

Referências bibliográficas

- [1] Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244-54. [2] Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Seuini F, Panourgia MP, Invida L, Celani L, Scutti M, Ceuenini E, Castellani GC, Salvioli S. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007;128(1):92-105. [3] Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821). [4] Minciuolo PL, Catalano A, Mandrappino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, Morabito N, Lasco A, Gangemi S, Basile G. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015 (in press). [5] Weng NP. Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt? *Immunity.* 2006;24(5):495-9. [6] Michaud M, Balardier L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(12):877-82. [7] Fulop T, Kotb R, Fortin CF, Pawelec G, de Angelis F, Larbi A. Potential role of immunosenescence in cancer development. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1197:158-65. [8] Giunta S. Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflamm-aging): anti-inflammaging remodelling of inflamm-aging, from robustness to frailty. *Inflamm Res.* 2008;57(12):558-63. [9] Giunta B, Fernandes F, Nikolic WV, Obregon D, Rrapo E, Town T, Tan J. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2008;5:51. [10] Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S173-6. [11] Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69 Suppl 1:S4-9. [12] Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? *Biosci Trends.* 2008;2(6):218-30. [13] Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Res.* 2010;11(1):11-18. [14] Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):129-39. [15] Magné J, Mariotti F, Fischer R, Mathé V, Tomé D, Huneau JF. Early postprandial low-grade inflammation after high-fat meal in healthy rats: possible involvement of visceral adipose tissue. *J Nutr Biochem.* 2010;21(6):550-5. [16] Kos K, Wilding JP. SARC: a key player in the pathologies associated with obesity and diabetes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(4):225-235. [17] Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(4):E1118-1128. [18] Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, Claycombe KJ. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2012;33(1):26-34. [19] Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev.* 2010;9(2):107-16. [20] Guarner F. Prebiotics and mucosal barrier function. *J Nutr.* 2006;136(8):2269. [21] Kamada N, See SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(5):321-35. [22] Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(11):799-809. [23] Anderson RC, Callaway TR, Buckley SA, Anderson TJ, Genovese KJ, Sheffield CL, Nisbet DJ. Effect of oral sodium chloride administration on Escherichia coli O157:H7 in the gut of experimentally infected pigs. *Int J Food Microbiol.* 2001;71(2-3):125-30. [24] Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des.* 2009;15(13):1546-58. [25] Manco M, Putignani L, Bottagio GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev.* 2010;31(6):817-44. [26] Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1100-1101.e2. [27] Rossol M, Heine H, Meusel U, Quandt D, Klein C, Suer MJ, Hauschadt S. LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages. *Crit Rev Immunol.* 2013;31(5):379-446. [28] Guigó Y, Doré J, Schiffrin EJ. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(1):13-20. [29] Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients.* 2013;5(3):829-51. [30] Floreg H, Troen BR. Fat and inflammaging: a dual path to unfitness in elderly people? *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(3):558-60. [31] Baylis D, Ntanis G, Edwards MH, Syddall HE, Bartlett DB, Dennison EM, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T, Kuh D, Lord JM, Aihie Sayer A, Cooper C. Inflammation, telomere length, and grip strength: a 10-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(1):54-63. [32] Leng X, Xue QL, Tian J, Wilson JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(6):864-73. [33] Bautmans I, Njemini R, Predom H, Lemper JC, Mets T. Muscle endurance in elderly nursing home residents is related to fatigue perception, mobility, and circulating tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and heat shock protein 70. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(3):89-96. [34] Hunt KJ, Walsh BM, Voegeli D, Roberts HC. Inflammation in aging part 2: implications for the health of older people and recommendations for nursing practice. *Biol Res Nurs.* 2010;11(3):253-60. [35] Soenen S, Chapman IM. Body weight, anorexia, and undernutrition in older people. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(9):642-8. [36] Hall MH, Smagula SF, Boudreau RM, Ayonayon HN, Goldman SE, Harris TB, Nagdecke BL, Rubin SM, Samuelsson L, Satterfield S, Stone KL, Visser M, Newman AB. Association between sleep duration and mortality is mediated by markers of inflammation and health in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Sleep.* 2015;38(2):189-95. [37] Cherniack EP, Cherniack NS. Obstructive sleep apnea, metabolic syndrome, and age: will geriatricians be caught asleep on the job? *Aging Clin Exp Res.* 2010;22(1):1-7. [38] Abbatecola AM, Paoliso G. Is there a relationship between insulin resistance and frailty syndrome? *Curr Pharm Des.* 2008;14(4):405-10. [39] Stepanova M, Rodriguez E, Bierdinc A, Baranava A. Age-independent rise of inflammatory scores may contribute to accelerated aging in multi-morbidity. *Oncotarget.* 2015;6(3):1414-21. [40] Jylhä M, Paavilainen P, Lehtimäki T, Goebeler S, Karhunen PJ, Heruvena A, Hurme M. Interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, and C-reactive protein as predictors of mortality in nonagenarians: the vitality 90+ study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(9):1016-21. [41] Simpson RJ, Louder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kung H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev.* 2012 Jul;11(3):404-20. [42] Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kratchevsky SB, Pahor M, Taaffe DR, Brach J, Rubin S, Harris TB. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(7):1098-104. [43] Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Pahor M. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(11):2045-52. [44] Phillips MD, Flynn MG, McFarlin BK, Stewart LK, Timmerman KL. Resistance training at eight-repetition maximum reduces the inflammatory milieu in elderly women. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(2):314-25. [45] Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulos N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Aleivos M. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(6):837-43. [46] Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherosclerotic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA.* 1999;281(18):1722-7. [47] Gano LB, Donato AJ, Pierce GL, Pasha HM, Magrera KA, Roeca C, Seals DR. Increased proinflammatory and oxidant gene expression in circulating mononuclear cells in older adults: amelioration by habitual exercise. *Physiol Genomics.* 2011;43(14):895-902. [48] WHO/FAO. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases (2002: Geneva, Switzerland) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation, Geneva, 28 January - 1 February 2002. [49] Larbi A, Franceschi C, Maggiani D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology (Bethesda).* 2008;23:64-74. [50] Li P, Yin Y, Li D, Kim SW, Wu G. Amino acids and immune function. *Br J Nutr.* 2007;98:237-252. [51] Megdani A, Ahmed T, Meydani SN. Aging, nutritional status, and infection in the developing world. *Nutr Rev.* 2005;63:233-246. [52] Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, Hu FB. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(4):1029-35. [53] Gotsis E, Anagnostis P, Mariolis A, Vlachou A, Katsikis N, Karagiannis A. Health benefits of the Mediterranean Diet: An update of research over the last 5 years. *Agiology.* 2015;66(4):304-318. [54] Scoditti E, Capurso C, Capurso A, Massaro M. Vascular effects of the Mediterranean diet- Part II: role of omega-3 fatty acids and olive oil phenols. *Vasc Pramacol.* 2014;63:127-134. [55] Capurso C, Massaro M, Scoditti E, Vendemiale G, Capurso A. Vascular effects of the Mediterranean diet Part I: anti-hypertensive and anti-thrombotic effects. *Vasc Pramacol.* 2014;63:118-126. [56] Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Pitsaraki E, Georgiopoulos GA, Ntertimani M, Christou S, Stefanadis C. ATTICA Study Group. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study (2002-2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(3):327-35. [57] Giugliano D, Ceriello A, Espósito K. The effects of diet on inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):677-685. [58] Calder PC, Albers R, Antoine JM, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA, Folkerts G, Friedmann PS, Frost GS, Guarner F, Lepoivre M, Macfarlane S, Meyer PD, M'Rabet L, Serafini M, van Eden W, van Loo J, Vas Dias W, Vidry S, Winklhofer-Koch BM, Zhao J. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr.* 2009;101 Suppl 1:S1-45. [59] Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr.* 2005;135(3):562-6. [60] Brightenti F, Valtuena F, Pellegrini N et al. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. *Br J Nutr.* 2005;93:619-25. [61] van Herpen-Broekmans VM, Kloppen-Ketelaars IA, Bots ML et al. Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:915-21. [62] Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-reactive protein: findings from national health and nutrition examination survey data. *J Nutr.* 2004;134(5):1181-5. [63] King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am J Cardiol.* 2003;92(11):1335-9. [64] Sánchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, Plaga L, Olmedilla B, Granado F, Martín A. High-pressured orange juice consumption affects plasma vitamin C, antioxidant status and inflammatory markers in healthy humans. *J Nutr.* 2003;133(7):2204-9. [65] Watgl B, Kulling SE, Möseneder J, Barth SW, Bub A. 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):1052-8. [66] Sofi F, Abbate R, Gensini G, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1189-1196. [67] Tangney CC, Kuwasay MJ, Li H, et al. Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:601-607. [68] Barberger-Gateau P, Roffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology.* 2007;69:1921-1930. [69] Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(7):568-78. [70] Kesse-Guyot E, Andreux VA, Jeandel C, Ferry M, Hercberg S, Galan P. A healthy dietary pattern at midlife is associated with subsequent cognitive performance. *J Nutr.* 2012;142(5):909-15. [71] Bakker GC, van Erk MJ, Pélissé L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NH, Kooistra T, van Ommen B, Hendriks HF. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):1044-59. [72] Devere EE, Kong JH, Breteler MM, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol.* 2012;72(1):135-43. [73] Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 2002;106(16):2067-72. [74] Espósito K, Nappo F, Giugliano D, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, Poiriso G, Giugliano D. Meal modulation of circulating interleukin 1β and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(6):1135-40. [75] Calder PC. Long chain fatty acids and gene expression in inflammation and immunity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16:425-433. [76] Marchioli R, Leonardi G. n-3 PUFA in cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2013;170:533-8. [77] Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev.* 2010;68:280-289. [78] Fenton JI, Hord NG, Ghosh S, Gurgel EA. Immunomodulation by dietary long chain omega-3 fatty acids and the potential for adverse health outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013;89(6):379-90. [79] Hsueh HW, Zhou Z, Whelan J, Allen KG, Moustaid-Moussa N, Kim H, Claycombe KJ. Stearidonic and eicosapentaenoic acids inhibit interleukin-6 expression in ob/ob mouse adipose stem cells via Toll-like receptor-2-mediated pathways. *J Nutr.* 2011;141(7):1260-6. [80] Barbalho SM, Bechara MD, Quesada KR, Goulart RA. Papel dos ácidos graxos ômega 3 na resolução dos processos inflamatórios. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2011;44(3):234-40. [81] Noring LV & Serhan CN (2010) Profiling in resolving inflammatory exudates identifies novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators and signals for termination. *J Intern Med.* 2010; 268, 15-24. [82] Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, et al. Nutraceuticals and coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28(4):475-82. [83] Ros E. Olive oil and CVD: accruing evidence of a protective effect. *Br J Nutr.* 2012;108:1931-3. [84] Wells BJ, Mainous AG, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition.* 2005;21(2):125-30. [85] Olivares-López MJ, Molina JJ, Mir MV, et al. Extra virgin olive oil (EVOO) consumption and antioxidant status in healthy institutionalized elderly humans. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(2):234-42. [86] Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):361S-364S. [87] Kuo SM. The interplay between fiber and the intestinal microbiome in the inflammatory response. *Adv Nutr.* 2013;4:16-28. [88] Tuohy KM, Fava F, Viola R. The way to a man's heart is through his gut microbiota—dietary pre- and probiotics for the management of cardiovascular risk. *Proc Nutr Soc.* 2014;73(2):172-85. [89] Liu L, Li L, Min J, Wang J, Wu H, Zeng Y, Chen S, Chu Z. Butyrate interferes with the differentiation and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Cell Immunol.* 2012;277(1-2):66-73. [90] Ohira H, Fujioka Y, Katogiri C, Mamoto R, Aoyama-Ishikawa M, Amako K, Iguchi Y, Nishiumi S, Yoshida M, Usami M, Ikeda M. Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(5):425-42. [91] Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikei S, van der Veeken J, de Roos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffer PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451-5.

Inflamação sistêmica e de baixo grau decorrente do envelhecimento

Ronaldo Piovezan

Médico, Mestre e Doutorando em Ciências pela UNIFESP. CRM 104041

Sandra Ribeiro

Nutricionista, Mestre em Ciências dos Alimentos e Doutora em Nutrição Humana Aplicada. Professora livre-docente dos cursos de Gerontologia e Nutrição da USP. CRN3-5455



Sociedade Brasileira de
Geriatria e Gerontologia

Parceria científica:

Nestlé HealthScience

1. Introdução

Com o envelhecimento, ocorrem alterações metabólicas e fisiológicas que podem culminar em doenças crônicas, em alterações da composição corporal – com destaque para a sarcopenia e/ou obesidade sarcopênica – e no comprometimento cognitivo e seus agravos. Essas alterações são, em parte, explicadas pela própria senescência (aspecto considerado normal do envelhecimento) e por fatores ainda pouco compreendidos que podem dar origem à senilidade (envelhecimento patológico). A inflamação sistêmica crônica e de baixo grau, que é uma ocorrência comum no envelhecimento, pode explicar muitos desses desfechos, pois interfere no metabolismo de praticamente todos os tecidos corporais.^{1,2} Diante da importância da compreensão desse processo, Franceschi et al.¹ denominaram esse quadro inflamatório de *inflammaging* (*inflammation + aging*).¹ No presente documento, tentaremos conceituar e trazer as hipóteses prováveis para o desenvolvimento do *inflammaging*, abordando estratégias não farmacológicas, especificamente a dieta e o exercício físico, como ferramentas preventivas.

2. Origem do *inflammaging*

Inflammaging é um estado pró-inflamatório de baixo grau, crônico e sistêmico, presente em maior ou menor intensidade em idosos sob os mais diversos fenótipos. Esse estado é resultado de desequilíbrios no controle orgânico entre mediadores pró e anti-inflamatórios, com consequentes repercussões negativas sobre o processo de envelhecimento e sobre a promoção da longevidade.² Não existe, até o momento, um consenso sobre a exata origem da inflamação sistêmica associada ao envelhecimento e parece que diferentes sistemas corporais estão envolvidos nesse fenômeno. Três hipóteses podem ser citadas: a imunossenescência, a adiposidade e as alterações intestinais.²

» *Inflammaging* e imunossenescência

O envelhecimento e a longevidade trazem um novo desafio ao sistema imunológico. A função imunológica é biologicamente complexa e sua evolução natural priorizou o combate a infecções agudas. Porém, a exposição antigênica crônica e recorrente a agentes infecciosos de baixa virulência é uma situação inédita promovida por vidas mais longas, às quais os organismos parecem não estar completamente adaptados.³ Como resultado, o envelhecimento é acompanhado de estados de desequilíbrio entre processos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios.

Por outro lado, em longevos saudáveis, há um equilíbrio entre os sistemas molecular, celular e sistêmico associados à imunidade, capazes de funcionar adequadamente diante de agentes nocivos endógenos (como o câncer e as doenças autoimunológicas) e exógenos (como os agentes infecciosos).⁴ Tem sido um desafio compreender os mecanismos que diferenciam o sistema imunológico dos longevos saudáveis dos demais. De maneira geral, com as diversas situações de saúde e de doença ao longo da vida, o sistema imunológico envelhece e entra em um processo de imunossenescência.⁵ Esse processo leva a um desgaste dos sistemas de resposta a agentes internos – como mutações e geração de células cancerígenas – e externos, com o consequente aumento em número e gravidade dos processos infecciosos. Isso explica, em grande parte, a maior vulnerabilidade de idosos a doenças das mais diversas naturezas, incluindo as neoplasias, as doenças autoimunológicas e as infecções.^{6,7}

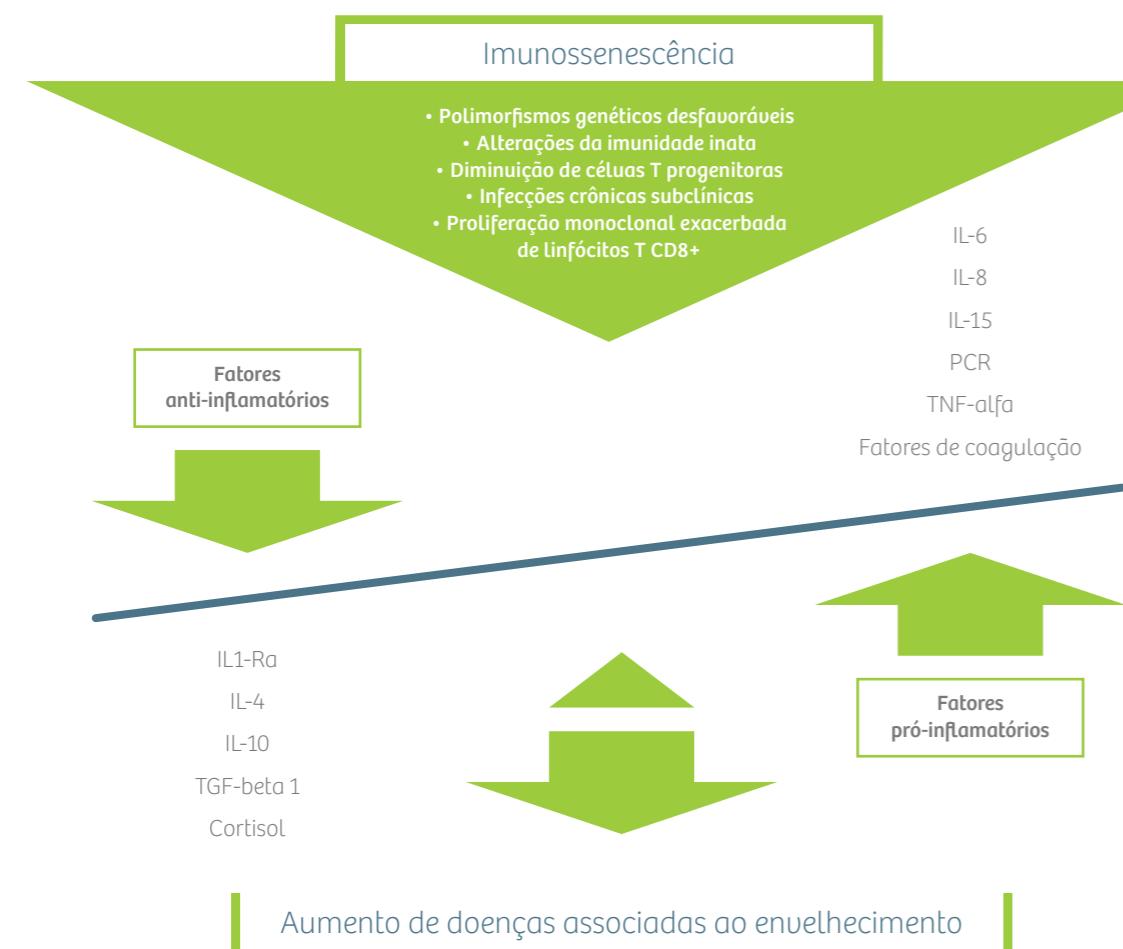
Em idosos, as alterações imunológicas tornam-se crônicas e disfuncionais, resultando em processos de envelhecimento desfavoráveis.⁸ Isso não leva somente a uma incapacidade ou lentificação da resposta à uma infecção específica, mas também ao excesso de resposta imunológica inespecífica, e muitas vezes ineficiente, de forma prolongada e desfavorável.⁹

Além disso, o aumento da expectativa de vida expõe o organismo a agentes ou antígenos de baixa virulência de maneira recorrente. O processo crônico inflamatório de baixo grau induzido por essa exposição é reconhecido como um elo comum entre as principais causas de doenças e situações adversas à saúde associadas com a idade, o *inflammaging*.¹⁰ Como exemplo, a positividade sorológica ao citomegalovírus (CMV) associada ao aumento de interleucina 6 (IL-6) parece ser um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome da fragilidade.^{11,12}

Portanto, o envelhecimento está associado a processos adaptativos e de remodelamento do sistema imunológico. O reequilíbrio desse sistema por meio da produção de mediadores endógenos anti-inflamatórios é possível, embora não seja a regra. Quando esse equilíbrio é restabelecido, as consequências deletérias da inflamação associada à idade parecem ter menor escala, o que ocorre em longevos saudáveis.⁴ Entretanto, a maioria dos idosos ainda convive com as repercussões clínicas agudas ou crônicas promovidas pela imunossenescência e pelo fenômeno do *inflammaging*. Mais detalhes sobre a fisiopatologia desse processo podem ser vistos na **Figura 1**.

[Figura 1]

Desequilíbrio entre fatores inflamatórios decorrentes do *inflammaging*



IL1-Ra: antagonista do receptor de interleucina 1; IL-4: interleucina 4; IL-10: interleucina 10; TGF-beta 1: fator de transformação do crescimento beta 1; IL-8: interleucina 8, IL-15: interleucina 15; PCR: proteína C-reativa; TNF-alfa: fator de necrose tumoral alfa.

» Inflammaging e gordura corporal

Em paralelo às alterações do sistema imunológico descritas acima, algumas modificações corporais típicas do envelhecimento parecem “alimentar” a inflamação sistêmica de baixo grau. Dentre essas alterações, a adiposidade merece destaque. Com o envelhecimento, observa-se um aumento do tecido adiposo corporal, em especial na região abdominal. A gordura abdominal, que envolve a gordura visceral, tem sido extensamente estudada por suas características inflamatórias.¹³

Sabe-se que o tecido adiposo é, na verdade, um dinâmico órgão endócrino formado por adipócitos, matriz extracelular, tecidos vasculares e nervosos e também outros tipos celulares.¹³ O tecido adiposo é capaz de secretar um grande número de moléculas, como as adipocinas, importantes na regulação de diversas funções metabólicas, como o balanço energético, a pressão arterial, a função imunológica e a homeostase da glicose. São ainda secretadas pelo tecido adiposo diversas citocinas pró e anti-inflamatórias¹⁴, o que deixa clara a relação entre esse tecido e a função imunológica.

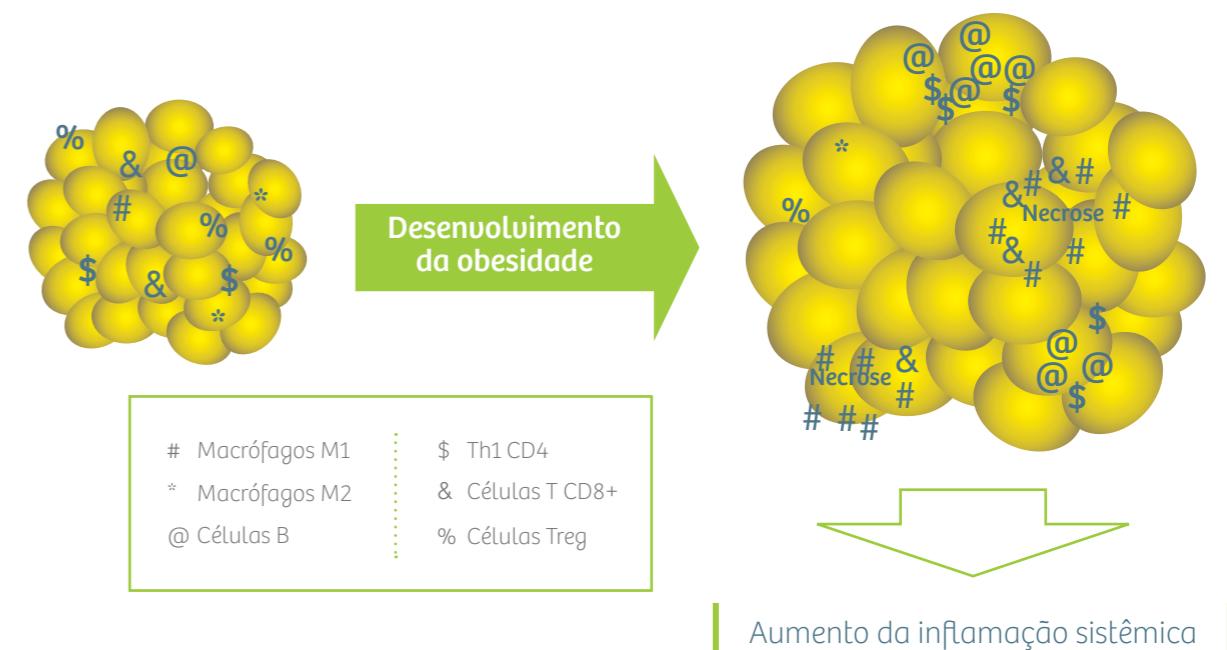
De fato, um desequilíbrio entre as diferentes células e moléculas do tecido adiposo, causado, por exemplo, pela dieta e/ou pelo aumento do conteúdo dos adipócitos, parece ser uma explicação plausível para o aumento da inflamação sistêmica. Gorduras, especificamente os ácidos graxos satu-

rados, podem ligar-se a receptores específicos do tecido adiposo, trazendo como resposta o aumento no recrutamento de macrófagos, células do sistema imunológico que liberam citocinas inflamatórias (especialmente macrófagos do tipo M1).¹⁵ Por sua vez, na expansão do tamanho dos adipócitos, pode ocorrer um desequilíbrio entre diversos sistemas enzi-

máticos.¹⁶ Outro fator associado a essas alterações é a diminuição do fornecimento de oxigênio tecidual. Essa hipóxia parece aumentar a expressão de genes inflamatórios.¹⁷ Na Figura 2, é esquematizada a inflamação gerada pela expansão do tecido adiposo.

[Figura 2]

Expansão do tecido adiposo e inflamação



Fonte: adaptado de Kalupahana et al.¹⁸ e de Golic et al.¹⁴

» Inflammaging e alterações intestinais

O intestino pode ser considerado um sistema bastante complexo que envolve nutrientes, células, componentes do sistema imunológico (celulares e humorais) e bactérias. No que diz respeito a essas bactérias, existem as que habitam permanentemente o intestino e as transitórias, que podem incluir bactérias patogênicas. Em condições normais, todos esses componentes estão em equilíbrio e, por isso, a comunicação com a circulação sistêmica e com o sistema imunológico corporal é bastante específica e seletiva.¹⁹

Observa-se, com o envelhecimento, uma ativação anormal do sistema imunológico intestinal associada a uma modifi-

cação bacteriana por razões descritas a seguir. O equilíbrio entre diferentes tipos de bactérias (basicamente entre as patogênicas e as não patogênicas) é modificado por alterações na dieta.¹⁹ É comum, em idosos, uma redução na ingestão de alimentos ricos em nutrientes, fitoquímicos e fibras, o que diminui a fermentação intestinal, reduzindo a proliferação de bactérias benéficas (não patogênicas). Esses fatores dietéticos, aliados à ingestão de diversos medicamentos e à inatividade física, desaceleram o trânsito intestinal; isso pode significar uma sobrecarga bacteriana no intestino, dada à menor eliminação pelas fezes.¹⁹⁻²¹ Todas essas mudanças acarretam deficiências nutricionais, o que pode agravar o quadro inflamatório em geral.¹⁹⁻²¹

Algumas moléculas são prejudicadas com esse desequilíbrio, por exemplo, algumas proteínas que fazem parte da junção entre os enterócitos e que, em condições normais, garantem a estreita ligação entre eles.

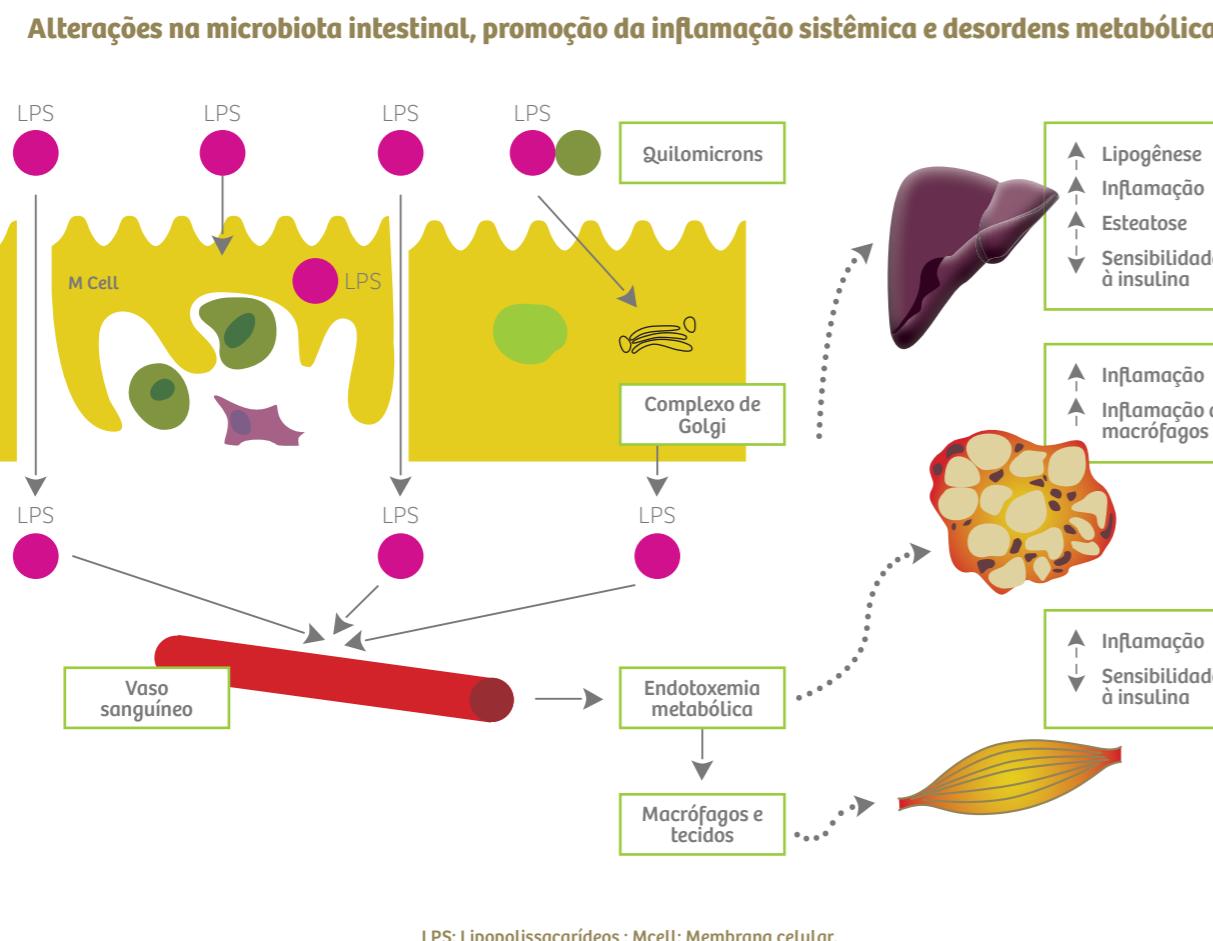
Se modificadas essas proteínas, a permeabilidade também é alterada, permitindo a passagem de bactérias ou fragmentos bacterianos para a circulação sistêmica.²²⁻²⁴

Essa passagem de elementos para a circulação sistêmica pode ser a explicação para quadros inflamatórios graves e agudos (septicemia) ou leves e crônicos, como o *inflammaging*.²⁴⁻²⁶ Dentre os fragmentos de origem bacteriana liberados nessas situações, destaca-se o lipopolissacarídeo (LPS). Ele adentra os capilares pela permeabilidade intestinal alterada, ou por sua incorporação aos quilomicrões (QM).

Posteriormente, o LPS liga-se a receptores específicos (principalmente o *toll-like receptor* – TLR-4) no tecido adiposo, no tecido muscular, e outros tecidos, estimulando vias para recrutamento de células do sistema imunológico e secreção de citocinas inflamatórias. Essas ligações trazem desfechos como redução da sensibilidade à insulina e aumento de processos catabólicos.^{24,25,27}

Guigoz et al.²⁸ descrevem que é comum ocorrer no intestino de idosos um aumento de bactérias gram-negativas, principalmente enterobactérias, e que esse aumento se correlaciona com estados inflamatórios subclínicos. Portanto, pode-se atribuir a esse gênero de bactérias um dos fatores de desequilíbrio na microbiota intestinal. A **Figura 3** sintetiza o papel do intestino em importantes desfechos do envelhecimento.

[Figura 3]



3. Implicações clínicas

Diversas consequências negativas relacionadas ao envelhecimento incluem processos inflamatórios crônicos e sistêmicos que parecem ser um elo comum entre as diversas condições associadas à idade, como as alterações metabólicas, a neurodegeneração e a aterosclerose. De fato, há maior risco de declínio físico, de incapacidades e de morte em idosos com maiores níveis de citocinas inflamatórias.³⁰ Recentes estudos têm comprovado a existência de associações diretas entre *inflammaging* e marcadores clínicos de sarcopenia.³¹ Essa associação parece ser maior em idosos obesos. Como já discutido, o aumento do tecido adiposo possui um papel importante no *inflammaging*, supondo que trata-se de um processo presente em idosos com obesidade sarcopênica. Associada ao declínio da massa muscular, a síndrome da fragilidade também se correlaciona à elevação de mediadores inflamatórios, que aceleram o declínio funcional relacionado a essa síndrome. Maiores níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) e de IL-6 elevam o risco de fragilidade em mulheres idosas.³² Achados semelhantes foram encontrados em idosos de ambos os gêneros em instituições de longa permanência.³³ Ainda, recentes resultados demonstram que o aumento de mediadores inflamatórios, como o interferon gama, pode interagir com a produção cerebral da proteína beta-amiloide e participar do desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA) e outros aspectos relacionados ao sistema nervoso, como depressão, distúrbios do sono, etc.^{9,34-37}

Assim, estratégias preventivas em idades mais precoces para a potencialização da ação de mediadores endógenos anti-inflamatórios sobre a fisiopatologia da DA em sua fase pré-clínica poderiam ser incentivadas por mudanças de estilo de vida.

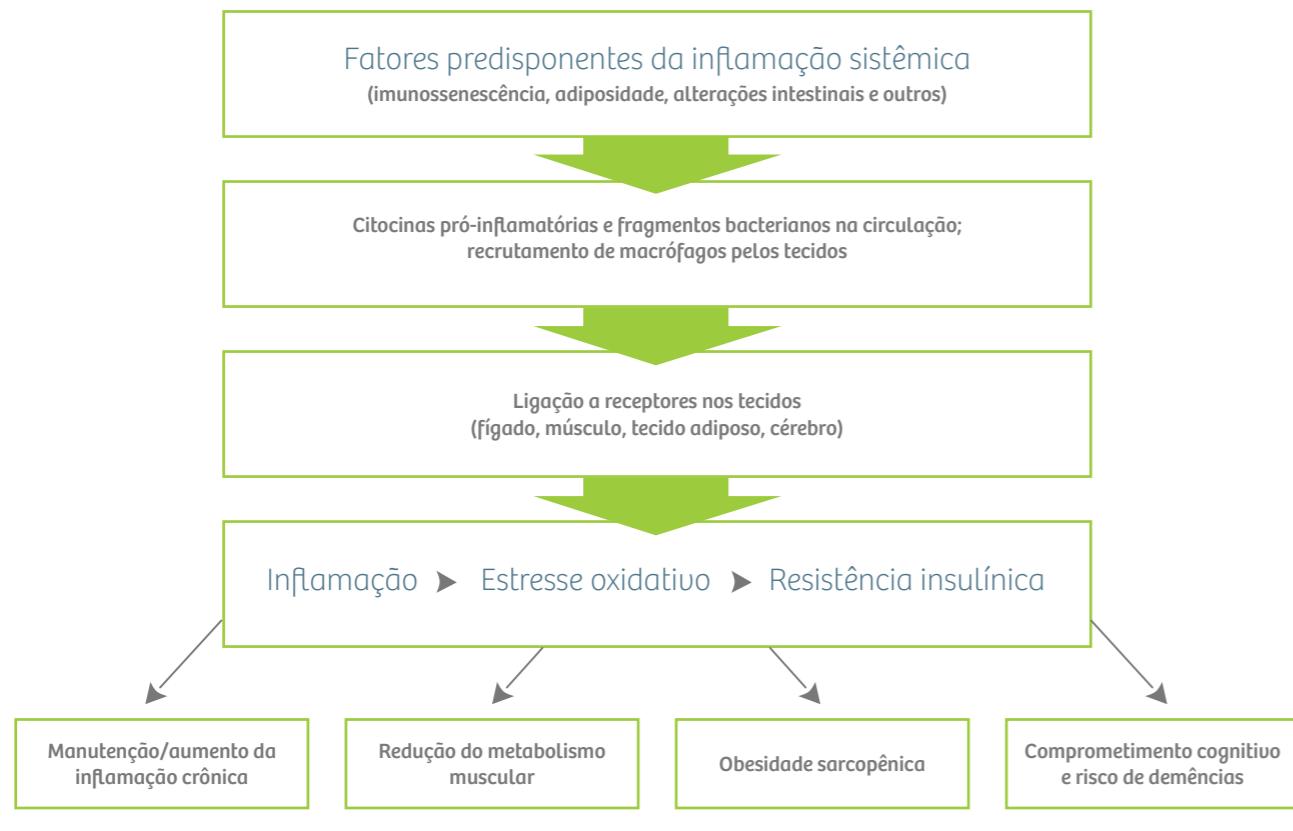
Outro ponto a ser discutido é o aumento da prevalência de anemia com a idade. Dois mecanismos gerais podem explicar esse fato: a queda da reserva medular hematopoética e a redução dos níveis de eritropoetina. Ambos os mecanismos têm sido associados ao aumento de citocinas pró-inflamatórias. Entre as consequências de estados de anemia crônica em idosos estão o declínio da massa muscular, a diminuição da capacidade física e o aumento do risco de quedas. Em indivíduos hospitalizados, a anemia parece também aumentar o risco de eventos cardiológicos. Ainda, os estados inflamatórios crônicos favorecem o declínio da massa mineral óssea em idosos pelo aumento da atividade osteoclastica e diminuição da atividade osteoblástica.³⁴

É importante, com relação à maioria dos desfechos, destacar a associação entre inflamação e resistência insulínica. As citocinas inflamatórias, assim como os fragmentos bacterianos, ligam-se a receptores específicos das células, o que desencadeia uma série de reações intracelulares (vias de sinalização intracelular). Essas vias de sinalização são capazes de bloquear a interação da insulina com seu respectivo receptor, impedindo ou reduzindo assim a sua ação metabólica.¹⁸ Considerando o importante papel da insulina no metabolismo celular – como na captação de glicose, na síntese de proteínas, na manutenção da homeostase, entre outros, – pode-se considerar a resistência insulínica como intermediária chave entre a inflamação e os desfechos negativos. Na **Figura 4** estão esquematizadas as possíveis consequências do desenvolvimento da resistência insulínica devido à inflamação sistêmica.

Por fim, com relação aos estados de multimorbidade, ou seja, acúmulo de doenças crônicas em um mesmo idoso, o *inflammaging* pode atuar por meio de um ciclo vicioso, agravando ou desencadeando tais doenças e vice-versa. Um recente estudo que analisou dados de uma amostra representativa da população norte-americana concluiu que a presença de duas ou mais doenças crônicas associou-se de forma independente com o aumento de diversos marcadores moleculares e celulares de inflamação sistêmica.³⁹ Um estudo seguiu nonagenários por quatro anos e encontrou que o aumento de mediadores pró-inflamatórios foi fator de risco independente para o aumento da mortalidade na população estudada.⁴⁰ Uma síntese sobre as condições clínicas associadas ao *inflammaging* pode ser vista no **Quadro 1**.

[Figura 4]

Inflamação sistêmica, resistência insulínica e algumas consequências metabólicas



[Quadro 1]

Potenciais condições associadas ao *inflammaging*

Diabetes tipo 2	Desnutrição	Distúrbios do sono
Aterosclerose	Sarcopenia	Envelhecimento cutâneo
Síndrome metabólica	Osteoporose	Neoplasias
Infecções	Síndrome da fragilidade	Degeneração macular associada à idade
Menor resposta a vacinas	Quedas	Bexiga hiper-reactiva
Anemia	Demências	Multimorbidade
Anorexia	Depressão	Incapacidades
	Maior risco de morte	

4. Intervenções

» Atividade física e exercício

Diversas hipóteses por meio de estudos transversais e ensaios clínicos têm sido levantadas sobre o papel da atividade física sobre as alterações na imunidade associadas ao envelhecimento.^{41,42} Estudos transversais concluem que o sedentarismo pode aumentar os níveis de mediadores inflamatórios, mesmo em indivíduos saudáveis, em contrapartida, protocolos de treinamento físico podem reduzir os níveis de PCR, IL-6, IL-1 beta e TNF-alfa em idosos.⁴⁴ Em pessoas com diabetes tipo 2, o treinamento aeróbico diminuiu os níveis de parâmetros pró-inflamatórios.⁴⁵ Ainda, os níveis de mediadores anti-inflamatórios, como a IL-4 e a IL-10, estiveram mais altos após o treinamento aeróbico de intensidade moderada por seis meses em sujeitos em risco para doença arterial coronariana.⁴⁶

Estudos clínicos que aplicam programas de atividade física em idosos com síndrome da fragilidade têm demonstrado redução de mediadores inflamatórios em curto prazo.⁴⁷ Além de atuar sobre a adiposidade, que é um dos principais sítios de liberação de citocinas, a prática de atividade física parece ter efeitos independentes sobre os níveis séricos de mediadores inflamatórios. Ainda, o aumento da massa muscular promovido pelo exercício também pode exercer papel relevante sobre o controle de processos inflamatórios observados em idosos.

» Nutrição

Estratégias nutricionais que possam prevenir ou mesmo controlar o desenvolvimento da inflamação sistêmica devem partir do conceito de dieta saudável. De acordo com a Organização Mundial da Saúde⁴⁸, dieta saudável é aquela “capaz de ser associada a uma baixa prevalência de doenças crônicas na população”. Nesse sentido, pode-se pensar na nutrição como aliada no controle dos seguintes aspectos associados ao *inflammaging*:

a. Fornecimento de nutrientes capazes de auxiliar na melhora da imunocompetência.

Em especial, a massa corporal possui importante papel na imunomodulação. É bastante comum a ocorrência de subnutrição ou desnutrição em idosos, e esse quadro aumenta a possibilidade de manifestações infeciosas ou inflamatórias.⁴⁹ Assim, é importante o controle da dieta nos aspectos da relação energia/proteínas e ainda de fornecimento de precursores ou aminoácidos potencialmente moduladores da função imunológica. Pode-se destacar a glutamina, a arginina e a cisteína.⁵⁰

Embora seja evidente a relação entre nutrição, processos inflamatórios e função imunológica, ainda é considerado difícil quantificar essa relação para todos os idosos (internados ou que vivem na comunidade, por exemplo).⁵¹ Vale a pena, entretanto, citar dados de duas revisões da literatura^{49,51} enumerando as principais intervenções nutricionais que são realizadas, visando a melhora da função imunológica (**Quadro 2**).

b. Controle da gordura corporal

Como já discutido, o aumento da adiposidade guarda forte relação com a inflamação sistêmica. Uma dieta equilibrada e adequada em energia, aliada à prática regular de exercícios, deve ser pensada no sentido de evitar aumentos importantes da gordura corporal. Nesse contexto, devem ser priorizadas algumas práticas alimentares, tais como: ingestão de fibras alimentares, vitaminas, minerais e fitoquímicos; controle do índice glicêmico da dieta por meio da ingestão prioritária de carboidratos complexos e integrais em detrimento do consumo de açúcares simples e grãos refinados; preferência por gorduras mono e poli-insaturadas por meio da ingestão de alimentos de origem vegetal e/ou de peixes e proporcional redução de gorduras saturadas, geralmente presentes nas carnes vermelhas, gordurosas e processadas.⁵²⁻⁵⁶

c. Intervenções nutricionais potencialmente anti-inflamatórias

Dietas com características anti-inflamatórias têm sido bastante estudadas, dada a sua potencial relação com o desenvolvimento de doenças crônicas. Nesse sentido, autores denominam certos padrões alimentares de “prudentes”⁵², mas, sendo o padrão alimentar mais estudado o da região do mar Mediterrâneo. Inúmeros estudos apontam o padrão mediterrâneo de dieta como um excelente modelo de proteção contra a maioria das doenças crônicas e degenerativas,⁵³⁻⁵⁶ e grande parte dos guias alimentares desenvolvidos pelo mundo são baseados nesse padrão de dieta.

De forma bastante genérica, recomenda-se uma elevada ingestão de frutas, vegetais, legumes, peixes, aves e grãos integrais.⁵³⁻⁵⁶ Os fatores dietéticos associados à promoção da inflamação são elevados em amidos de grãos refinados, açúcares simples, gorduras saturadas e gorduras trans e são reduzidos em ácidos graxos do tipo ômega-3, antioxidantes e fibras.⁵⁷ As espécies reativas que são produzidas durante o metabolismo desses alimentos podem ser capazes de ativar fatores nucleares que, por sua vez, aumentam a expressão de moléculas inflamatórias.⁵⁸

O Nurses Health Study, um estudo de seguimento de enfermeiras com idades entre 30 e 55 anos, que se iniciou nos anos de 1976 e 1989, comparou o padrão ocidentalizado de dieta (rico em carnes vermelhas e processadas, doces, batatas fritas e grãos refinados) com um padrão denominado prudente. O primeiro foi associado a maiores concentrações de CRP, IL-6, E-seletina, entre outras, quando comparado ao padrão prudente. Além disso, a partir de dados do mesmo estudo, a análise de associação entre inflamação (medida pela concentração de IL-6) e consumo de gorduras trans também foi positivo e significativo.^{52,59}

Intervenções que buscam restaurar a função imunológica em idosos e os efeitos esperados

Intervenção	Efeito esperado
Vitamina B6	Aumento da proliferação de linfócitos.
Vitamina E	Aumento do PPAR, redução na produção de radicais livres, redução de Prostaglandina E2, redução da inflamação.
Vitamina D	Redução da transcrição de moléculas inflamatórias, como o IFN-γ, estímulo do equilíbrio entre a atividade de células do sistema imunológico (avaliada pela relação Th1/Th2).
Zinco	Melhora da resposta a vacinas.
Folato	Melhora da resposta proliferativa de Linfócitos, melhora da distribuição de células T, melhora da produção de citocinas pelo baço.
Ácidos graxos poli-insaturados	Melhora da ativação e sinalização de células T, melhora da proliferação de Linfócitos.
Arginina	Secretagogo de insulina e IGF-1, o que garante o metabolismo energético para a função imunológica. Participação em processos de sinalização celular e de regulação da produção de citocinas.
Cisteína	É precursora da glutatona, que atua como limpador (scavenger) de espécies oxidadas, atua como antioxidante e regulador da função redox.
Glutamina	É o maior substrato energético para células do sistema imunológico, participação na síntese de neurotransmissores, participação na regulação do estado redox.

PPAR- α = receptor alfa do peroxisoma ativado por proliferador; IFN- γ = interferon- γ ; IGF-1 = *insulin-like growth factor 1* ou fator de crescimento similar à insulina tipo 1; Th1/Th2 = relação entre produção de diferentes tipos de linfócito T helper.

Fonte: adaptado de Farbi et al.⁴⁹ e de Li et al.⁵⁰

A seguir, abordaremos detalhes sobre alguns dos principais aspectos da dieta do mediterrâneo, de forma a aumentar a compreensão da relação entre esse padrão e a inflamação sistêmica.

Consumo de frutas, verduras e legumes (FVL) e inflamação

Frutas, verduras e legumes envolvem um grande número de nutrientes e componentes químicos. Geralmente, esses alimentos são ricos em vitaminas e pró-vitaminas (como carotenoides), minerais, fibras e outros compostos fitoquímicos. Portanto, a capacidade antioxidante desses alimentos, por si só, já explicaria o papel importante na modulação da inflamação.^{57,58,60,61} O consumo de vegetais ou de antioxidantes pode limitar ou mesmo reverter as respostas pró-inflamatórias de uma dieta oxidante (rica em gorduras saturadas, por exemplo).

FVL são também fontes de fibras alimentares, o que tem demonstrado papel modulador de inflamação. Dados do NHANES 1999-2000 apontaram uma associação inversa entre

consumo de fibras e Proteína C-reativa, e essa associação foi mantida após controle de variáveis como doenças crônicas.^{62,63}

Dados epidemiológicos sugerem ainda que um consumo aumentado de FVL está associado a risco reduzido de neurodegeneração e comprometimento cognitivo.⁶⁶⁻⁶⁸ Nesse aspecto, cabe destacar a presença de flavonoides,⁶⁴⁻⁶⁶ compostos fenólicos que além de possuírem alta capacidade antioxidante, de uma forma geral são relacionados com uma série de processos envolvidos na prevenção da neurodegeneração. Os flavonoides são capazes de modular a produção de óxido nítrico e reduzir a expressão de citocinas inflamatórias. Portanto, tais moléculas podem auxiliar na prevenção da neurodegeneração e colaborar para a melhora da memória e cognição.⁶⁷ Essas características têm sido confirmadas por estudos epidemiológicos.⁶⁸⁻⁷⁰

Carboidratos e inflamação

O amido do grão refinado, assim como os carboidratos simples (ou açúcares simples), são bastante estudados por suas características pós-prandiais, isto é, pelas respostas fisi-

lógicas posteriores à sua ingestão. Uma característica pós-prandial típica de grãos refinados e dos açúcares simples é a hiperglicemia aguda, devido ao alto índice glicêmico desses alimentos. Essa hiperglicemia aguda pode potencializar a inflamação sistêmica uma vez que reduz a disponibilidade de óxido nítrico⁷¹, aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e, consequentemente, a produção de citocinas inflamatórias.⁷¹

Alguns estudos intervencionistas mostram que a adição de fibras a um padrão dietético rico em carboidratos pode melhorar a produção de marcadores específicos de inflamação.⁷²

Modulação da microbiota intestinal

Considerando a importante participação do intestino nos processos inflamatórios corporais, tem-se pensado na administração de substâncias prebióticas, probióticas ou simbióticas. Entende-se por probióticos a reunião de cepas de microrganismos que, quando ingeridas, podem somar-se à microbiota intestinal, melhorando o equilíbrio das diferentes espécies bacterianas. Por sua vez, um prebiótico é um ingrediente seletivamente fermentado que permite mudanças específicas tanto na composição quanto na atividade da microbiota intestinal. Frutanos do tipo inulina e frutooligosacarídeos (FOS)⁷³ são

fibras dietéticas prebióticas comprovadamente efetivas, em humanos, na estimulação do crescimento de cepas específicas de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.* Uma substância simbiótica consiste na combinação de microrganismos probióticos com prebióticos, de tal forma a melhorar a sobrevida *in situ* e, portanto, a eficácia das bactérias vivas.⁷³

Ainda, sabe-se do papel modulador positivo da função imunológica intestinal a partir de dietas ricas em fibras em geral⁷⁴ e em polifenóis.⁷⁵ Achados recentes atribuem à formação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), a partir de fibras fermentáveis, essa função moduladora. Dessa forma, o butirato controla a maturação de células dendríticas que fazem parte do grupo de células que apresentam抗ígenos.⁷⁶ O butirato também inibe a interação entre macrófagos e adipócitos, atenuando assim a inflamação. Estudos *in vitro* mostraram que o butirato é capaz de inhibir algumas vias de inflamação, atenuando a produção de citocinas inflamatórias.^{77,78} O ácido propiónico, outro AGCC, parece interferir na produção de adipocinas.⁷⁸

No **Quadro 3** são apresentados, resumidamente, fatores da dieta que podem modular favorável ou desfavoravelmente a inflamação sistêmica.

[Quadro 3]

Nutrientes e alimentos e seu papel na modulação da inflamação sistêmica

Aspectos dietéticos que favorecem um quadro anti-inflamatório	Aspectos dietéticos que contribuem para o aumento da inflamação sistêmica
Ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega-3 (AGPI n-3)	Ingestão muito elevada de gorduras saturadas e gorduras trans
Polifenóis	Açúcares simples
Antioxidantes	
Fibras alimentares	Dieta pobre em nutrientes e rica em energia

5. Conclusões e perspectivas

A inflamação é um importante componente de defesa do organismo. Entretanto, a inflamação crônica sistêmica, associada ao envelhecimento, promove desfechos clínicos negativos. O estilo de vida pode também ter impacto sobre a inflamação sistêmica, aspectos como a escolha alimentar, atividade física e hábitos de sono. Com relação aos fatores nutricionais, antioxidantes, polifenóis, fibras alimentares e ácidos graxos mono e poli-insaturados oferecem perspectivas promissoras para a promoção do reequilíbrio imunológico e inflamatório em situações de envelhecimento desfavoráveis. A formulação de suplementos que contemplam esses componentes, aliado a um estilo de vida saudável, poderá auxiliar no controle do *inflammaging*.

NHS340416