	1.026 (0.937 - 1.123)
Comorbidades	3.51 ± 1.52	5.17 ± 2.13	0.370	1.209 (0.798 - 1.831)
Tabagismo	20 (0.65)	14 (0.48)	0.114	3.700 (0.731 - 18.723)
Etilismo	14 (0.48)	14 (0.48)	0.345	2.219 (0.425 - 11.584)
<i>Sedentarismo</i>				
Sim	7 (0.24)	27 (0.93)	1.13E⁻⁴	31.477 (5.467 - 181.247)
Não	23 (0.76)	2 (0.07)	1.13E⁻⁴	0.032 (0.060 - 0.183)
<i>Ancestralidade</i>				
Europeia	0.498 ± 0.160	0.471 ± 0.173	0.633	0.328 (0.003 - 31.806)
Ameríndia	0.268 ± 0.135	0.312 ± 0.135	0.345	18.284 (0.044 - 20.236)
Africana	0.233 ± 0.131	0.216 ± 0.103	0.694	0.280 (0.000 - 58.829)

II: Inserção/Inserção. OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança. *Regressão Logística ajustada pelo sedentarismo.

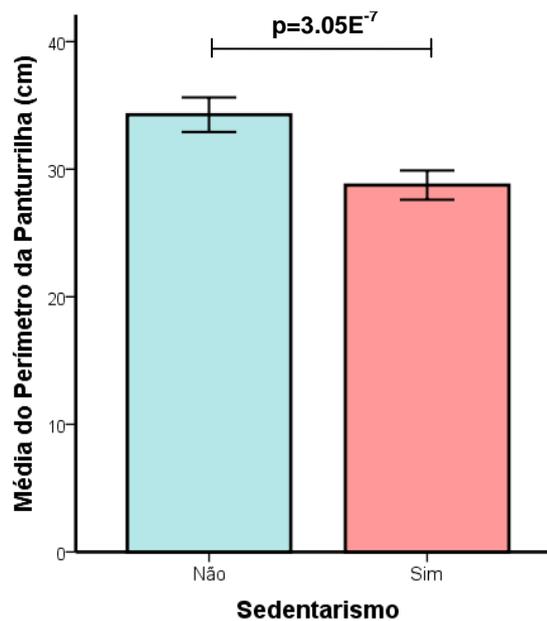


Gráfico 1: Variação do perímetro da panturrilha entre os idosos com o Genótipo II, segundo o sedentarismo. Teste de Mann-Whitney.

Esses achados corroboram com a literatura, onde se tem observado que o exercício físico regular induz à mudanças adaptativas no músculo esquelético através de alterações na expressão genética metabólica, como uma terapia anti-inflamatória, reduzindo a sinalização através da via de sinalização de NFkB (OLIVEIRA *et al.*, 2011; WOODS *et al.*, 2012; NIMMO *et al.*, 2013).

O reflexo da sarcopenia sobre a mobilidade foi testada ao comparar o desempenho no teste *Timed Up and Go* (TUG), entre indivíduos com e sem sarcopenia, onde evidenciou-se o que se esperava, que idosos com sarcopenia possuíam uma mobilidade menor do que aqueles sem sarcopenia ($p=2.39E^{-12}$) (Gráfico 2).

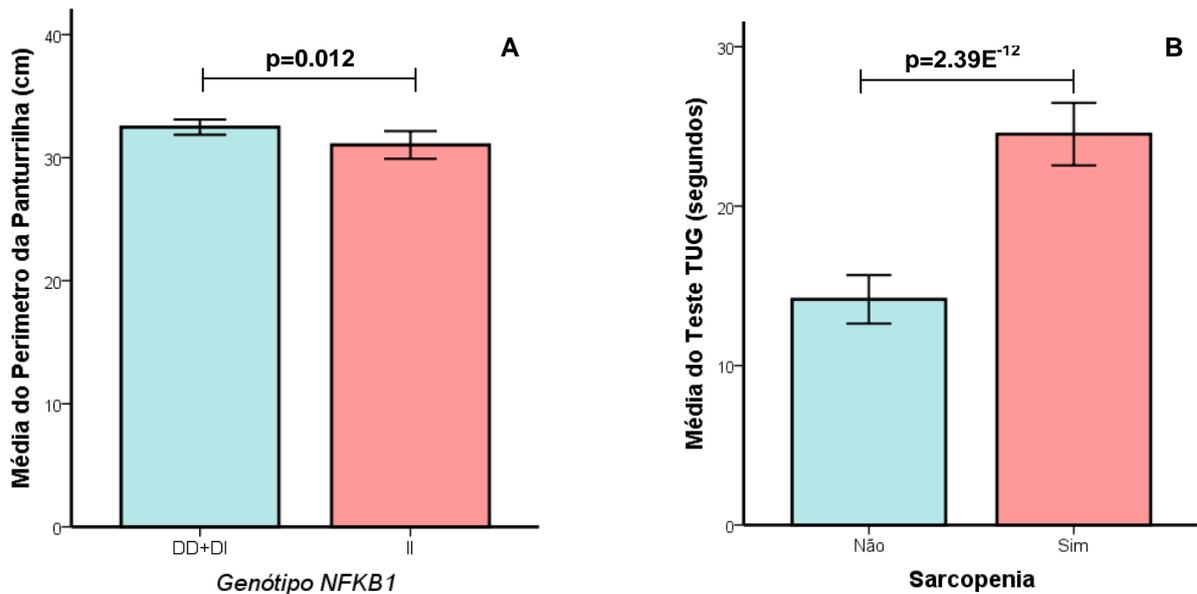


Gráfico 2: Correlação do genótipo do *NFκB1* com a Mobilidade de Idosos. (A) Associação entre o Genótipo do *NFκB1* e o Perímetro da Panturrilha, parâmetro utilizado para identificar o risco de sarcopenia em idosos. Teste de Mann-Whitney; (B) Comparação da mobilidade (Teste *Timed up and go* – TUG) entre idosos com e sem sarcopenia. Teste de Mann-Whitney.

Esses resultados assemelham-se ao observado no estudo experimental de Bar-shai *et al.* (2005), em que observou a influência da *NFκB* na atrofia muscular, em animais jovens e velhos imobilizados. Nesse experimento a ativação do *NFκB* já era identificada nos momentos iniciais da imobilidade, tanto em animais velhos quanto jovens. E nos momentos finais, a via *NFκB1* foi a mais predominante, principalmente nos mais velhos. Isso evidencia que a mobilidade prejudicada estar relacionada com as vias de sinalização da *NFκB1* e que a sarcopenia e a atrofia muscular estão associadas nesse processo.

Clinicamente esse fenômeno pode ser bem visualizado, pois idosos são comumente hospitalizados por trauma ou por doenças crônicas e degenerativas, e são submetidos a períodos longos de imobilidade no leito. Em consequência disso, há uma significativa perda de massa muscular, já nos primeiros 10 dias, enquanto nos jovens tais efeitos só são

observados após 28 dias. Evidenciando que os idosos são mais susceptíveis a sarcopenia (MALAFARINA *et al.*, 2012).

Essa alteração da mobilidade pode ter refletido sobre a capacidade funcional dos idosos, onde se evidenciou que indivíduos com a mobilidade prejudicada apresentaram maior risco de quedas ($p=5.90E^{-35}$), pior *status* funcional - PS-ECOG ($p<0.05$), maior dependência para as atividades básicas ($p<0.05$) e instrumentais ($p<0.05$) de vida diária e são menos ativos ($p=6.56E^{-28}$) (Gráficos 3 e 4).

O comprometimento da mobilidade relacionado a sarcopenia, está certamente relacionado a mecanismos genéticos e ambientais, que são manifestados em um fenótipo final, caracterizado pela atrofia, redução da resistência e perda da força muscular, que culminam na síndrome da fragilidade e incapacidades funcionais. Isso ocorre porque o movimento articular necessita da força muscular preservada, para que se possam manter o *status* funcional, como durante a marcha, nos movimentos dos membros e em ações contra a gravidade, como o sentar e levantar, necessários para a realização das atividades de vida diária, das mais básicas até as mais complexas e avançadas (DI-IOIRIO *et al.*, 2006; ABATE *et al.*, 2007; DIETZEL, 2015).

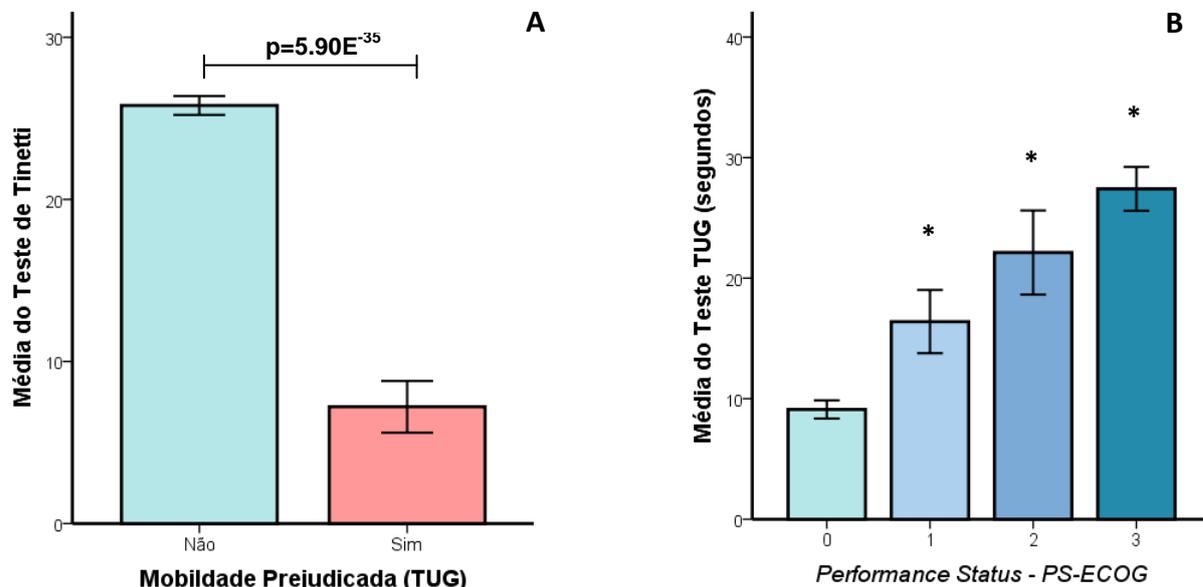


Gráfico 3: Correlação a Mobilidade Prejudicada com a Capacidade Funcional dos idosos. (A) Comparação da Mobilidade Prejudicada com o Risco de Quedas (Teste de Tinetti). Teste de Mann-Whitney; (B) Análise da variação da mobilidade (Teste de *Timed up and go* – TUG) nos diferentes *status* funcionais (Performance Status – PS-ECOG). * p -valor < 0.05 , Teste de Mann-Whitney tendo como referência o grupo 0.

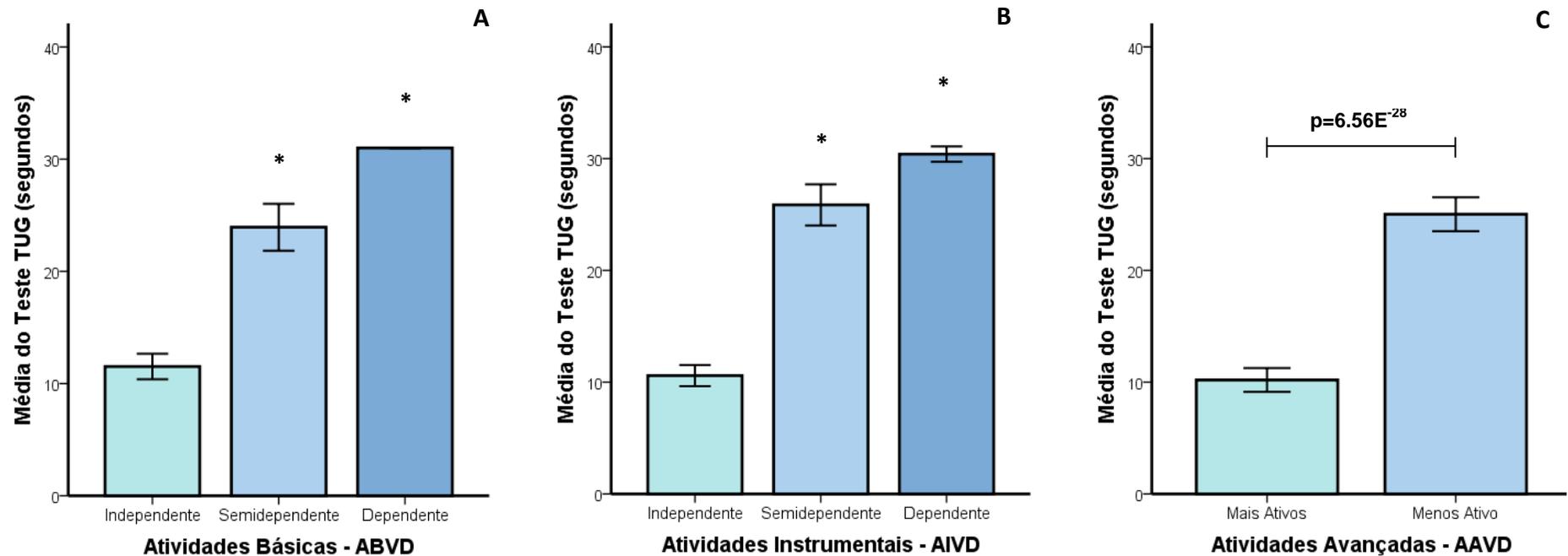


Gráfico 4: Correlação do desempenho no Teste *Timed up and go* (TUG) com a Capacidade Funcional dos idosos para as Atividades de Vida Diária. (A) Comparação do desempenho no Teste *Timed up and go* (TUG) entre o nível de dependência para as Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD). *p-valor ≤ 0.05 , Teste de Mann-Whitney tendo como referência o grupo independente; (B) Comparação do desempenho no Teste *Timed up and go* (TUG) entre o nível de dependência para as Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD). *p-valor ≤ 0.05 , Teste de Mann-Whitney tendo como referência o grupo independente; (C) Comparação do desempenho no Teste *Timed up and go* (TUG) entre o nível de dependência para as Atividades Avançadas de Vida Diária (AAVD). Teste de Mann-Whitney.

Assim, foi observado que de todos os biomarcadores do envelhecimento utilizados no estudo, o polimorfismo do *NFκB1* foi o mais relevante, visto que a presença o genótipo II, apresentou risco para o desenvolvimento da sarcopenia em idosos. A sarcopenia inclui-se nas alterações do sistema orgânico muscular, que se associa ao aumento do comprometimento da mobilidade, levando a manifestação de um fenótipo de aumento do risco de quedas e de incapacidades físicas, para todos os níveis de atividades de vida diárias (Figura 13).

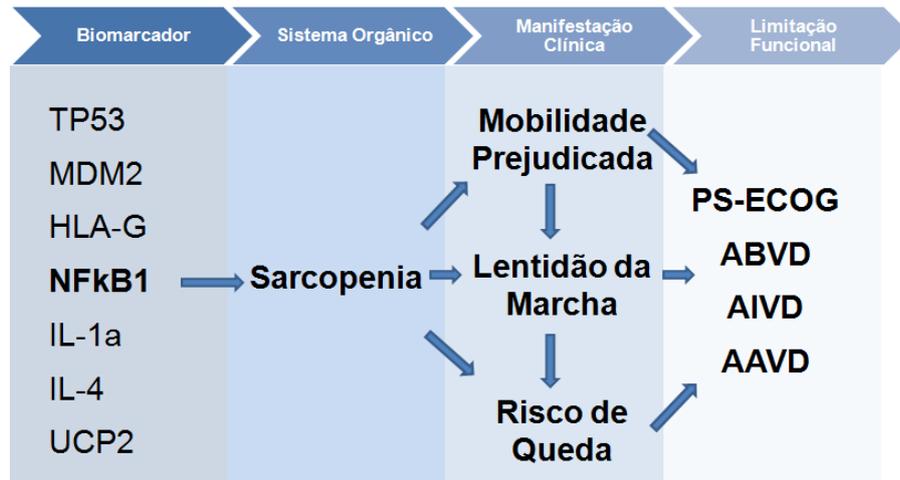


Figura 13. Sequência de possíveis relações estabelecidas entre os biomarcadores do envelhecimento com os sistemas orgânico, manifestações clínicas e limitação funcional.

A partir desta análise pode-se dizer que a utilização do biomarcador *NFκB1* poderá favorecer a identificação de idosos com a maior susceptibilidade à sarcopenia e consequentemente a limitações da capacidade funcional. É importante ressaltar as alterações polimórficas desse biomarcador associadas a hábitos de vida, como o sedentarismo, pode estar relacionada ao agravamento do desenvolvimento de incapacidades físicas, frequentes no envelhecimento normal, mas muito mais acentuadas no envelhecimento patológico.

A não identificação de outros biomarcadores associados às alterações funcionais pode estar relacionada às limitações do estudo. Em alguns grupos genotípicos, a frequência foi pouco representativa, o que não permitiu resultados conclusivos, seja na análise comparativa entre os grupos ou na análise de risco de susceptibilidade às incapacidades. Outro fator importante de limitação foi a heterogeneidade amostral, que exigiu um controle mais rigoroso das covariáveis, provavelmente por terem sido incluído idosos de diferentes serviços. Assim, acredita-se que o aperfeiçoamento do estudo, poderá ocorrer com o aumento do número amostral, e a seleção de uma amostra mais homogênea, dentro de uma faixa etária mais específica.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, a investigação clínica identificou idosos predominantemente no gênero feminino, na sétima década de vida, com histórico de doenças crônicas e degenerativas, apresentando risco para o desenvolvimento de sarcopenia, a maioria com histórico de sedentarismo e tabagismo. A caracterização da funcionalidade evidenciou que esses possuíam a autonomia preservada, mas sua independência era relativamente comprometida, pois apesar da boa mobilidade, os mesmos apresentaram risco alto para quedas, o que se associa à capacidade funcional, visto que eram semidependentes para as atividades de vida diária.

A análise da ancestralidade da população do estudo, necessária para a garantia do controle genômico nas análises polimórficas dos genes marcadores do envelhecimento, evidenciou uma contribuição ancestral predominantemente européia (45%), seguida da ameríndia (30%) e africana (24%).

Identificou-se que os polimorfismos dos genes *TP53*, *UCP2*, *HLA-G*, *IL-1a*, *IL-4* e *NFkB1* apresentaram diferenças significativas em algumas variáveis funcionais entre os genótipos. As variáveis que mais diferiram entre os genótipos foram o status funcional (PS-ECOG), mobilidade (TUG), risco de quedas (TT) e o risco de sarcopenia (PP). Sugerindo possível associação desses com fatores de risco ou proteção, que na sua maioria não foram significativos.

O polimorfismo do gene *NFkB1* (rs28362491) foi o único biomarcador utilizado neste estudo que demonstrou resultado de associação significativa. O genótipo II desse polimorfismo apresentou associação com risco de sarcopenia (PP). Os idosos que possuíam esse genótipo apresentaram uma susceptibilidade três vezes maior para o desenvolvimento para perda de massa muscular relacionada ao envelhecimento, quando comparado aos outros genótipos do mesmo gene.

Não se observou relação direta desse polimorfismo do gene *NFkB1* com as manifestações de limitação funcional. No entanto, foi observada uma significativa diferença da mobilidade entre idosos que possuíam ou não sarcopenia, indicando que a perda de massa muscular pode estar relacionada aos prejuízos na mobilidade, menor velocidade da marcha e maior risco de quedas, que conduz a limitação para as atividades de vida diária.

É importante ressaltar que foi observado que hábitos de vida, como a prática regular de exercício físico, pode promover uma proteção ao desenvolvimento de sarcopenia em idosos que possuem o genótipo II do *NFkB1*. Isso porque o exercício físico pode induzir à mudanças adaptativas no músculo esquelético, como uma terapia anti-inflamatória, que reduz a sinalização relacionada a *NFkB1*.

Assim, considerando os resultados do presente estudo, acredita-se que o uso de biomarcadores do envelhecimento, como um teste de rastreio populacional, pode favorecer a identificação de idosos com maior susceptibilidade ao desenvolvimento de modificações orgânicas e incapacidades funcionais. A identificação desse risco possibilitará o direcionamento de estratégias de prevenção, controle e tratamento de incapacidades físicas ligadas ao envelhecimento fisiológico ou patológico.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABATE, M. DI IORIO, A. DI RENZO, D. PAGANELLI, R. SAGGINI, R. ABATE, G. Frailty in the elderly: the physical dimension. **Eura Medicophys**. v. 43, n. 3, p. 407-415, 2007.

AFONSO, Max dos Santos. SILVEIRA, Karine dos Santos. SOARES, Michele Pedrosa. LOPES, Juciane Francieli. AZEVEDO, Priscila Wittemberg. BRITO, Luziana Cardoso do Nascimento. Déficits funcionais de idosos correlacionados a cada década de vidas. **Revista Inspirar: movimento e saúde**. v. 5, n. 2, p. 1-5, jun/jul. 2013.

AMADOR, Marcos A. T. CAVALCANTE, Giovanna C. SANTOS, Ney P. C. GUSMÃO, Leonor, GUERREIRO, João F. RIBEIRO-DOS-SANTOS, Ândrea, SANTOS, Sidney. Distribution of allelic and genotypic frequencies of IL1A, IL4, NFKB1 and PAR1 variants in Native American, African, European and Brazilian populations. **BMC Res Notes**, v. 9, n. 101, p. 1-8, 2016.

AMORIM, Camila Carvalho. PESSOA, Fabrício Silva. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa: acompanhamento longitudinal do idoso**. São Luis: Universidade Federal do Maranhão, UNA-SUS/UFMA, 2014, 61p.

BAR-SHAI, Marina. CARMELI, Eli. REZNICK, Abraham Z. The Role of NF-κB in Protein Breakdown in Immobilization, Aging, and Exercise: From Basic Processes to Promotion of Health. *Annals of the New York Academy of Sciences*. v. 1057, n. 1, p. 431–447, 2005.

BAUER, Moisés Evandro. FUENTE, Mónica De la. The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence. *Mechanisms of Ageing and Development*.

BERNAL, Giovanna M. WAHLSTROM, Joshua S. CRAWLEY, Clayton D. CAHI, Kirk E. PYTE, Peter. KANG, Hua LiangShijun. WEICHSELBAUM, Ralph R. YAMINI, Bakhtiar. Loss of Nfkb1 leads to early onset aging. **Aging (Albany NY)**, v. 6, n. 11, p. 931-942, 2014.

BIOPUR. **Manual do Biopur Kit Extração Mini Spin Plus**. Brasil: Biometrix Diagnostica, 2014. Disponível em: http://www.biometrix.com.br/site_diagnostica/uploads/2014/11/IU_-BiopurMiniSpinPlus_Rev05.pdf. Acesso em: 20 jan. 2015.

BOLLHEIMER, L.C.. VOLKERT, D. BERTSCH, T.. BAUER, J. KLUCKEN, J. SIEBER, C.C. BÜTTNER, R. Translationale Forschung in der Geriatrie: Ein Plädoyer anhand aktueller biomedizinischer Schlüsselpublikationen. **Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie**, v. 46, n. 6, p. 569–576, ago. 2013.

BORTOLOTTI, Daria. GENTILI, Valentina. ROTOLA, Antonella. CASSAI, Enzo. RIZZO, Roberta. LUCA, Dario Di. Impact of HLA-G analysis in prevention, diagnosis and treatment of pathological conditions. **World Journal of Methodology**, v. 4, n. 1: p. 11-25, 2014.

BOUTEILLER, Philippe Le. HLA-G in Human Early Pregnancy: Control of Uterine Immune Cell Activation and Likely Vascular Remodeling. **Biomed Journal**. v. 38, n. 1, p. 32-38, 2015.

BRENOL, Claiton Viegas. VEIT, Tiago Degani. CHIES, José Artur Bogo. XAVIER, Ricardo Machado. O papel do gene e da molécula HLA-G na expressão clínica das doenças reumatológicas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 1, p. 75-91, 2012.

BRETAN, Onivaldo. JÚNIOR, José Elias Silva. RIBEIRO, Odilon R. CORRENTE, José Eduardo. Risk of falling among elderly persons living in the community: assessment by the Timed up and go test. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v. 79, n. 1, p. 18-21, 2013.

BUCHS, N. SILVESTRI, T. DI GIOVINE, F. S. CHABAUD, M. VANNIER, E. DUFF, G. W. MIOSSEC, P. IL-4 VNTR gene polymorphism in chronic polyarthritis. The rare allele is associated with protection against destruction. **Rheumatology (Oxford)**, v. 39, n. 10., p. 1126-1231, 2000.

BUFORD, Thomas W. COOKE, Matthew B. MANINI, Todd M. LEEUWENBURGH, Christiaan. WILLOUGHBY, Darryn S. Effects of age and sedentary lifestyle on skeletal muscle NF-kappaB signaling in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. v. 65, n. 5, p. 532-537, 2010.

BUDOVSKY, Arie. CRAIG, Thomas. WANG, Jingwei. TACUTU, Robi. CSORDAS, Attila. LOURENC, Joana, et al. LongevityMap: a database of human genetic variants associated with longevity. **Trends in Genetics**. v. 29, n. 10, 2013.

BURGESS, Andrew. CHIA, Kee Ming. HAUPT, Sue. THOMAS, David. HAUPT, Ygal. LIM, Elgene. Clinical Overview of MDM2/X-Targeted Therapies. **Frontiers in Oncology**. v. 6, n. 7, p. 1-7, 2016.

BÜRKLE, Alexander. VILLANUEVA, María Moreno. BERNHARD, Jürgen. BLASCO, María. ZONDAG, Gerben. HOEIJMAKERS, Jan H.J. et al. MARK-AGE biomarkers of ageing. **Mechanisms of Ageing and Development**. v. 151, p. 2-12, 2015.

CALVO, I. OLIVAR, J. MARTÍNEZ, E. RICO, A. DÍAZ, J. GIMENA, M. MNA®Mini Nutritional Assessment as a nutritional screening tool for hospitalized older adults; rationales and feasibility. **Nutricion Hospitalaria**, v. 27, n. 5, p. 1619-1625, 2012.

CAMPOLINA, Alessandro Gonçalves. ADAMI, Fernando. SANTOS, Jair Licio Ferreira. LEBRÃO, Maria Lúcia. A transição de saúde e as mudanças na expectativa de vida saudável da população idosa: possíveis impactos da prevenção de doenças crônicas. **Revista Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, RJ, v. 29, n. 6, p. 1217-1229, jun. 2013.

CAROSELLA, Edgardo D. ROUAS-FREISS, Nathalie. ROUX, Diana Tronik-Le. MOREAU, Philippe. LEMAOUT, Joel. HLA-G: An Immune Checkpoint Molecule. **Advances in Immunology**, v. 127, p. 33-144, 2015.

CARTWRIGHT, Tyrell. PERKINS, Neil D. WILSON, Caroline L. NFKB1: a suppressor of inflammation, ageing and cancer. **FEBS Journal**, 2015. Disponível em: <doi: 10.1111/febs.13627.> Acesso em: 04 jan. 2016.

CARVALHO, Darlen C. WANDERLEY, Alayde V. AMADOR, Marcos A.T. FERNANDES, Marianne R. CAVALCANTE, Giovanna C. PANTOJA, Karla B.C.C. et al. Amerindian genetic ancestry and INDEL polymorphisms associated with susceptibility of childhood B-cell Leukemia in an admixed population from the Brazilian Amazon. **Leuk Res.** v. 15, S0145-2126, 2015.

CASTELLI, Erick C. RAMALHO, Jaqueline. PORTO, Iane O. P. LIMA, Thálitta H. A. FELÍCIO, Leandro P. SABBAGH, Audrey. Insights into HLA-G genetics provided by worldwide haplotype diversity. **Frontiers in Immunology**, v. 5, 27p, 2014. doi: 10.3389/fimmu.2014.00476.

CASTELLI, Erick C. VEIGA-CASTELLI, Luciana C. YAGHI, Layale. MOREAU, Philippe. DONADI, Eduardo A. Transcriptional and Posttranscriptional Regulations of the HLA-G Gene. **Journal of Immunology Research**. 2014, Artigo ID 734068, 15p, 2014. doi:10.1155/2014/734068.

CEFALU, Charles A. Theories and Mechanisms of Aging. **Clinics in Geriatric Medicine**. v. 27, n. 4, p. 491-506, Nov. 2011.

CHAGAS, Adriana Moura. ROCHA, Eliana Dantas. Aspectos fisiológicos do envelhecimento e contribuição da Odontologia na saúde do idoso. **Revista Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, RJ, v. 69, n. 1, p. 94-6, jan./jun. 2012.

CHUNG, Wen-Hung. DAO, Ro-Lan. CHEN, Liang-Kung. HUNG, Shuen-Iu. The role of genetic variants in human longevity. **Ageing Research Reviews**, v. 95, S67–S78, 2010.

CHEN, L.P. CAI, P.S. LIANG, H.B. Association of the genetic polymorphisms of NFKB1 with susceptibility to ovarian cancer. **Genetics and Molecular Research**. v. 14, n. 3, p. 8273-8282, 2015.

CORRÊA, Gefer Thiago Batista. BANDEIRA, Gabriela Alencar. CAVALCANTI, Bruna Gonçalves. SANTOS, Francis Balduino Guimarães. NETO, João Felício Rodrigues. GUIMARÃES, André Luiz Sena. HAIKAL, Desirée Sant'Ana. DE PAULA, Alfredo Mauricio Batista. Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: association with sociodemographical and clinical factors, and overall survival. **Journal Supportive Care in Cancer**, v. 20, n. 11, p. 2679-2685, nov. 2012.

CRAIG, Thomas. SMELICK, Chris. TACUTU, Robi. WUTTKE, Daniel. WOOD, Shona H. STANLEY, Henry. et al. The Digital Ageing Atlas: integrating the diversity of age-related changes into a unified resource. **Nucleic Acids Research**. v. 43, p. d873-d878, 2015.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. BAEYENS, Jean Pierre. BAUER, Jürgen M. BOIRIE, Yves. CEDERHOLM, Tommy. LANDI, Francesco, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age Ageing**, n. 39, v. 4, p. 412-423, 2010

DATO, S. SOERENSEN, M. LAGANI, V. MONTESANTO, A. PASSARINO, G. CHRISTENSEN, K. TAN, Q. CHRISTIANSEN, L. Contribution of genetic polymorphisms on functional status at very old age: A gene-based analysis of 38 genes (311 SNPs) in the oxidative stress pathway. **Exp Gerontol**. v. 52, p. 23-29, 2014.

DAVINELLI, Sergio. VASTO, Sonya. CARUSO, Calogero. ZELLA, Davide. SCAPAGNINI, Giovanni. Molecular Biomarkers of Aging. **Senescence**. INTECH Open Access Publisher, 2012, p. 667-681.

DI IORIOI, A. ABATE, M. DI RENZOI, D. RUSSOLILLO, A. BATTAGLINI, C. RIPARP, P. et al., Sarcopenia: Age-Related Skeletal Muscle Changes From Determinants to Physical Disability. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 19, n. 4, p. 703-719, 2006.

EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP - ECOG. **ECOG Performance Status**, 27 jul. 2006. Disponível em: <http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_-stat.html>. Acesso em: 18 mar. 2013

EBRAHIM, Martrez. MULAY, Shrikant R. ANDERS, Hans-Joachim THOMASOVA, Dana. MDM2 beyond cancer: podoptosis, development, inflammation, and tissue regeneration. **Histol Histopathol**, v. 30, p. 1271-1282, 2015. Disponível em: <doi: 10.14670/HH-11-636>. Acesso em: 10 abr. 2016.

ELLIS, Graham. WHITEHEAD, Martin A. ROBINSON, David. O'NEILL, Desmond. LANGHORNE, Peter. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to

hospital: meta-analysis of randomized controlled trials. **British Medical Journal - BMJ**, v. 343, n. d6553, set. 2011.

FALANDRY, Claire. BONNEFOY, Marc. FREYER, Gilles. GILSON, Eric. Biology of Cancer and Aging: A Complex Association With Cellular Senescence. **Journal of Clinical Oncology**. v. 32, p. 1-8, Jul. 2014.

FALANDRY, Claire. GILSONC, Eric. RUDOLPHE, K. Lenhard. Are aging biomarkers clinically relevant in oncogeriatrics? **Critical Reviews in Oncology/Hematology Journal**. Dorchester, UK, v. 85, n. 3, p. 257–265, 2013.

FERRARI, Juliane F. DALACORTE, Roberta R. Uso da escala de depressão geriátrica de Yesavage para avaliar a prevalência de depressão em idosos hospitalizados. **Revista Scientia Medica**, v. 17, n. 1, p. 3-8, 2007.

FERREIRA, Olívia Galvão Lucena. MACIEL, Silvana Carneiro. SILVA, Antonia Oliveira. SANTOS, Walberto Silva dos. MOREIRA, Maria Adelaide Silva P. O envelhecimento ativo sob o olhar de idosos funcionalmente independentes. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. São Paulo, SP, v. 44, n. 4, p. 1065-1069, 2010.

FIGUEIREDO, Carolina S. ASSIS, Marcella G. SILVA, Silvia L. A. DIAS, Rosângela C. MANCINI, Marisa C. Functional and cognitive changes in community-dwelling elderly: Longitudinal study. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 17, n. 3, p. 297-306, may/jun. 2013.

FLORIANOPOLIS, Secretaria Municipal de Saúde. Diretoria da Atenção Primária a Saúde. **Protocolo de Atenção a Saúde do Idoso**. Tubarão: Copiart, 2011.

Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA), Help Age International. **Envelhecimento no Século XXI: Celebração e Desafio**. Londres: Fundo de População das Nações Unidas – UNFPA, 2012. 8p.

Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA). Organização das Nações Unidas (ONU) **Relatório sobre a Situação da População Mundial 2011**. New York: Fundo de População das Nações Unidas – UNFPA, 2011. 132p.

GANNON, Hugh S. DONEHOWER, Lawrence A. LYLE, Stephen. JONES, Stephen N. Mdm2-p53 signaling regulates epidermal stem cell senescence and premature aging phenotypes in mouse skin. **Dev Biol.**, v. 353, n. 1, p: 1–9.

GANSMO, Liv B. VATTEN, Lars. ROMUNDSTAD, Pål. HVEEM, Kristian. RYAN, Bríd M. HARRIS, Curtis C., et al. Associations between the MDM2 promoter P1 polymorphism del1518 (rs3730485) and incidence of cancer of the breast, lung, colon and prostate.

Oncotarget. 2016. Disponível em: <doi: 10.18632/oncotarget.8705.>. Acesso em: 20 abr. 2016.

GARATACHEA, Nuria. LUCIA, Alejandro. Genes, physical fitness and ageing. **Ageing Research Reviews**, v. 12, n. 1, p. 90-102, 2013.

GENEVAY, Stephane. DI GIOVINE, Francesco S. PERNEGER, Thomas V. SILVESTRI, Tania. STINGELIN, Sibylle. DUFF, Gordon. GUERNE, Pierre André. Association of Interleukin-4 and Interleukin-1B Gene Variants With Larsen Score Progression in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis e Rheumatism**, v. 47, n. 3, p. 303–309, 2002.

GHATREH-SAMANI, Mahdi. ESMAEILI, Nafiseh. SOLEIMANI, Masoud. ASADI-SAMANI, Majid. GHATREH-SAMANI, Keihan. SHIRZAD, Hedayatolah. Oxidative stress and age-related changes in T cells: is thalassemia a model of accelerated immune system aging? **Cent Eur J Immunol**. v. 41, n. 1, p. 116–124, 2016.

GHOSH, Sangeeta. LERTWATTANARAK, Raweevan. GARDUÑO, Jose de Jesus. GALEANA, Joaquin Joya. LI, Jinqi. ZAMARRIPA, Frank. Elevated Muscle TLR4 Expression and Metabolic Endotoxemia in Human Aging. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. v. 70, n. 2, p. 232-246, 2015.

GIGLIO, Auro Del. KARNAKIS, Theodora. TODARO, Juliana. Carcinogênese e o Processo do Envelhecimento. In: GIGLIO, Auro Del. KALIS, Rafael. KARNAKIS, Theodora. JACOB FILHO, Wilson. **Oncogeriatría: uma abordagem multidisciplinar**. Barueri: Manole, 2012. p. 143-149.

GIL JUNIOR, Luiz Antônio. COELHO, Venceslau Antônio. Idoso frágil, como abordá-lo na doença oncológica. In: GIGLIO, Auro Del. KALIS, Rafael. KARNAKIS, Theodora. JACOB FILHO, Wilson. **Oncogeriatría: uma abordagem multidisciplinar**. Barueri: Manole, 2012. p. 45-52.

GONZÁLES, José Roberto. MICHEL, Jörg. HOCKAMP, Meike. HERRMANN, Jens Martin. BOEDEKER, Rolf Hasso. MEYLE, Jörg. Identification of an Interleukin4 Genotype in a Central American population with Aggressive Periodontitis. **Int Poster J Dent Oral Med**, v. 3, n. 3, p. 2001. Disponível em: <http://ipj.quintessenz.de/index.php?doc=html&abstractID=20776>. Acesso em: 22 mar. 2016.

GUIMARÃES, Renato Maia. CAMARGOS, Einstein F. de. Terapias Antienvelhecimento. In: FREITAS, Elizabete Viana de. PY, Ligia. CANÇADO, Flavio Aluizio Xavier. DOLL, Johannes. GORZONI, Milton Luiz. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**, 3 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

HALL, William H. RAMACHANDRAN, Ramanathan. NARAYAN, Samir. JANI, Ashesh B. VIJAYAKUMAR, Srinivasan. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. **Biomed Center - BMC Cancer**, v. 94, n. 4, p. 1-8, 2004.

HANSEN, Érika de Oliveira. TAVARES, Silas Tadeu Oliveira. CÂNDIDO, Simone Abrantes. PIMENTA, Fausto Aloísio Pedrosa. MORAES, Edgar Nunes de. REZENDE, Nilton Alves de. Classificação internacional de funcionalidade, de doenças e prognóstico médico em pacientes idosos. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, MG, v. 21, n. 1, p. 55-60, jan./mar. 2011.

HASHEMI, Mohammad. REZAEI, Hamzeh. KAYKHAEI, Mahmoud-Ali. TAHERI, Mohsen. A 45-bp insertion/deletion polymorphism of UCP2 gene is associated with metabolic syndrome. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 13, n. 12, p. 1-5, 2014.

HEIDEMA, A. Geert. WANG, Ping. ROSSUM, Caroline T.M. van. FESKENS, J.M. BOER, Jolanda M.A. BOUWMAN, Freek G. Sex-specific effects of CNTF, IL6 and UCP2 polymorphisms on weight gain. **Physiology & Behavior**, v. 99, n. 1, p. 1-7, 2010.

HUANG, Juan. NI, Shanshan. LI, Danqing. HE, Yuedong. An Insertion/Deletion Polymorphism at miRNA-122 Binding Site in the IL1A Is Associated with a Reduced Risk of Cervical Squamous Cell Carcinoma. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 19, n. 6, p. 331-334, 2015.

HÜHNE, Rolf. THALHEIM, Torsten. SÜHNEL, Jürgen. AgeFactDB—the JenAge Ageing Factor Database - towards data integration in ageing research. **Nucleic Acids Research**, v. 42, p. d892-d896, 2014.

HYLENIUS, Sine. ANDERSEN, Anne-Marie Nybo. MELBYE, Mads, HVIID, Thomas Vauvert F. Association between HLA-G genotype and risk of preeclampsia: a case±control study using family triads. **Molecular Human Reproduction**, v. 10, n. 4, p. 237-246, 2004.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. População brasileira deve chegar ao máximo (228,4 milhões) em 2042, 29 ago. 2013. **Site oficial do IBGE**. Disponível em: <<http://saladeimprensa.ibge.gov.br/noticias?view=noticia&idnoticia=2455>>. Acesso em: 07 nov. 2013.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. **Projeções da População. Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060**. 29 de agosto de 2013. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm. Acesso em: 22 mar. 2014.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. **Sinopse do Censo Demográfico 2000-2010 de Belém-PA: População residente, por grupos de idade, segundo os municípios e o sexo.** Disponível em: http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=15&dados=-26#topo_piramid. Acesso em: 22 mar. 2014.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Síntese de indicadores sociais: Uma análise das condições de vida da população brasileira 2013. **Estudos e Pesquisas: Informação Sociodemográfica e Econômica.** n. 32. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2013.

JIN, Kunlin. Modern Biological Theories of Aging. **Aging and Disease.** v. 1, n. 2, p. 72-74, Oct. 2010.

JORUIZ, Sebastien M. BOURDON, Jean-Christophe. p53 Isoforms: Key Regulators of the Cell Fate Decision. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016. Disponível em: doi:10.1101/cshperspect.a026039. Acesso em 23 mar 2016.

JUNG, Sungmo. PARK, Misung. KIM, Won Jin. KIM, Chang Oh. Coagulopathy Caused by Concurrent Ciprofloxacin and Warfarin Use: What Other Factors Induce Coagulopathy? **Journal of the Korean Geriatrics Society,** v. 17, n. 1, p. 47-54, 2013.

KAMP, William M. WANG, Ping-yuan. HWANG, Paul M. TP53 mutation, mitochondria and câncer. **Current Opinion in Genetics & Development.** v. 38, p. 16–22, 2016.

KARNAKIS, Theodora. GIGLIO, Auro Del. A avaliação multidimensional do paciente Idoso com câncer. In: KARNAKIS, Theodora. GIGLIO, Auro Del. **Oncogeriatrics: Uma abordagem Multidisciplinar.** Barueri, São Paulo: Manole, 2012.

KARUKA, Aline H. SILVA, José A. M. G. NAVEGA, Marcelo T. Análise da concordância entre instrumentos de avaliação do equilíbrio corporal em idosos. **Revista Brasileira de Fisioterapia,** v. 15, n. 6, p. 460-466, nov./dez. 2011.

KEIZER, Peter LJ de. LABERGE, Rémi-Martin. CAMPISI, Judith. p53: Pro-aging or pro-longevity? **Aging,** v. 2, n. 7, p. 377-379, 2010.

KEOGH, Justin WL. PALMER, Barry R. TAYLOR, Denise. KILDING, Andrew E. ACE and UCP2 gene polymorphisms and their association with baseline and exercise-related changes in the functional performance of older adults. **PeerJ,** v. 3:, e980, 2015. Disponível em: <DOI 10.7717/peerj.980>. Acesso em: 20 mai. 2016.

KIM, Michael Paul. ZHANG, Yun. LOZANO, Guillermina. Mutant p53: Multiple Mechanisms Define Biologic Activity in Cancer. **Frontiers in Oncology,** v. 11, n. 5, p.1-6, 2016.

KIM, Sangkyu. MYERS, Leann. RAVUSSIN, Eric. CHERRY, Katie E. JAZWINSKI, S. Michal. Single nucleotide polymorphisms linked to mitochondrial uncoupling protein genes UCP2 and UCP3 affect mitochondrial metabolism and healthy aging in female nonagenarians. **Biogerontology**. 2016. Doi: 10.1007/s10522-016-9643-y.

KOLOVOU, Genovefa. KOLOVOU, Vana. VASILADIS, Ioannis. GIANNAKOPOULOU, Vasiliki. MIHAS, Constantinos. BILIANOU, Helen. The Frequency of 4 Common Gene Polymorphisms in Nonagenarians, Centenarians, and Average Life Span Individuals. **Angiology**. V. 65, n. 3, p. 210-215, 2014.

LAI, Hong-Mei. LI, Xiao-Mei. YANG, Yi Ning. MA, Yi-Tong. XU, Rui. PAN, Shuo. Genetic Variation in NFKB1 and NFKBIA and Susceptibility to Coronary Artery Disease in a Chinese Uygur Population. **PLoS One**. v. 10, n. 6, p. 1-14, 2015. Disponível em: <doi:10.1371/journal.pone.0129144>. Acesso em: 15 mar. 2016.

LENARDT, Maria Helena. SOUSA, Jéssica Rocha. CARNEIRO, Nathalia Hammerschmidt Kolb. BETIOLLI, Susanne Elero. RIBEIRO, Dâmarys Kohlbeck de Melo Neu. Atividade física de idosos e fatores associados à pré-fragilidade. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 3, p. 269-275, 2013.

LEROY, Bernard. ANDERSON, Martha. SOUSSI, Thierry. TP53 Mutations in Human Cancer: Database Reassessment and Prospects for the Next Decade. **Human Mutation**, v. 35, n. 6, p. 672-688, 2014.

LESLIE, P. L. ZHANG, Y. MDM2 oligomers: antagonizers of the guardian of the genome. **Oncogene**. 2016. Disponível em: <doi:10.1038/onc.2016.88.>. Acesso em: 16 abr. 2016.

LI, Xiyi. ZHANG, Chenglin. QIAO, Wei. ZHOU, Xuhui. SUN, Menghong. NFKB1 - 94ins/del ATTG polymorphism increases osteosarcoma risk in a Chinese Han population. **Int J Clin Exp Med**. v. 8, n. 1, p. 1420-1423, 2015.

LIMPAWATTANA, Panita. SAWANYAWISUTH, Kittisak. SOONPORNRAI, Suvanee. HUANGTHAISONG, Wilawan. Prevalence and recognition of geriatric syndromes in an outpatient clinic at a tertiary care hospital of Thailand. **Asian Biomedicine Journal**, v. 5, n. 4, p. 493-497, ago. 2011.

LOPEZ-OTIN, Carlos. BLASCO, Maria A. PARTRIDGE, Linda. SERRANO, Manuel. KROEMER, Guido. The Hallmarks of Aging. **Cell**. v. 153, n. 6, p. 1194-1217. Jun. 2013.

LUSHNIKOVA, Tamara. BOUSKA, Alyssa. ODVODY, Jessica. DUPONT, William D. EISCHEN, Christine M. Aging mice have increased chromosome instability that is exacerbated by elevated Mdm2 expression. **Oncogene**. v. 30, n. 46, p. 4622-4631, 2012.

MA, Ling. ZHOU, Ning. Association between an insertion/deletion polymorphism in IL-1A gene and cancer risk: a meta-analysis. **OncoTargets and Therapy**, v. 9, p. 1-6, 2016.

MALAFARINA, Vincenzo. ÚRIZ-OTANO, Francisco. INIEST, Raquel. GIL-GUERRERO, Lucía. Sarcopenia in the elderly: Diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*, v. 71, n. 2, p. 109–114, 2012.

MARCHENA-GOMEZ, Joaquin. ACOSTA-MERIDA, Maria Asuncion. HEMMERSBACH-MILLER, Marion. CONDE-MARTEL, Alicia. ROQUE-CASTELLANO, Cristina. HERNANDEZ-ROMERO, Juan. The Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index as an Outcome Predictor of Patients with Acute Mesenteric Ischemia. **Annals of Vascular Surgery**. v. 23, n. 4, p. 458-464, jul. 2009.

MARCHON, Renata Marques. CORDEIRO, Renata Cereda. NAKANO, Márcia Mariko. Capacidade Funcional: estudo prospectivo em idosos residentes em uma instituição de longa permanência. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 2, p. 203-214, 2010.

MARTINS, Flávia Pereira. MAI, Helena Uemoto. PEREIRA, Leani Souza Máximo. Desempenho de idosos em testes funcionais e o uso de medicamentos. **Revista Fisioterapia em Movimento**, v. 20, n. 1, p. 85-92, 2007.

MELO, Lúcia Nunes Pereira. SAINTRAIN, Maria Vieira de Lima. Perfil epidemiológico de mulheres idosas atendidas no "grupo de apoio à prevenção da incapacidade funcional". **Revista Brasileira em Promoção a Saúde**, p. 22, n. 4, p. 251-258, 2009.

MERCER, Kelly. SIEGEL, Eric. HENNINGS, Leah. SÁBIO, Carolyn. KADLUBAR, Fred. NOWELL-KADLUBAR, Susan. Polymorphisms in uncoupling protein 2 (UCP2) are associated with breast cancer risk and UCP2 protein is over-expressed in breast tumors. AACR Annual Meeting. **Cancer Res**, v. 67, n. 1, 4244, 2007. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/67/9_Supplement/4244.short> Acesso em: 02 mar. 2016.

MOHILE, Supriya G. MAGNUSON, Allison. Comprehensive Geriatric Assessment in Oncology. **Interdisciplinary Topics in Gerontology Journal**, v. 38, p. 85-103, 2013.

MORAES, Edgar Nunes. Processo de envelhecimento e bases da avaliação multidimensional do idoso. In: BORGES, Ana Paula Abreu. COIMBRA, Ângela Maria Castilho. **Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa**. Rio de Janeiro: Fiocruz/ENSP/EAD; 2008. p.151-175.

MORAES, Edgar Nunes. Saúde do Idoso. **Atenção à saúde do Idoso: Aspectos Conceituais**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2012.

MOREIRA, Priscila Lucélia. BOAS, Paulo José Fortes Villas. Avaliação nutricional e capacidade funcional de idosos institucionalizados em Botucatu/SP. **Revista Geriatria e Gerontologia**, Botucatu, SP, v. 5, n. 1, p. 19-23. 2011.

MORTEN, Brianna C. BROWN, Michelle W. Wong, SCOTT, Rodney J. Kelly A. Avery-Kiejda. The presence of the intron 3 16bp duplication polymorphism of p53 (rs17878362) in breast cancer is associated with a low $\Delta 40p53:p53$ ratio and better outcome. **Carcinogenesis**, v. 37, n 1, p. 81-86. 2016.

MUTOMBO, P.B. YAMASAKI, Masayuki. SHIWAKU, Kuninori. UCP2 I/D Modulated Change in BMI During a Lifestyle Modification Intervention Study in Japanese Subjects. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 17, n. 1, p. 16-20, 2013.

MUSTAFINA, OE. NASIBULLIN, TR. ÉRDMAN, VV. TUKTAROVA, IA. Association analysis of polymorphic loci of TP53 and NFKB1 genes with human age and longevity. *Adv Gerontol*. V. 24, n. 3, p. 397-404, 2011.

NETTO, Matheus Papaleo. O estudo da velhice: Histórico, definição do campo e termos básicos. In: FREITAS, Elizabete Viana de. PY, Ligia. CANÇADO, Flavio Aluizio Xavier. DOLL, Johannes. GORZONI, Milton Luiz. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**, 3 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

NISHINAGA, Masanori. Comprehensive Geriatric Assessment and Team Intervention. **JMAJ**, v. 50, n. 6, p. 461-466, 2007.

NIMMO, MA. LEGGATE, M. VIANA, JL. KING, JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. **Diabetes Obes Metab**. v. 15, n. 3, p. 51-60, 2013.

NOGUEIRA, Fernanda de Pinho. GARCIA, Rosamaria Rodrigues. Evolução da Capacidade Funcional de Mulheres Institucionalizadas e não-institucionalizadas. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 6, n. 18, p. 56-68, out/dez. 2008.

OLIVEIRA, Alexandre G. CARVALHO, Bruno M. TOBAR, Natália. ROPELLE, Eduardo R. et al., Physical Exercise Reduces Circulating Lipopolysaccharide and TLR4 Activation and Improves Insulin Signaling in Tissues of DIO Rats. **Diabetes**, v. 60, n. 3, p. 784-796, 2011.

OLIVEIRA, Déborah Cristina de. NERI, Anita Liberalesso. D'ELBOUX, Maria José. Variáveis relacionadas à expectativa de suporte para o cuidado de idosos residentes na comunidade. *Revista Latino Americana de Enfermagem*. v. 21, n. 3, p. 1-8, mai/jun. 2013.

Organização das Nações Unidas (ONU). Segurança, poder econômico e independência no envelhecimento. **Relatório sobre a Situação da População Mundial 2011**. New York: Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA), 2011.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Guia global: cidade amiga do idoso**. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2008. 67p.

PALLIS, Athanasios G. HATSE, Sigrid. BROUWERS, Barbara. PAWELEC, Graham. FALANDRY, Claire. WEDDING, Ulrich. LAGO, Lissandra Dal. REPETTO, Lazzaro. RING, Alistair. WILDIERS, Hans. Evaluating the physiological reserves of older patients with cancer: The value of potential biomarkers of aging? **Journal Geriatric Oncology**, v. 5, n. 2, p. 204-218, Apr. 2014.

PARKS, Ruth M. LAKSHMANAN, Radhika. WINTERBOTTOM, Linda. MORGAN, David AL. COX, Karen. CHEUNG, Kwok-Leung. Comprehensive geriatric assessment for older women with early breast cancer – a systematic review of literature. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 88, n. 10, p. 1-9, 2012.

PEREIRA, Silvia Gaspar. OAKLEY, Fiona. Nuclear factor- κ B1: Regulation and function. **The International Journal of Biochemistry e Cell Biology**, v. 40, n. 8, p.1425-1430, 2008.

PÉREZ-SUÁREZ, Thalía Gabriela. GUTIÉRREZ-ROBLEDO, Luis Miguel. ÁVILA-FUNES, José Alberto. ACOSTA, José Luis. ESCAMILLA-TILCH, Mônica. PADILLA-GUTIÉRREZ, Jorge Ramón. VNTR polymorphisms of the IL-4 and IL-1RN genes and their relationship with frailty syndrome in Mexican community-dwelling elderly. **Aging Clinical and Experimental Research**. 2015. Doi: 10.1007/s40520-015-0503-4.

PERKINSA, Anthony J., KROENKE, Kurt. UNUTZER, Jurgen. KATON, Wayne. WILLIAMS, John W. HOPE, Carol. CALLAHANA, Christopher M. Common comorbidity scales were similar in their ability to predict health care costs and mortality. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 57, p. 1040-1048, 2004.

PETITJEAN, A. MATHE, E. KATO, S. ISHIOKA, C. TAVTIGIAN, S. V. HAINAUT, P. OLIVIER, M. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. **Hum Mutat**, v. 28, n. 6, p. 622-629, 2007.

PINTO, Pablo. SALGADO, Claudio. SANTOS, Ney Pereira Carneiro. SANTOS, Sidney. SANTOS, Ândrea Ribeiro dos. Influence of Genetic Ancestry on INDEL Markers of NFK β 1, CASP8, PAR1, IL4 and CYP19A1 Genes in Leprosy Patients. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 9, p. 1-14, 2015.

PLACKETT, Timothy P. BOEHMER, Eric D. FAUNCE, Douglas E. KOVACS, Elizabeth J. Aging and innate immune cells. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 76, n. 2, p.291-299, 2004.

PRATA, Hugo Leonardo. JUNIOR, Edmundo de Drummond Alves. PAULA, Fátima Lima. FERREIRA, Sabrina Manhães. Envelhecimento, depressão e quedas: um estudo com os participantes do Projeto Prev-Quedas. **Revista Fisioterapia em Movimento**. v. 24, n. 3, p. 437-443, jul/set. 2011.

QUARESMA, Ivone Rosário Neves. O significado que os idosos atribuem aos cuidados de enfermagem domiciliários. [dissertação]. Ovar: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2008.

RAZALI, Rosdinom. JEAN-LI, Lim. JAFFAR Aina. AHMAD, Mahadir. SHAH, Shamsul Azhar. IBRAHIM, Norhayati. DIN, Normah Che. JAAFAR, Nik Ruszyanei Nik. MIDIN, Marhani. SIDI, Hatta. AHMAD, Saharudin. Is the Bahasa Malaysia version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-BM) a better instrument than the Malay version of the Mini Mental State Examination (M-MMSE) in screening for mild cognitive impairment (MCI) in the elderly? **Journal Comprehensive Psychiatry**, v. 55, n. 1, p. 70-75, 2014.

RENZO, Laura Di. GRATTEI, Santo. SARLO, Francesca. CABIBBO, Andrea. COLICA, Carmen. LORENZO, Antonino de. Individually Tailored Screening of Susceptibility to Sarcopenia Using p53 Codon 72 Polymorphism, Phenotypes, and Conventional Risk Factors. **Dis Markers**, v. 2014, ID: 2014, 10p.

RICHARDSON, Richard B. p53 mutations associated with aging-related rise in cancer incidence rates *Cell Cycle*. v. 12, n. 15, p. 2468–2478, 2013

ROBBINS, Delira. ZHAO, Yunfeng. New Aspects of Mitochondrial Uncoupling Proteins (UCPs) and Their Roles in Tumorigenesis. **Int J Mol Sci**. v. 12, n. 8, p. 5285-5293, 2011.

RODRIGUES, Natália Oliveira. NERI, Anita Liberalesso. Vulnerabilidade social, individual e programática em idosos da comunidade: dados do estudo FIBRA, Campinas, SP, Brasil. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, v. 17, n. 8, p. 2129-2139, 2012.

SAGNE, C. MARCE, V. AMADOU, A. HAINAUT, P. OLIVIER, M. HALL, J. A meta-analysis of cancer risk associated with the TP53 intron 3 duplication polymorphism (rs17878362): geographic and tumor-specific effects. **Cell Death Dis**, v. 4, e492, p. 1-7, 2013.

SAGNE, Charlotte. MARCEL, Virginie. BOTA, Maria. MARTEL-PLANCHE, Ghyslaine NOBREGA, Amanda. PALMERO, Edenir Inêz, et al. Age at cancer onset in germline TP53

mutation carriers: association with polymorphisms in predicted G-quadruplex structures. **Carcinogenesis**, v. 35, n. 4, p. 807-815, 2014.

SALIMI, Saeedeh. HAJIZADEH, Azam. KHODAMIAN, Maryam. PEJMAN, Atefeh. FAZELI, Kimia. YAGHMAEI, Minoo. Age-dependent association of MDM2 promoter polymorphisms and uterine leiomyoma in South-East Iran: A preliminary report. **J. Obstet. Gynaecol. Res.** v. 41, n. 5, p. 729–734, 2015.

SANCHEZ, Maria Angélica dos Santos. MOTA, Gabriela Maia da Silva. A entrevista social no processo de avaliação geriátrica ampla. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 12, n. 1, p. 25-33, 2009.

SASAKI, Masato. KAWAHARA, Kohichi. NISHIO, Miki. MIMORI, Koshi. KOGO, Ryunosuke. HAMADA, Koichi, et al. Regulation of the MDM2-P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11. **Nature Medicine**. v. 17, n. 8, p. 944–951, 2011.

SILVA, Andressa. ALMEIDA, Gustavo JM. CASSILHAS, Ricardo C. COHEN, Moises. PECCIN, Maria Stella. TUFIK, Sérgio. MELLO, Marco Túlio. Equilíbrio, coordenação e agilidade de idosos submetidos à prática de exercícios físicos resistidos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, p. 14, n. 2, p. 88-93, 2008.

SIMM, Andreas. JOHNSON, Thomas E.. Biomarkers of ageing: A challenge for the future. **Journal Experimental Gerontology**, v 45, n. 10, p. 731-732, out. 2010.

SIMM, Andreas. JOHNSON, Thomas E.. Biomarkers of ageing: A challenge for the future. **Journal Experimental Gerontology**, v 45, n. 10, p. 731-732, out. 2010.

SLABY, Ondrej. VASKU, Julie Bienertova. SVOBODA, Marek. VYZULA, Rostislav. Genetic polymorphisms and microRNAs: new direction in molecular epidemiology of solid cancer. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 16, n. 1, p. 8-21, 2012.

SPROTT, Richard L.. Biomarkers of aging and disease: Introduction and definitions. **Journal Experimental Gerontology**, v. 45, n. 1, p. 2-4, jan. 2010.

TACUTU, Robi. CRAIG, Thomas. BUDOVSKY, Arie. WUTTKE, Daniel. LEHMANN, Gilad. TARANUKHA, Dmitri. et al. Human Ageing Genomic Resources: Integrated databases and tools for the biology and genetics of ageing. **Nucleic Acids Research**, v. 41, p. d1027–d1033, 2013.

TEIXEIRA, Ilka Nicéia D'Aquino Oliveira. GUARIENTO, Maria Elena. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**. v. 15, n. 6, p. 2845-2857, 2010.

THALACKER-MERCER, Anna E. DELL'ITALIA, Louis J. CUI, Xiangqin. CROSS, James M. BAMMAN, Marcas M. Differential genomic responses in old vs. young humans despite similar levels of modest muscle damage after resistance loading. *Physiol Genomics*, v. 40, n. 3, p. 141-149, 2010.

THOMPSON, Hilaire J. VOSS, Joachim G. Health and Disease Related Biomarkers in Aging Research. *Research in Gerontological Nursing Journal*, v. 2, n. 2, p. 137-148, 2009.

TODA, Chitoku. DIANO, Sabrina. Mitochondrial UCP2 in the central regulation of metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 28, n. 5, p. 757-764, 2014.

UL-HAQ, Zaheer. NAZ, Sehrish. MESAİK, M. Ahmed. Interleukin-4 Receptor Signaling and Its Binding Mechanism: A Therapeutic Insight from Inhibitors Tool Box. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016. Doi:10.1016/j.cytogfr.2016.04.002.

United Nations (UN), Department of Economic and Social Affairs. **Population Division: World Population Ageing 2013**. New York: United Nations, 2013. 114p.

URREA, R. Serrano. MESEGUER, M.J. Garcia. Malnutrition in an Elderly Population without Cognitive Impairment Living in Nursing Homes in Spain: Study of Prevalence Using the Mini Nutritional Assessment Test. *Gerontology*, v. 59, n. 6, p. 490-498, 2013.

VYMETALKOVA, Veronika. SOUCEK, Pavel. KUNICKA, Tereza, JIRASKOVA, Katerina, BRYNYCHOVA, Veronika, PARDINI, Barbara, et al. Genotype and Haplotype Analyses of TP53 Gene in Breast Cancer Patients: Association with Risk and Clinical Outcomes. . *PLoS ONE*, v. 10, n. 7, p. 1-15, 2015.

WALSTON, Jeremy. HADLEY, Evan C. FERRUCCI, Luigi. GURALNIK, Jack M. NEWMAN, Anne B. STUDENSKI, Stephanie A. ERSHLER, William B. HARRIS, Tamara. FRIED, Linda P. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. v. 54, n. 6, p. 991-1001. May. 2006.

WANG, Chengyuan. STURGIS, Erich M. CHEN, Xingming. WEI, Qingyi. LI, Guojun. A functional variant at miRNA-122 binding site in IL-1a 3' UTR predicts risk of recurrence in patients with oropharyngeal cancer. *Oncotarget* 2016. 8p. doi: 10.18632/oncotarget.8908.

WANG, Yue. CHEN, Libo. PAN, Liming. XUE, Jinru. Yu, Haixiang. The association between NFKB1-94ins/del ATTG polymorphism and non-small cell lung cancer risk in a Chinese Han population. **Int J Clin Exp Med**. v. 8, n. 5, p. 8153–8157, 2015.

WANG, Z. LI, B. Mdm2 links genotoxic stress and metabolism to p53. **Protein Cell**, v. 1, v. 12, p. 1063-1072, 2010.

WELSH, Tomas James. GORDON, A. L. GLADMAN, J. R.. Comprehensive geriatric assessment – a guide for the non-specialist. **International Journal of Clinical Practice**, doi: 10.1111/ijcp.12313, 2013.

WELSH, Tomas James. GORDON, A. L. GLADMAN, J. R.. Comprehensive geriatric assessment – a guide for the non-specialist. **International Journal of Clinical Practice**, doi: 10.1111/ijcp.12313, 2013.

WERMAN, Ariel. WERMAN-VENKERT, Rachel. WHITE, Rosalyn. LEE, Jae-Kwon. WERMAN, Batsheva. KRELIN, Yakov. et al. The precursor form of IL-1 α is an intracrine proinflammatory activator of transcription. **PNAS**, v. 101, n. 8, p. 2434-2439, 2004.

WOODS, Jeffrey A. WILUND, Kenneth R. MARTIN, Stephen A. KISTLER, Brandon M. Exercise, Inflammation and Aging. **Aging Dis**. v. 3, n. 1, p. 130-140, 2012.

World Health Organization (WHO). The Demographics of Ageing. **Global brief for World Health Day 2012**. Geneva: World Health Organization, 2012.

WU, Zhitong. QIN, Wenzhou. ZENG, Jie. HUANG, Chunni. LU, Yu. LI, Shan. Association Between IL-4 Polymorphisms and Risk of Liver Disease: An Updated Meta-Analysis. **Medicine**, v. 94, n. 35, p. 1-13, 2015.

YAMINI, Bakhtiar. Nfkb1/p50 and mammalian aging. **Oncotarget**. v. 6, n. 6, p. 3471-3472, 2015.

YAN, H. SUN, R. PAN, X. LI, Z. GUO, X. GAO, L. Lack of association between an insertion/deletion polymorphism in IL1A and risk of colorectal cancer. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 3, p. 8490-8495, 2015.

YANG, Fan. HU, Anfeng. ZHAO, Dewei. GUO, Lin. YANG, Lei. WANG, Benjie. et al. An insertion/deletion polymorphism at the microRNA-122 binding site in the interleukin-1 α 3'-untranslated region is associated with a risk for osteoarthritis. **Molecular Medicine Reports**, v. 12, n. 4, p. 6199-6206, 2015.

YANG, Xiao. LI, Pengchao. TAO, Jun. QIN, Chao. CAO, Qiang. GU, Jinbao, et al. Association between NFKB1-94ins/del ATTG Promoter Polymorphism and Cancer Susceptibility: An Updated Meta-Analysis. **International Journal of Genomics**. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/612972>>. Acesso em: 03 mar. 2016.

YANG, Yi-Ning. ZHANG, Jin-Yu. MA, Yi-Tong. XIE, Xiang. LI, Xiao-Mei. LIU, Fen. - 94 ATTG Insertion/Deletion Polymorphism of the NFKB1 Gene Is Associated with Coronary Artery Disease in Han and Uygur Women in China. **Etic Testing and Molecular Biomarkers**. v. 18, n. 6, p. 430-438, 2014.

YANOVSKI, Jack A. DIAMENT, Adam L. SOVIK, Kera N. NGUYEN, Tuc T. LI, Hongzhe. SEBRING, Nancy G. WARDEN, Craig H. Associations between uncoupling protein 2, body composition, and resting energy expenditure in lean and obese African American, white, and Asian children. **Am J Clin Nutr June**, v.71, n. 6, p.1405-1420, 2000.

YU, Yonghui. WAN, Yu. HUANG, Chuanshu. The Biological Functions of NF- κ B1 (p50) and its Potential as an Anti-Cancer Target. **Curr Cancer Drug Targets**, v. 9, n. 4, p. 566-571, 2009.

ZHANG, Jing-Wei. CHEN, Qiu-Sheng. ZHAI, Jian-Xia. LV, Peng-Ju. SUN, Xiao-Yan. Polymorphisms in NF- κ B pathway genes & their association with risk of lung cancer in the Chinese population. **Pak J Med Sci**. v. 31, n. 6, p. 1411-1416, 2015.

ZHANG, Zhaoqiang. WANG, Lei. SUN, Xiao. ZHANG, Li. LU, Lianyuan. Association of IL4 and IL4R polymorphisms with multiple sclerosis susceptibility in Caucasian population: A meta-analysis. **Journal of the Neurological Sciences**, n. 363, p. 107-113, 2016.

ZHU, Ning. GONG, Yi. CHEN, Xiao-dong. ZHANG, Jing. LONG, Feng. HE, Jian. et al. Association between the polymorphisms of interleukin-4, the interleukin-4 receptor gene and asthma. **Chinese Medical Journal**. v. 126, v. 15, p. 2943-2951.

APÊNDICE I
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
CORRELAÇÃO ENTRE A CAPACIDADE FUNCIONAL E BIOMARCADORES
DO ENVELHECIMENTO EM IDOSOS COM CÂNCER

I) Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Correlação entre a Capacidade Funcional e Biomarcadores do Envelhecimento em Idosos com Câncer”, que será realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de janeiro de 2015 a maio de 2015. O objetivo do estudo é identificar a associação entre a capacidade funcional e biomarcadores do envelhecimento em idosos com câncer. O estudo auxiliará a prever a saúde do idoso de forma ampla, embasar estratégias de prevenção, facilitar a gestão e a elaboração de futuros planos de cuidados necessários ao envelhecimento natural ou por doenças.

II) Para alcançar os objetivos do estudo, será aplicada uma ficha de avaliação, a avaliação geriatria ampla, que analisa as características da capacidade funcional do idoso. Além disso, será realizada a coleta de sangue periférico, para medir os marcadores do envelhecimento em seu material genético. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo e você tem a garantia do recebimento de uma via deste documento.

III) A presente pesquisa implica em riscos para os participantes, os quais podem ter danos morais e éticos, em virtude de algumas informações requeridas no protocolo de pesquisa. Para impedir tal ocorrência os questionários serão identificados por números e não por nomes, pois as informações relatadas no protocolo serão de uso exclusivamente científico.

IV) Na coleta do sangue periférico, podendo causar uma leve dor na hora e uma pequena mancha roxa que desaparecerá após alguns dias da coleta, mas espera-se que nada disso aconteça. Para evitá-los a realização dessa etapa será realizada por um profissional treinado, que tomará as devidas medidas de segurança. Esse material será devidamente armazenado no Núcleo de Pesquisa em Oncologia, para posterior análise relacionada exclusivamente ao presente estudo. Após a análise, o material restante será devidamente descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, respeitando-se a confidencialidade dos voluntários da pesquisa.

V) Os resultados desta pesquisa trarão benefícios para os participantes, pois irão melhorar a qualidade de vida destes a partir do conhecimento sobre a capacidade funcional, podendo melhor conduzir o possível problema encontrado.

VI) Você tem garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade da sua assistência na instituição.

VII) Os voluntários da pesquisa terão o direito de serem mantidos atualizados sobre os resultados parciais da pesquisa, que sejam de conhecimento dos pesquisadores.

VIII) Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o voluntário em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

IX) Em caso de qualquer dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico, bem como as indenizações legalmente estabelecidas.

X) Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li e/ou que foram lidas para mim, descrevendo a pesquisa intitulada “Correlação entre a Capacidade Funcional e Biomarcadores do Envelhecimento em Idosos com Câncer”.

Eu, discuti com Esdras Edgar Batista Pereira, sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanente.

Assinatura do Sujeito/representante responsável

Belém, ____/____/____

Assinatura do sujeito que colheu o TCLE

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Belém, ____/____/____

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Nome: Esdras Edgar Batista Pereira
 End: Conj. Cidade Nova 8 we 43B nº 742
 Telefone: (91) 8300-4629 / (91) 3287-8642
 CREFITO: 4271.1 LTF

ANEXO I**ACEITE DO ORIENTADOR**

DECLARAÇÃO:

Eu, Prof. Dr. Ney Pereira Carneiro dos Santos, aceito orientar o trabalho intitulado **“Correlação entre a Capacidade Funcional e Biomarcadores do Envelhecimento em Idosos com Câncer”**, de autoria do aluno Esdras Edgar Batista Pereira, do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas (PPGOCM), do Núcleo de Pesquisas em Oncologia (NPO), declarando ter total conhecimento das normas de realização de Trabalhos Científicos vigentes. Declaro ainda ter conhecimento do conteúdo do projeto ora entregue para o qual dou meu aceite pela rubrica das páginas.

Belém – Pará, 26 de setembro de 2014

Assinatura e carimbo

Telefone: (91) 8100-9221



Prof. Dr. Ney Pereira Carneiro dos Santos

ANEXO II

NÚCLEO DE PESQUISA EM
ONCOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre a Capacidade Funcional e Biomarcadores do Envelhecimento em idosos com câncer.

Pesquisador: Esdras Edgar Batista Pereira

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 37386214.3.0000.5634

Instituição Proponente: Núcleo de Pesquisa em Oncologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 927.808

Data da Relatoria: 29/12/2014

Apresentação do Projeto:

A pesquisa se propõe a realizar um estudo transversal analítico comparativo, que será desenvolvido a partir da aplicação da Avaliação Geriátrica Ampla e da análise de biomarcadores do envelhecimento. A amostra da pesquisa será composta por pacientes idosos assistidos pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto, formando dois grupos: Grupo com Câncer (GCC) e Grupo sem Câncer (GSC). A avaliação geriátrica ampla incluirá a avaliação sociodemográficos, avaliação clínica e epidemiológica, avaliação da capacidade funcional global, avaliação dos sistemas funcionais, avaliação nutricional e avaliação da qualidade de vida. A mensuração de biomarcadores do envelhecimento será realizada utilizando a amostra do sangue periférico do paciente, para mensuração do comprimento dos telômeros e da expressão da proteína p16INK4a.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar a associação entre a capacidade funcional e biomarcadores do envelhecimento em idosos com câncer.

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4457

Bairro: GUAMA

UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.073-000

Telefone: (91)3201-6776

E-mail: nao.informado@cep.com.br

ANEXO III

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre a Capacidade Funcional e Biomarcadores do Envelhecimento em idosos com câncer.

Pesquisador: Esdras Edgar Batista Pereira

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 37386214.3.3001.0017

Instituição Proponente: Núcleo de Pesquisa em Oncologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 941.207

Data da Relatoria: 26/01/2015

Apresentação do Projeto:

A pesquisa se propõe a realizar um estudo transversal analítico comparativo, que será desenvolvido a partir da aplicação da Avaliação Geriátrica Ampla e da análise de biomarcadores do envelhecimento. A amostra da pesquisa será composta por pacientes idosos assistidos pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto, formando dois grupos 2 grupos: Grupo com Câncer (GCC) e Grupo sem Câncer (GSC). A avaliação geriátrica ampla incluirá a avaliação sociodemográficos, avaliação clínica e epidemiológica, avaliação da capacidade funcional global, avaliação dos sistemas funcionais, avaliação nutricional e avaliação da qualidade de vida. A mensuração de biomarcadores do envelhecimento será realizada utilizando a amostra do sangue periférico do paciente, para mensuração do comprimento dos telômeros e da expressão da proteína p16INK4a.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar a associação entre a capacidade funcional e biomarcadores do envelhecimento em idosos com câncer.

Objetivo Secundário:

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

ANEXO IV

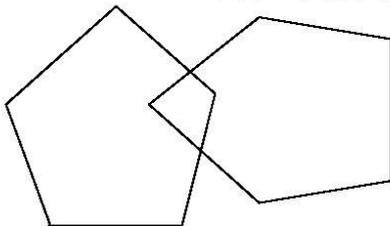
AVALIAÇÃO GERIÁTRICA AMPLA

DATA DA AVALIAÇÃO: ____/____/____		MATRÍCULA: _____	
I. DADOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS			
NOME:	SEXO: () M () F	IDADE:	DATA DE NASC.: ____/____/____
END.:	BAIRRO:	CIDADE:	TELEFONE:
COR: () Negro () Pardo () Branco	ESTADO CIVIL: () Casado () Solteiro () Viúvo () Separado		
ESCOLARIDADE: () Analfabeto () 1 - 4 anos () 5 - 8 anos () > 8 anos	PROFISSÃO:	OCUPAÇÃO ATUAL:	
II. DADOS CLÍNICOS-EPIDEMIOLÓGICOS			
DOENÇAS DIAGNÓSTICADAS:			
PRINCIPAIS QUEIXAS:			
COMORBIDADES <small>(Índice de Comorbidade de Charlson)</small>			
6 AIDS 6 Tumor sólido metastático 3 Doença hepática moderada ou severa 2 Diabetes com complicação 2 Hemiplegia 2 Malignidade	2 Doença renal moderada ou severa 2 Leucemia 2 Linfoma 1 Doença cerebrovascular 1 Doença pulmonar crônica 1 Insuficiência cardíaca congestiva	1 Demência 1 Diabete 1 Doença hepática leve 1 Infarto do miocárdio 1 Doença ulcerosa péptica 1 Doença vascular periférica 1 Doença do tecido conjuntivo	2 Idade entre 60-69 3 Idade entre 70-79 4 Idade entre 80-89 5 Idade entre 90-99
ESCORE TOTAL:			
SINAIS VITAIS	PA: mmHg	FC: bpm	FR: irpm
			T: °C
			SPO ₂ : %
			EVA:
III. AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL GLOBAL			
PERFORMANCE STATUS <small>(Eastern Cooperative Oncology Group)</small>		TABAGISMO	ETILISMO
0 Atividade normal em relação ao que realizava antes da doença		Nunca Fumou ()	Nunca Bebeu ()
1 Enfrenta sintomas da doença, mas deambula e mantém atividades diárias.		Fumante ()	Etilista Social ()
2 Consegue ficar fora do leito mais de 50% do dia e realizar algum a atividade.		Ex-fumante ()	Etilista ()
3 Restrito ao leito mais de 50% do dia, dependente de cuidados relativos.		Tempo:	Ex-Etilista ()
4 Acamado, preso ao leito, dependente de cuidado contínuo.		Nº Cig./dia:	Tempo:
ATIVIDADES BÁSICAS DE VIDA DIÁRIA <small>(Índice de Katz)</small>		ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DE VIDA DIÁRIA <small>(Escala de Lawton e Brody)</small>	
1 - Faz sozinho, habitualmente e corretamente atividade considerada / 2 - Ajuda não humana / 3 - Ajuda humana / 3 - O idoso não faz a atividade considerada.		3 - Sem Ajuda / 2 - Com ajuda parcial / 1 - Incapaz	
FUNÇÃO	1 2 3	FUNÇÃO	3 2 1
Banhar-se		Preparo das refeições / subir escadas	
Vestir-se		Utilização da medicação	
Uso do Banheiro		Fazer compras	
Transferir-se		Administração das Finanças	
Continência		Utilização do telefone	
Micção		Cuidados com o lar	
Evacuação		Lava e passar roupa / cuidar do jardim	
Alimentar-se		Pequenos trabalhos domésticos	
		Utilização de transporte	
ESCORE TOTAL:		ESCORE TOTAL:	
ATIVIDADES AVANÇADAS DE VIDA DIÁRIA			
Eu gostaria de saber qual a sua relação com as seguintes atividades?		NUNCA FEZ (1)	PAROU (2)
		FAZ (3)	
1. Fazer visita na casa de outras pessoas			
2. Receber visitas em sua casa			
3. Ir a igreja ou templo para rituais religiosos ou atividades sociais ligadas a religião			
4. Participa de centro de convivência, Universidade da Terceira Idade ou algum curso			
5. Participa de reuniões sociais, festas ou bailes			
6. Participa de eventos culturais: concertos, espetáculos, exposição, peças teatrais ou cinema			
7. Dirigir automóvel			
8. Fazer viagem de um dia para fora da cidade			
9. Fazer viagem de duração mais longa para fora da cidade ou país			
10. Fazer trabalho voluntário			
11. Fazer trabalho remunerado			
12. Participa de diretorias, clubes, escolas, sindicatos ou desenvolve atividades políticas.			
IV. AVALIAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS			
AVALIAÇÃO DA MOBILIDADE			
DOR:			
MMSS () EVA: _____			
MMII () EVA: _____			
TRONCO () EVA: _____			
TRANSFERÊNCIAS: Decúbito: () Sem Ajuda () Com ajuda parcial () Incapaz	MARCHA: () Sozinho () Ajuda ocasional () Ajuda frequente		
Sedestação: () Sem Ajuda () Com ajuda parcial () Incapaz	() Muleta ou bengala () Andador		
Bipedestação: () Sem Ajuda () Com ajuda parcial () Incapaz	() Cadeira de rodas () Acamado		

EQUILIBRIO				MARCHA			
1	Equilíbrio sentado	Escorrega	0	10	Início da marcha	Hesitação ou varias tentativas para iniciar	0
		Equilibrado	1			Sem hesitação	1
2	Levantar	Incapaz	0	11	Comprimento e altura dos passos	a) Pé direito	
		Utiliza os braços como apoio	1			Não ultrapassa o pé esquerdo	0
		Levanta-se sem apoiar os braços	2			Ultrapassa o pé esquerdo	1
3	Tentativas para levantar	Incapaz	0			Não sai completamente do chão	0
		Mais de uma tentativa	1			Sai completamente do chão	1
		Tentativa única	2			b) Pé esquerdo	
4	Assim que levanta	Desequilibrado	0			Não ultrapassa o pé direito	0
		Estável mas utiliza suporte	1			Ultrapassa o pé direito	1
		Estável sem suporte	2			Não sai completamente do chão	0
		Desequilibrado	0			Sai completamente do chão	1
5	Equilíbrio em pé	Pés afastado (base de sustentação) > 12 cm	1			12	Simetria dos passos
		Sem suporte e base estreita	2	Passos semelhantes	1		
6	Teste dos três campos	Começa a cair	0	13	Continuidade dos passos	Paradas ou passos descontínuos	0
		Garra ou balança (braços)	1			Passos contínuos	1
		Equilibrado	2			Desvio Nítido	0
7	Olhos fechados	Desequilibrado, instável	0	14	Direção	Desvio leve ou moderado ou uso de apoio	1
		Equilibrado	1			Linha reta sem apoio (bengala ou andador)	2
		Passos descontínuos	0			Balanco grave ou uso de apoio	0
8	Girando 360°	Instável (desequilíbrios)	1	15	Tronco	Flexão dos joelhos ou dorso ou abertura dos braços enquanto anda	1
		Estável (equilibrado)	2			Sem flexão, balanço, não usa os braços ou apoio	2
9	Sentado	Inseguro (erra a distância, cai na cadeira)	0	16	Distância dos tornozelos	Tornozelos Separados	0
		Utiliza os braços ou movimentação abrupta	1			Tornozelos quase se tocam enquanto anda	1
		Seguro, movimentação suave	2				
SCORE EQUILIBRIO:				SCORE MARCHA:			
SCORE TOTAL:				SCORE TOTAL:			
TIME UP AND GO TEST		_____ / _____					

AVALIAÇÃO COGNITIVA (MEEM)			
Orientação Temporal (05 pontos)	Ano		
	Mês		
	Dia do mês		
	Dia da semana		
	Semestre/Hora aproximada		
Orientação Espacial (05 pontos)	Estado		
	Cidade		
	Bairro ou nome de rua próxima		
	Local geral		
	Andar ou local específico: em que local nós estamos		
Registro (3 pontos)	Repetir: GELO, LEÃO e PLANTA		
Atenção e Cálculo (5 pontos)	Subtrair $100 - 7 = 93 - 7 = 86 - 7 = 79 - 7 = 72 - 7 = 65$		
Memória de Evocação (3 pontos)	MUNDO=ODNUM		
Nomear dois objetos (2 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?		
Repetir (1 ponto)	Relógio e caneta		
Comando de estágios (3 pontos)	"NEM AQUI, NEM ALI, NEM LA"		
Escrever uma frase completa (1 ponto)	"Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão"		
Ler e executar (1 ponto)	"Escreva alguma frase que tenha começo, meio e fim"		
Copiar diagrama (1 ponto)	FECHE SEUS OLHOS		
Copiar dois pentágonos com interseção			
SCORE TOTAL:			

FECHE SEUS OLHOS



AVALIAÇÃO DO HUMOR (Escala de Depressão Geriátrica de Yesavage)	
Você está basicamente satisfeito com sua vida?	()Sim ()Não
Você se aborrece com frequência?	()Sim ()Não
Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?	()Sim ()Não
Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	()Sim ()Não
Você sente que sua situação não tem saída?	()Sim ()Não
Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?	()Sim ()Não
Você acha que sua situação é sem esperanças?	()Sim ()Não

Você acha maravilhoso estar vivo?	() Sim () Não
Você sente que sua vida está vazia?	() Sim () Não
Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	() Sim () Não
Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	() Sim () Não
Você deixou muitos de seus interesses e atividades?	() Sim () Não
Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	() Sim () Não
Você se sente cheio de energia?	() Sim () Não
Você se sente feliz a maior parte do tempo?	() Sim () Não
ESCORE TOTAL:	

V. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA (WHOQOL-BREF)

PERGUNTAS

	1	2	3	4	5
1 Como você avaliaria sua qualidade de vida?					
2 Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?					

VI. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL (MAN-MINIAVALIAÇÃO NUTRICIONAL)

Sexo: _____ Idade: _____ Peso, kg: _____ Altura, cm: _____ Data: _____

Responda à seção "triagem", preenchendo as caixas com os números adequados. Some os números da seção "triagem". Se a pontuação obtida for igual ou menor que 11, continue o preenchimento do questionário para obter a pontuação indicadora de desnutrição.

Triagem

A Nos últimos três meses houve diminuição da ingestão alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir?

- 0 = diminuição grave da ingestão
 1 = diminuição moderada da ingestão
 2 = sem diminuição da ingestão

B Perda de peso nos últimos 3 meses

- 0 = superior a três quilos
 1 = não sabe informar
 2 = entre um e três quilos
 3 = sem perda de peso

C Mobilidade

- 0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas
 1 = deambula mas não é capaz de sair de casa
 2 = normal

D Passou por algum stress psicológico ou doença aguda nos últimos três meses?

- 0 = sim 2 = não

E Problemas neuropsicológicos

- 0 = demência ou depressão graves
 1 = demência ligeira
 2 = sem problemas psicológicos

F Índice de Massa Corporal (IMC = peso[kg] / estatura [m²])

- 0 = IMC < 19
 1 = 19 ≤ IMC < 21
 2 = 21 ≤ IMC < 23
 3 = IMC ≥ 23

Pontuação da Triagem (subtotal, máximo de 14 pontos)

12-14 pontos: estado nutricional normal

8-11 pontos: sob risco de desnutrição

0-7 pontos: desnutrido

Para uma avaliação mais detalhada, continue com as perguntas G-R

Avaliação global

G O doente vive na sua própria casa (não em instituição geriátrica ou hospital)

- 1 = sim 0 = não

H Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?

- 0 = sim 1 = não

I Lesões de pele ou escaras?

- 0 = sim 1 = não

J Quantas refeições faz por dia?

- 0 = uma refeição
 1 = duas refeições
 2 = três refeições

K O doente consome:

- pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (leite, queijo, iogurte)? sim não
 - duas ou mais porções semanais de leguminosas ou ovos? sim não
 - carne, peixe ou aves todos os dias? sim não
- 0.0 = nenhuma ou uma resposta «sim»
 0.5 = duas respostas «sim»
 1.0 = três respostas «sim»

L O doente consome duas ou mais porções diárias de fruta ou produtos hortícolas?

- 0 = não 1 = sim

M Quantos copos de líquidos (água, sumo, café, chá, leite) o doente consome por dia?

- 0.0 = menos de três copos
 0.5 = três a cinco copos
 1.0 = mais de cinco copos

N Modo de se alimentar

- 0 = não é capaz de se alimentar sozinho
 1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade
 2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade

O O doente acredita ter algum problema nutricional?

- 0 = acredita estar desnutrido
 1 = não sabe dizer
 2 = acredita não ter um problema nutricional

P Em comparação com outras pessoas da mesma idade, como considera o doente a sua própria saúde?

- 0.0 = pior
 0.5 = não sabe
 1.0 = igual
 2.0 = melhor

Q Perímetro braquial (PB) em cm

- 0.0 = PB < 21
 0.5 = 21 ≤ PB ≤ 22
 1.0 = PB > 22

R Perímetro da perna (PP) em cm

- 0 = PP < 31
 1 = PP ≥ 31

Avaliação global (máximo 16 pontos)

Pontuação da triagem

Pontuação total (máximo 30 pontos)

ANEXO V

PROTOCOLO PARA EXTRAÇÃO DO DNA

PROTOCOLO 1

- Extração de DNA genômico de 200 μ L de sangue total humano ou de mamífero
- Extração de DNA genômico de 30 μ L de creme leucocitário (buffy coat)

IMPORTANTE: Aliquotar a quantidade de Tampão de Eluição necessária para o número de amostras e colocar no termomixer a 56°C.

1) Transferir 200 μ L de sangue total ou 30 μ L de buffy coat dentro de um microtubo de 1,5 mL (não fornecido). Para amostras com volumes menores de 200 μ L, completar o volume com PBS 1X ou água (ultrapura, bidestilada ou de injeção).

2) Adicionar 200 μ L de Tampão de Lise A e 20 μ L de Proteinase K. Homogeneizar a amostra no vortex ou por pipetagem repetitiva.

3) Incubar o microtubo de 1,5 mL por 15 minutos a 56°C, enquanto estiver em agitação contínua no termomixer.

Obs.: Caso não tenha um equipamento com agitação, homogeneizar a amostra cinco vezes no vortex durante a lise.

4) Adicionar 400 μ L de Tampão de Ligação B6 e homogeneizar a amostra no vortex ou por pipetagem repetitiva. Transferir toda a mistura para o Tubo Spin RTA e incubar por 1 minuto.

5) Centrifugar por 2 minutos a 13.000 x g. Descartar o tubo inferior com o filtrado e colocar o tubo-filtro em um Tubo de Coleta RTA.

6) Adicionar 500 μ L de Tampão de Lavagem I e centrifugar por 1 minuto a 13.000 x g. Descartar o filtrado e colocar o tubo-filtro no mesmo Tubo de Coleta RTA.

7) Adicionar 800 μ L de Tampão de Lavagem II e centrifugar por 1 minuto a 13.000 x g. Descartar o filtrado e colocar o tubo-filtro no mesmo Tubo de Coleta RTA.

8) Centrifugar por 4 minutos na velocidade máxima para eliminar completamente o etanol.

9) Colocar o tubo-filtro em um Tubo de Eluição 1,5 mL devidamente identificado. Adicionar 200 μ L de Tampão de Eluição pré-aquecido. Incubar a temperatura ambiente por 1 minuto.

Obs.: Destacar a tampa do tubo-filtro antes da centrifugação e colocá-lo novamente no correspondente Tubo de Eluição 1,5 mL.

10) Centrifugar 8.000 x g por 1 minuto. Descartar o tubo-filtro e armazenar a amostra de DNA para futuros testes.