Universidade de São Paulo

FCF/FEA/FSP

**Programa de Pós-graduação Interunidades em Nutrição
Humana Aplicada- PRONUT**

Efeito da suplementação de simbióticos sobre a inflamação sistêmica de idosos.

João Valentini Neto

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de mestre, no PRONUT:
Programa Interunidades de Nutrição Humana
Aplicada

Orientador: Prof. Assoc. Sandra Maria
Lima Ribeiro

São Paulo

2014

João Valentini Neto

Efeito da suplementação de simbióticos sobre a inflamação sistêmica de idosos.

Versão Corrigida

Comissão Julgadora da Dissertação para a obtenção do grau de Mestre

Profa. Assoc. Sandra Maria Lima Ribeiro

Orientadora/presidente

1º examinador

2º examinador

São Paulo, ____ de _____ de 2014.

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Valentini Neto, João
V161e Efeito da suplementação de simbióticos sobre a inflamação
sistêmica de idosos / João Valentini Neto. -- São Paulo,
2014.
118p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da USP. Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade
da USP. Faculdade de Saúde Pública da USP. Curso Interunidades
em Nutrição Humana Aplicada.
Orientador: Ribeiro, Sandra Maria Lima

1. Nutrição: Idosos 2. Envelhecimento : Influência da
nutrição 3. Inflamação I. T. II. Ribeiro, Sandra Maria Lima,
orientador.

641.1 CDD

NETO, JV. Efeito da suplementação de simbióticos sobre a inflamação sistêmica de idosos. São Paulo: Escola de Artes, Ciências e Humanidades da USP; 2014.

RESUMO

Introdução: O envelhecimento está associado a redução na capacidade de lidar/enfrentar estressores, o que significa o principal conceito de fragilidade. Algumas mudanças na composição e função corporal são relacionadas com o desenvolvimento da fragilidade, como: deposição de gordura visceral (altamente relacionada com a inflamação sistêmica) e a redução da gordura subcutânea. Uma alteração importante é a relacionada com um aumento na concentração de marcadores inflamatórios no sangue, o que tem sido associado com um processo mais amplo, denominado *inflammaging*. Nosso trabalho destaca a hipótese de que esta inflamação de baixo nível é associada a um desbalanço na microbiota e alterações na permeabilidade intestinal, o que então justifica o uso de substâncias simbióticas. **Objetivos:** avaliar o efeito de uma suplementação por seis meses com substância simbiótica sobre a inflamação sistêmica de idosos em risco de fragilidade. **Métodos:** foram estudados 49 indivíduos, entre 65-90 anos, que atenderam um ou dois critérios de fragilidade propostos por Fried et al (2001). Tratou-se de um estudo duplo-cego randomizado, no qual os participantes foram alocados em um dos grupos que seguem: SIM (tratamento com simbiótico) – ingestão de uma substância simbiótica (Frutooligosacarídeos 6 g, *Lactobacillus paracasei* 10^9 a 10^8 CFU, *Lactobacillus rhamnosus* 10^9 a 10^8 CFU, *Lactobacillus acidophilus* 10^9 a 10^8 CFU e *Bifidobacterium lactis* 10^9 a 10^8 CFU); ou PLA (placebo, controle)- maltodextrina (6g) nas mesmas doses do grupo simbiótico. Ambos os grupos foram instruídos a consumir as substâncias duas vezes ao dia. Antes e após a suplementação os sujeitos foram avaliados para: marcadores plasmáticos de inflamação (IL-6, IL-10 e TNF- α); contagem de células sanguíneas; medidas antropométricas; função intestinal (Escala de Bristol e Critério de ROMAIII). Os dados foram analisados por ANOVA de medidas repetidas (marcadores inflamatórios), com teste pos-hoc apropriado, teste T de student (células sanguíneas), bem como odds ratio e redução de risco. Foi adotado o princípio da intenção de tratar. A significância foi considerada para $p < 0.05$. **Resultados:** O grupo SIM foi composto por 25 sujeitos com idade média de 76.2 ± 8.4 anos, e o grupo PLA foi formado por 24 sujeitos média de idade de 75.6 ± 8.1 anos. A função intestinal melhorou em 5,3% no grupo SIM. Em contraste, o grupo PLA apresentou piora de 20% dos sintomas negativos da função intestinal. O OR da melhora do SIM de acordo com o ROMA III foi de 0.76 (IC= 0.09-6.17), indicando um benefício da suplementação com simbióticos. Os marcadores inflamatórios foram

analisados de duas diferentes maneiras: o grupo todo e considerando a idade como co-variável. Quando comparados os grupos, algumas diferenças foram encontradas em função do tempo para ambos os grupos entre os níveis de IL-10 antes (a) e depois (d) da suplementação ($p<0,01$) (PLAa=3,9±5,4; PLAd=1,4±1,7; SIMa1,9±3,2; SIMd=1,5±1,3) e IL-6 ($p<0,01$) (PLAa=3,9±5,4; PLAb=2,4±1,6 e SIMa=3,0±1,9; SIMb=2,5±1,1). A contagem de células sanguíneas revelou maior número de basófilos (contagem relativa) ($p=0,01$) (PLA=4,22±17,91; SIM=32,05±39,85) e monócitos (contagem absoluta) ($p=0,04$) (PLA=14,58±8,60; SIM=11,00±7,36) no grupo SIM comparado ao grupo PLA. **Conclusão:** Considerando tudo o que foi exposto, é possível concluir que a suplementação com simbióticos pareceu ser eficiente para idosos considerados em risco de fragilidade, mas ainda é necessário que mais estudos sejam desenvolvidos incluindo populações maiores, e análises de permeabilidade intestinal.

Palavras-chave: fragilidade, inflamação, microbiota, simbiótico.

NETO, JV. Effects of synbiotic supplementation on systemic inflammation of elderly subjects. São Paulo: Escola de Artes, Ciências e Humanidades da USP; 2014.

ABSTRACT

Background: Ageing is associated to a reduction in the capacity to cope with stressors, which is the main concept of frailty. A number of changes in body composition and function are related to the development of frailty, such as: visceral deposition of fat (highly associated with systemic inflammation) and reduction in the subcutaneous fat. A remarkable change is related to a systemic and low level rise in inflammatory markers in the blood, which has been associated to a broader process called *inflammaging*. Our work highlights the hypothesis that this low-level inflammation is associated to an imbalance in gut microbiota and changes in intestinal permeability, which in turn justifies the use of synbiotic substances. **Aims:** to evaluate the effect of a 6-month supplementation of a synbiotic substance on the systemic inflammation in elderly in risk of frailty. **Methods:** we studied 49 individuals, 65-90 years old, fulfilling from one to two frailty criteria proposed by Fried et al (2001). A double-blind randomized clinical trial was performed, in which the participants were allocated in one of the following groups: SYN (synbiotic treatment) - intake of a synbiotic substance (Frutooligosaccharides 6 g, *Lactobacillus paracasei* 10^9 to 10^8 CFU, *Lactobacillus rhamnosus* 10^9 to 10^8 CFU, *Lactobacillus acidophilus* 10^9 to 10^8 CFU and *Bifidobacterium lactis* 10^9 to 10^8 CFU); or PLA (placebo, control)- maltodextrin in the same doses as the SYN group. Both groups were instructed to consume the substances twice a day, for the period of 6 months. Before and after the supplementation the subjects were evaluated for: plasma inflammatory markers (IL-6, IL-10 and TNF- α); blood cells count; anthropometric measures, gut function (Bristol Scale and Roma criteria). Data were analyzed by repeated measures ANOVA (inflammatory markers), with appropriated pos-hoc test, student's t Test (blood cells), as well as odds ratio and risk reduction analysis. The Intention to treat principle was adopted. Significance was considered as $p < 0.05$. **Results:** The PLA group was composed by 24 subjects with mean age of 76.2 ± 8.4 years, and the SYN group was formed by 24 subjects with mean age 75.6 ± 8.1 years. The gut function was improved in 5.3% of SYN. In turn, PLA group presented 20% of negative symptoms of gut function. The OR of improvement of SYN according to ROMA III was 0.76 (CI= 0.09-6.17), indicating a benefit of the synbiotic supplementation. The inflammatory markers were analyzed in two different ways: the whole group and considering the age as co-variable. When compared the whole groups, some differences were found by the time between both groups for IL-10 at baseline (b) and after

supplementation (a) for IL-10 ($p<0,01$) (PLAb=3,9±5,4; PLAA=1,4±1,7; and SYNb1,9±3,2; SYNa=1,5±1,3) and IL6 ($p<0,01$) (PLAb=3,9±5,4; PLAA=2,4±1,6 and SYNb=3,0±1,9; SYNa=2,5±1,1). The blood cells count revealed higher numbers of basophiles ($p=0,01$; PLA=4,22±17,91; SYN=32,05±39,85) and monocytes ($p=0,04$; PLA=14,58±8,60; SYN=11,00±7,36) on the SIM group compared to the PLA group. **Conclusion:** Taking altogether, it's possible to conclude that the synbiotic supplementation seemed to be efficient for the elderly considered in risk of frailty, but it remains necessary to perform more studies, including larger populations and with analysis of gut permeability.

Key words: frailty, inflammation, microbiota, synbiotic.

Com todo o meu amor à minha querida avó Hilda (*in memoriam*), que nos seus momentos mais difíceis me fez despertar para o estudo da Gerontologia.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais pela oportunidade de poder realizar este trabalho, pelo incentivo incansável, e por tudo que me proporcionaram.

Às minhas colegas de grupo: Bruna, Jéssica e Carina, pela ajuda nos diferentes momentos da realização deste trabalho.

À Angélica, Eliana pela parceria em todo o decorrer deste processo.

Aos funcionários do Centro de Saúde Escola – Geraldo de Paula Souza da FSP/USP, pela ajuda e compreensão.

Às técnicas de laboratório Geni, Ivanir e Rosana, pela ajuda nas análises.

Ao professor Ricardo Fock e à Dalila, pela colaboração, e ajuda nas avaliações sanguíneas.

Ao professor Julio Tirapegui, e ao professor José Areas pela permissão e disposição no empréstimo de seus laboratórios.

Agradeço à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela concessão da bolsa durante a realização deste trabalho.

Aos meus amigos e minha irmã, pelo apoio que me prestaram em diferentes fases deste trabalho.

A todos os idosos que em algum momento se dispuseram a participar deste trabalho.

A minha mais sincera gratidão e admiração à minha querida orientadora Sandra, sem a qual nada disso seria possível. Obrigado pelos ensinamentos, conversas, orientações, conselhos e amizade.

SUMÁRIO

1. Introdução	18
2. Hipótese	20
3. Objetivo	21
4. Revisão da Literatura	22
4.1. O Sistema Imune	22
4.2. Imunidade	24
4.3. Inflamação	25
4.4. Inflamação e adiposidade	29
4.5. Inflamação e Intestino	30
4.6. Envelhecimento e consequentes alterações corporais e funcionais	33
4.6.1. Envelhecimento e alterações no sistema imune	33
4.6.2. Envelhecimento e composição corporal	35
4.6.3. Síndrome da Fragilidade	37
4.6.4. Envelhecimento e intestino	39
4.6.5. Substâncias pré, pro ou simbióticas	40
5. Materiais e Métodos	42
5.1. Casuística	42
5.1.1. Critérios de inclusão	42
5.1.2. Critérios de exclusão	44
5.2. Delineamento experimental	44
5.3. Cálculo amostral	46
5.4. Variáveis avaliadas no início e no final do experimento	47
5.5. Variáveis de controle	48
5.6. Análise e tratamento dos dados	49

5.6.1. Intenção de tratar	49
5.6.2. Imputação de dados	49
6. Aspectos éticos relacionados ao projeto e fontes de financiamento	49
7. Resultados	52
7.1. Caracterização da amostra	52
7.2. Função Intestinal	55
7.3. Marcadores inflamatórios	57
7.4. Células Sanguíneas	63
8. Discussão	65
9. Conclusão	74
10. Referências Bibliográficas	75
ANEXO 1	97
ANEXO 2	100
ANEXO 3	101
ANEXO 4	102
ANEXO 5	105
ANEXO 6	111
ANEXO 7	112
ANEXO 8	117

Lista de Figuras

FIGURA 1- Diferenciação das células sanguíneas brancas e plaquetas.

FIGURA 2 - Produção de citocinas pela ativação do receptor TLR4, por meio da ativação do NF- κ B (Fator Nuclear κ B) em uma via dependente do Fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88)

FIGURA 3 - Via de sinalização de citocinas e interação com a via da insulina

FIGURA 4 - Principais ações das substâncias probióticas e prebióticas.

FIGURA 5 - Delineamento Experimental

FIGURA 6 - Classificação da evacuação segundo a Escala de Bristol antes e após o período de suplementação.

FIGURA 7 - Distribuição dos valores das concentrações séricas de IL-10 antes e a pós a suplementação.

FIGURA 8 - Distribuição dos valores das concentrações séricas de IL-6 antes e a pós a suplementação.

FIGURA 9 - Distribuição dos valores das concentrações séricas de TNF- α antes e a pós a suplementação.

Lista de Quadros

QUADRO 1 - Principais citocinas pró e anti-inflamatórias

QUADRO 2- Classificação para critério de fragilidade segundo IMC: Força de preensão manual.

QUADRO 3- Classificação para critério de fragilidade ajustado para altura: velocidade de marcha.

Lista de Tabelas

TABELA 1 - Descrição das desistências e respectivos motivos em ambos os grupos.

TABELA 2 - Comparação das medidas antropométricas nos diferentes momentos do estudo.

TABELA 3 - Descrição do padrão de evacuação conforme a Escala de Bristol

TABELA 4 - Classificação da Função Intestinal de acordo com o critério – ROMAIII nos grupos de tratamento.

TABELA 5 - Comparação das concentrações iniciais de citocinas inflamatórias nos grupos suplementados.

TABELA 6 - Concentração sérica de citocinas antes e após a suplementação.

TABELA 7 - Comparação das concentrações séricas de citocinas inflamatórias entre os grupos de tratamento categorizados por faixa de idade.

TABELA 8 - Odds Ratio da mudança das concentrações de citocinas entre o início e o final da suplementação.

TABELA 9 - Contagem absoluta e relativa de células sanguíneas, após período de suplementação.

Siglas Utilizadas

AGCC	Ácido graxo de cadeia curta
ASTH	American Society of Hand Therapists
AP-1 Fos/Jun	Proteína ativadora 1 (proteína heterodímera formada por ligantes das famílias Fos e Jun)
AKT	Proteína Quinase B
CC	Cirunferência da cintura
CES-D	Center for Epidemiological Studies – Depression
CQ	Circunferência do quadril
FOS	Frutooligossacarídeo
G-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos
GM-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos-monócitos
Ht	Altura
IgA	Imunoglobulina
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-1ra	Antagonista do receptor de interleucina-1
IL-1 α	Interleucina 1- α
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-15	Interleucina 15

IL-18	Interleucina 18
IMC	Índice de massa corporal
IRS-1	Substrato do receptor de insulina 1
IRS-2	Substrato do receptor de insulina 2
JNK	Janus N-terminal Kinase
LPS	Lipopolissacarídeo
M-CSF	Fator estimulante de colônias de monócitos
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MyD88	Fator de diferenciação mielóide 88
NF-κB	Fator nuclear -κB
PCR	Proteína C reativa
NO	Oxido Nítrico
QM	Quilomícron
Ras/MAPK	Mitogen-activated protein kinase pathway
RCQ	Relação Cintura/Quadril
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SI	Sistema Imune
SM	Síndrome Metabólica
SOCS	Supressores da sinalização de insulina
sTNFR	Receptor solúvel de fator de necrose tumoral
TLR-4	Toll-like receptor 4

TNFR1	Receptor de TNF- α 1
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
TNF- β	Fator de Necrose Tumoral β
UBQ	Ubiquitina

1. Introdução

O envelhecimento é um processo contínuo e gradual. É caracterizado por uma grande variabilidade entre as populações, indivíduos e os órgãos de um mesmo indivíduo, trazendo alterações corporais bastante evidentes. Esta variabilidade envolve diferentes modos e formas de envelhecimento, que dependem das características ambientais, culturais e genéticas, bem como da presença ou ausência de condições patológicas (BUFFA et al, 2011).

Independente da variabilidade, o envelhecimento sempre está, inevitavelmente, associado a mudanças importantes no organismo, em diferentes órgãos e sistemas. Dentre essas mudanças, cabe destacar as que ocorrem no sistema imune. Esse sistema, que é constituído por diferentes células e moléculas, tem funções fundamentais na homeostase corporal. Uma dessas importantes funções é o desencadeamento de respostas a “invasores”, ou seja, a inflamação.

A inflamação envolvida nas defesas do hospedeiro contra agentes infecciosos e lesões, é considerada também como fator na fisiopatologia de muitas doenças crônicas. As interações de células do sistema imune inato, sistema imune adaptativo, e mediadores inflamatórios orquestram aspectos da inflamação aguda e crônica, que servem de base para a instauração de alterações em vários sistemas (LIBBY et al, 2007).

O sistema imune sofre algumas alterações bastante marcadas ao longo da vida, culminando na velhice – imunossenescência - tendo remodelada a imunidade inata, que se mantém bem preservada, mas supra-regulada; uma severa alteração da imunidade clonotípica; e a ocorrência de um processo inflamatório crônico, que alguns autores denominam inflammaging (MISHTO et al., 2003; HUNT et al, 2010, FRANCESCHI et al, 2000).

Em estados de inflamação crônica, há um desequilíbrio entre os mecanismos mediadores da resposta inflamatória, o que resulta em danos celulares (PRASAD et al, 2012). Estudos encontraram forte associação entre elevações séricas de baixo grau, de mediadores inflamatórios (citocinas), e o risco de mortalidade, independentemente de morbidade pré-existente, sugerindo, assim, que as citocinas atuem como fatores contribuintes para o desencadeamento e o agravamento de processos patológicos, e sendo, por isso, marcadores sensíveis de desordens subclínicas em populações idosas (KRABBE et al. 2004; HUNT et al. 2010).

Considerando que o estado inflamatório crônico pode estar associado a uma série de desfechos desfavoráveis ao envelhecimento bem sucedido, é importante investigar locais ou fatores corporais que colaborem com o estabelecimento desse quadro. Algumas são as possíveis origens para o “*inflammaging*”: - as principais alterações referentes àquelas próprias das células do sistema imune; - a adiposidade; - a alteração das estruturas intestinais (FRANCESCHI et al, 2000; GUIGOZ et al, 2008).

Assim o tecido adiposo pode ser considerado um dos focos de inflamação sistêmica, pois este é capaz de secretar mediadores inflamatórios na circulação, reconhecidos como base comum para uma gama de desordens do organismo como, por exemplo, resistência à insulina e doenças cardiovasculares (ZAMBONI et al., 2013). Ainda, o intestino é apontado como outro possível local de origem do processo inflamatório sistêmico. As diferenças da microbiota intestinal, relacionadas ao envelhecimento, como o aumento de Proteobacteria, à custa da redução das populações de Firmicutes e Bacteroidetes, bem como o desequilíbrio entre as bactérias simbióticas e as patobióticas, somadas às alterações da permeabilidade intestinal, parecem contribuir para a instauração do estado inflamatório entre os idosos (ROUND e MAZMANIAN, 2009).

Considerando tudo que foi exposto, emerge a importância da adoção de estratégias que possibilitem a atenuação do quadro inflamatório crônico de idosos, visando uma melhor qualidade de vida para essa população. A modulação da microbiota intestinal surge como uma possibilidade que permite alcançar um equilíbrio mais saudável entre as populações de bactérias constituintes do intestino, a partir da utilização de substâncias que promovam o crescimento e manutenção de bactérias consideradas desejáveis. Algumas dessas substâncias têm caráter nutricional, o que permite melhorar ou manter a saúde dos indivíduos sem a necessidade da utilização de fármacos.

1. Hipótese

A hipótese do presente estudo é que a modulação da microbiota intestinal possa colaborar com a mudança no padrão de citocinas circulantes, melhorando ou atenuando o processo de inflamação sistêmica, melhorando algumas características da massa corporal. A administração de uma substância simbiótica foi utilizada para testar essa hipótese. Assim, espera-se a seguinte sequência de eventos: a-) Ingestão de simbióticos; b) Modulação da microbiota intestinal; c) Redução da permeabilidade intestinal e da inflamação sistêmica quando comparado a um grupo controle, sem tratamento com simbióticos.

3. Objetivo

Avaliar os efeitos da administração de uma substância simbiótica sobre a inflamação sistêmica e características corporais de idosos em risco de fragilidade.

4. Revisão da Literatura

4.1 O Sistema Imune

O corpo humano tem a capacidade de resistir contra quase todos os tipos de organismos que tendam a lesar seus tecidos e sistemas, sendo capaz de distinguir entre os invasores patogênicos ou não, capacidade denominada imunidade (HART et al, 2013; GUYTON e HALL, 2006; SCHAUF et al., 1990).

Para entender o funcionamento da imunidade e suas características é necessário primeiramente compreender os componentes desse sistema e os diferentes modos pelo qual este atua a fim de combater as diferentes infecções e agentes tóxicos.

O sistema imune é operado basicamente por leucócitos (glóbulos brancos) e outras células teciduais derivadas de uma mesma matriz de células, o megacariócito. As principais formas pelas quais essas células agem para impedir a instauração da doença são: por fagocitose – quando há a destruição do agente infeccioso, por citotoxicidade, e pela produção de anticorpos (ROITT et al, 2002; GUYTON e HALL, 2006; SOLANA et al, 2012).

Parte dos leucócitos é formada na medula óssea (Figura 1) e, outra parte, no tecido linfático – linfonodos, baço, timo, tonsilas, em bolsões linfoides na medula óssea e nas placas de Peyer, por baixo do epitélio da parede do intestino (linfócitos e plasmócitos). São algumas dessas as células que em situações de necessidade, são transportadas pelo sangue a diversas partes do corpo para áreas de infecção e inflamação, promovendo a rápida e potente defesa contra agentes infecciosos (ROITT et al, 2002; GUYTON e HALL, 2006).

Figura 1. Diferenciação das células sanguíneas brancas e plaquetas. (Adaptado de Corey et al, 2007)

Os tipos de células sanguíneas envolvidos nesse sistema, genericamente denominados leucócitos, são: neutrófilos (atuantes na defesa imune por meio de fagocitose); basófilos (resposta inflamatória alérgica); eosinófilos (defesa contra parasitas); monócitos (defesa imune, precursor dos macrófagos); linfócitos-B (produção de anticorpos e precursor de células plasmáticas – imunidade humoral); linfócitos-T (imunidade mediada por células) e plaquetas (coagulação sanguínea) (SCHAUF et al., 1990). Uma nomenclatura adotada para definir a classe que compreende neutrófilos, basófilos e eosinófilos, por serem similares e polinucleares, é a de granulócitos, sendo os neutrófilos os mais predominantes (GUYTON e HALL, 2006; SCHAUF et al., 1990). É importante lembrar que embora os leucócitos sejam fundamentais em todas as respostas imunes, outras células teciduais também participam, sinalizando para os linfócitos e respondendo às citocinas secretadas pelos linfócitos T e macrófagos (ROITT et al, 2002).

Os macrófagos são o produto final dos monócitos, células imaturas presentes no sangue, que quando chegam aos tecidos, começam a aumentar de volume, passando a ser denominadas macrófagos teciduais (forma madura). Os neutrófilos são células maduras com capacidade para atacar e destruir agentes infecciosos mesmo no sangue circulante. Esses dois

tipos de células, em conjunto, atacam e destroem as bactérias, os vírus e outros agentes invasores, sendo os macrófagos muito mais potentes que os neutrófilos, com capacidade de envolver partículas maiores, e de sobreviver por mais tempo (WYNN, 2013; GUYTON e HALL, 2006).

4.2 Imunidade

A imunidade pode ser dividida em duas dimensões: a inata e a adquirida. A imunidade inata é basicamente descrita pelos processos supracitados e por algumas características mais gerais do corpo: destruição dos microorganismos deglutidos pelas secreções do estômago e pelas enzimas digestivas; resistência da pele à invasão; presença de compostos no sangue que se prendem aos corpos estranhos e os destroem, como por exemplo, a lisozima, que atrai bactérias e causa sua dissolução; polipeptídeos básicos que inativam alguns tipos de bactérias; os linfócitos *natural killer*, que são capazes de reconhecer e atacar células estranhas e/ou infectadas, entre outras (GUYTON e HALL, 2006; PARKIN e COHEN, 2001; JOBIM e JOBIM, 2008).

O desenvolvimento da imunidade adquirida é dependente de prévio contato do organismo com bactérias, vírus e/ou toxinas, necessitando mais tempo para que seja desenvolvida em resposta ao invasor. Ela pode ser dividida em dois tipos: a imunidade humoral ou da célula B; e a imunidade mediada por células, ou imunidade da célula T (DELVES e ROITT, 2000; GUYTON e HALL, 2006). Na imunidade humoral, há a produção de anticorpos (moléculas de globulina com capacidade para atacar o agente invasor). Já a imunidade mediada por células depende da formação de linfócitos T ativados, fabricados no linfonodo especificamente para combater o agente estranho (GUYTON e HALL, 2006; SCHAUF et al., 1990).

Os linfócitos, que são responsáveis pela imunidade adquirida, ficam concentrados nos linfonodos e alguns outros tecidos linfoides como: baço, timo e áreas submucosas do trato gastrointestinal. Os linfócitos T atuam na imunidade mediada por células, além de serem responsáveis pela ativação dos linfócitos B, e recebem este nome por passarem principalmente pelo timo em um processo de maturação. Os linfócitos B são responsáveis pela produção dos anticorpos, portanto, responsáveis pela imunidade humoral, e são pré-processados no fígado e medula óssea (GUYTON e HALL, 2006; PARKIN E COHEN, 2001; DELVES e ROITT, 2000).

Uma vez ativados, os linfócitos passam a ser linfócitos T ativados e os linfócitos B formam anticorpos. Os anticorpos, somados às células T ativadas, reagem contra os tipos particulares de antígenos que desencadearam esse mecanismo de ativação. Cada linfócito é capaz de formar apenas um tipo de anticorpo ou célula T, e somente são reativos ao tipo específico de antígeno, portanto são seletivos, e a partir disso se reproduzem amplamente, formando linfócitos duplicados. Os linfócitos são capazes de formar uma especificidade de anticorpo ou de célula T, que serão denominados clone linfocíticos, sendo idênticos, derivados de alguns poucos originais (GUYTON e HALL, 2006; PARKIN e COHEN, 2001).

4.3 Inflamação

A inflamação é um fenômeno generalizado em resposta a uma lesão em algum tecido, quer seja por bactérias, calor, ou exposição a contaminantes, e é desencadeada por receptores da imunidade inata que reconhecem patógenos e células danificadas, liberando várias substâncias, acarretando alterações nos tecidos circundantes não inflamados (GUYTON e HALL, 2006; SCHAUF et al., 1990; ASHLEY et al, 2012; CILDIR et al, 2013).

Algumas são as características básicas e recorrentes da inflamação: dilatação dos vasos sanguíneos da região afetada, levando ao aumento do fluxo sanguíneo e conseqüente vermelhidão local; permeabilidade aumentada nos capilares da região, o que facilita a passagem de agentes humorais para os espaços intersticiais; coagulação dos líquidos nos espaços intersticiais devido às quantidades de fibrinogênio e outras proteínas; atração de granulócitos e monócitos para a área afetada; dilatação das células teciduais (GUYTON e HALL, 2006; SCHAUF et al., 1990. PUCHARD et al, 2004; CILDIR et al, 2013).

Quando um tecido fica inflamado, vários produtos são formados – algumas toxinas virais e bacterianas; produtos da degeneração de tecidos inflamados; produtos de reações de coagulação sanguínea entre outros - que fazem com que os neutrófilos e macrófagos se movam na direção da fonte dessas substâncias. A este fenômeno de atração dá-se ao nome de quimiotaxia (ROITT, 2001; GUYTON e HALL, 2006).

Uma vez que um estímulo à inflamação é desencadeado, o primeiro efeito é a ativação dos macrófagos, formando a primeira linha de defesa contra as infecções. Depois disso, em decorrência da produção de moléculas sinalizadoras, as citocinas inflamatórias (que serão

detalhadas adiante), ocorrem as reações: alteração da superfície interna do endotélio capilar, fazendo com que os neutrófilos fiquem aderidos às paredes dos capilares da região inflamada – efeito chamado de marginação; neutrófilos são atraídos por quimiotaxia para a área, e sendo estas células maduras, estão prontos para começar a atividade bactericida (TAKASHIBA et al, 1999; DELVES e ROITT, 2000; GUYTON e HALL, 2006; MURRAY e WYNN, 2011). A expressão de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, tais como a interleucina-1-beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), em conjunto com várias moléculas de coestimulação, facilita o recrutamento de células efetoras, tais como monócitos e neutrófilos, ao local da ocorrência. Os neutrófilos criam um ambiente citotóxico, liberando substâncias químicas nocivas de grânulos citoplasmáticos (um processo chamado degranulação) (ASHLEY et al, 2012).

Quando a partícula é fagocitada pelos neutrófilos e/ou macrófagos, lisossomas e outros grânulos citoplasmáticos dessas células entram em contato imediatamente com a vesícula fagocítica e ocorre, então, a fusão das membranas, o que leva ao esvaziamento de muitas vesículas contendo enzimas digestivas e agentes bactericidas. Nesse ponto a vesícula deixa de ser uma vesícula fagocítica e passa a ser uma vesícula digestiva, iniciando a digestão das partículas fagocitadas. Embora tanto os macrófagos quanto os neutrófilos contenham agentes bactericidas e enzimas lisossômicas, apenas os macrófagos contêm lisossomas com grandes quantidades de lipases capazes de digerir lipídeos de membrana (COOPER, 2000; GUYTON e HALL, 2006; BABAEV et al, 1999; MAINGRETTE et al, 2008).

Após algumas horas do início do processo inflamatório, o número de neutrófilos no sangue aumenta drasticamente (PARKIN & COHEN, 2001; GUYTON e HALL, 2006). Os neutrófilos são recrutados da circulação para os tecidos infectados e utilizam peptídeos antibacterianos, espécies reativas de oxigênio e espécies de nitrogênio para atacar os antígenos (CILDIR et al, 2013).

A cascata inflamatória é uma rede complexa de eventos imunológicos, fisiológicos e comportamentais coordenados por citocinas (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , por exemplo), moléculas sinalizadoras do sistema imune (ASHLEY et al, 2012). A inflamação é controlada por um mecanismo de *feedback* que envolve mais de duas dúzias de fatores, formados por células do tecido inflamado, mas sendo a grande maioria os macrófagos ativados. Desses fatores destacam-se por sua importância: fator de necrose tumoral (TNF- α); interleucina-1; fator estimulante de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF); fator estimulante de

colônias de granulócitos (G-CSF); fator estimulante de colônias de monócitos (M-CSF). Esses fatores, além de gerarem um *feedback*, são responsáveis pelo aumento da produção de leucócitos defensivos que atuam na remoção da causa da inflamação (SCHWARTSBURD, 2004; GUYTON & HALL, 2006).

É importante ressaltar que as citocinas são proteínas solúveis produzidas e secretadas como parte da resposta imune, atuando em muitos tipos de células como sinais intercelulares exercendo os seus efeitos biológicos ligando-se a receptores específicos da superfície celular na célula alvo (Leonard & Lin, 2000; SLIFKA & WHITTON, 2000). Estão envolvidas em praticamente todos os aspectos da imunidade e inflamação, incluindo a imunidade inata, apresentação de antígenos, a diferenciação da medula óssea, o recrutamento celular e ativação e expressão de moléculas de adesão. Embora a maioria das citocinas atue localmente, na mesma célula que a secretou (ação autócrina), também exercem seus efeitos de forma parácrina e endócrina. (CORWIN, 2000). Dentre grande variedade de ações, as citocinas, como mediadores de inflamação e reações citotóxicas, são produzidas por quase todas as células do sistema imune (ROITT et al, 2002; ELENKOV et al, 2005; LUND, 2008). Por serem as mensagens químicas entre as células e participarem das sinalizações dos processos inflamatórios, as citocinas são amplamente utilizadas como biomarcadores de inflamação (ROITT et al, 2002; GENOVEVA et al, 2013; GOTO, 2008; ZAMBONI et al., 2013; KERSHAW e FLIER, 2004).

De maneira geral, as citocinas podem ser classificadas como pró-inflamatórias e anti-inflamatórias de acordo com a função que desempenham no organismo. Algumas citocinas e suas classificações estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Principais citocinas pró e anti-inflamatórias

Citocinas próinflamatórias	Citocinas anti-inflamatórias
IL-1, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7 e TNF- α	IL-4, IL-10, IL-11 e IL-13

Fonte: Curfs et al, 1997; Zhang & An, 2007; Oliveira et al, 2011.

Diante de tudo isso, cabe lembrar que a inflamação aguda é uma resposta do organismo a um possível estressor e/ou danos e, portanto é desejável, e que em indivíduos saudáveis, ou

em condições consideradas “normais”, ela cessa após a eliminação do agente causador. Entretanto, tem sido frequentemente observado a inflamação num contexto crônico, geralmente de baixo grau, o que tem sido associado a desordens metabólicas e ao desenvolvimento de doenças crônicas (HART et al, 2013; PRASAD et al, 2012). De forma simplificada pode-se descrever que o processo inflamatório, apesar de bastante complexo, é bem regulado: alguns mediadores (pró-inflamatórios) iniciam e mantêm a inflamação, e outros (anti-inflamatórios) inibem esse processo, findando-o, mas em estados de inflamação crônica de baixo grau, há um desequilíbrio entre os mecanismos mediadores, o que resulta em danos celulares (PRASAD et al, 2012). De acordo com Greenhlagh & Hilton (2001) a atenuação rápida e eficiente de sinais de citocinas é crucial para manter a regulação de processos inflamatórios e para a prevenção de efeitos secundários tóxicos. Considerando a inflamação crônica de baixo grau, é importante destacar que a maioria das citocinas exerce efeitos pró-inflamatórios e pró-aterogênicos, uma vez que podem se ligar a receptores, que desencadeiam alterações nas respostas metabólicas (como a ativação do NF- κ B, descrita mais a diante) e um desequilíbrio na produção destas é reconhecido como sendo fator desencadeador comum para o desenvolvimento de resistência insulínica e síndrome metabólica, ambas associadas à obesidade e à inflamação crônica (ARAI et al, 2011; ADAMCZAK e WIECEK, 2013).

O quadro de inflamação crônica aqui descrito pode em princípio gerar confusão com outro quadro, com mecanismos de certa forma similares, mas com desfechos extremamente diferentes: a sepse. Lembrando que em um cenário ideal, em um primeiro contato do sistema inflamatório com o patógeno, o sistema imune deve eliminar o micróbio e retornar rapidamente o anfitrião para a homeostase. Como já descrito, respostas imunes e fisiológicas normais buscam erradicar agentes patogênicos, e em casos de desregulação destas respostas, pode ocorrer um quadro que se denomina sepse, que consiste na ativação continuada dos neutrófilos e macrófagos/monócitos. A supra-regulação de moléculas de coestimulação de linfócitos e rápida apoptose de linfócitos, atrasam a apoptose de neutrófilos, e reforçam a necrose de células/tecidos, contribuindo para a patogênese da sepse (STEARNS-KUROSAWA et al, 2011). Além disso, um estado hiperinflamatório se desenvolve, em conjunto com as funções fagocíticas da imunidade inata deficientes, imunossupressão e ativação do sistema complemento, levando coletivamente a choque séptico e letalidade (BOSMAN & WARD, 2013).

4.4 Inflamação e adiposidade

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino capaz de secretar, na circulação, adipocinas, citocinas e quimiocinas - moléculas derivadas desse tecido; essas moléculas são bastante associadas ao aumento da morbidade e mortalidade (WEISBERG et al, 2003; ZAMBONI et al., 2013). O tecido adiposo visceral, diferente do subcutâneo, é o que apresenta mais relação com as doenças associadas à inflamação, uma vez que nesse tecido é identificada a presença de fibroblastos, células endoteliais e quase todos os tipos de células do sistema imune. Quando o tecido adiposo visceral aumenta, característica que se observa com a redistribuição da gordura corporal decorrente do envelhecimento e no desenvolvimento da obesidade, ocorre também um aumento da atração de células B e T, macrófagos e neutrófilos, (XU et al, 2003, WEISBERG et al, 2003; HAUNER, 2004; CILDIR et al, 2013), o que leva à ativação de vias de sinalização e ao aumento e expressão de citocinas inflamatórias (JENSEN, 2006; CEVERINE et al, 2013), assim como redução da expressão de citocinas anti-inflamatórias.

A presença de macrófagos no tecido adiposo propicia a perpetuação de um ciclo vicioso de recrutamento de macrófagos, produção de citocinas inflamatórias, e comprometimento da função dos adipócitos (WELLEN & HOTAMISLIGIL, 2003). A produção alterada de moléculas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo tem sido implicada como fator agravante nas complicações metabólicas associadas à obesidade (WEISBERG et al, 2003). O tecido adiposo de um indivíduo obeso é capaz de secretar maior quantidade de citocinas como o TNF- α e a IL-6 em comparação com o de um indivíduo eutrófico. Xu et al (2013) apresentam a teoria de que os macrófagos ativados, presentes no tecido adiposo, secretam citocinas que podem impedir a sensibilidade insulínica do adipócito e estimular a ativação e a infiltração de monócitos e macrófagos da circulação para o tecido adiposo; exemplo disso é a secreção de TNF- α pelos macrófagos, sendo capaz de reduzir a sensibilidade a insulina e a lipólise realizada pelo tecido adiposo (WEISBERG et al, 2003). Por isso, a obesidade é uma condição bastante relacionada com quadros inflamatórios, e isso tem sido atribuído à presença de altos níveis de citocinas inflamatórias circulantes (CILDIR et al., 2013; HAN e LEVINGS, 2013).

4.5 Inflamação e Intestino

O intestino é outro local ao qual se atribui a origem da inflamação sistêmica. O intestino é um complexo ecossistema formado por três principais componentes que interagem entre si: as células do hospedeiro, os nutrientes, a microbiota e a camada de muco. Uma característica importante do intestino é a permeabilidade extremamente seletiva que ocorre nos espaços entre as células epiteliais da mucosa. Essa junção garante uma barreira à livre passagem de água e solutos, e assim como em outros locais do organismo, é denominada “tight junction” ou “zonula ocludens”. É constituída por moléculas bastante específicas, que em sua maioria são proteínas (TURNER, 2009). Por sua vez, a microbiota é considerada um órgão inserido no hospedeiro, uma vez que o número de microorganismos que a compõe pode até superar o número de células do organismo humano (BOURLIOUX et al, 2003).

A associação entre a microbiota e seus hospedeiros é complexa e tem repercussões importantes para ambos. A diversidade e composição da microbiota desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostase intestinal e na indução da imunidade (Caricilli et al, 2014). Curiosamente, o sistema imune do intestino é capaz de distinguir as bactérias probiontes das patobiontes, mesmo que estas tenham características moleculares semelhantes, sendo as patobiontes capazes de desencadear a inflamação caso atravessem a barreira epitelial intestinal (CARICILLI et al, 2014). Em condições normais, o sistema imune presente no intestino não responde a estímulos de antígenos presentes no lúmen intestinal. Além disso, a microbiota probionte é capaz de secretar metabólitos a partir do processamento de nutrientes, prevenir infecções por bactérias patobiontes, induzir o desenvolvimento imune saudável, e estimular a resposta imune inata e adaptativa para manter a homeostase (CARCILLI et al, 2014).

A microbiota intestinal tem sido relacionada com uma série de funções importantes ligadas à saúde. É importante citar as principais funções das bactérias presentes no trato intestinal:

- Metabólicas: as bactérias intestinais são capazes de fermentar resíduos alimentares produzindo, por exemplo, vitaminas e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) - dotados de efeitos anti-inflamatórios, e atividades anti-neoplásicas, também exercendo uma função protetora em favor do epitélio intestinal (MACFARLANE & MACFARLANE, 2003; VUYST e LEROY, 2008; CANI e DELZENNE, 2009; SERIKOV et al, 2010);

- Protetora: por meio de processos que consistem em disputa por substratos energéticos, as bactérias probiontes são capazes de controlar a proliferação de patógenos (BOURLIOUX et al, 2003; KAMADA et al, 2013);

- Tróficas: controle de proliferação celular, desenvolvimento de microvilosidades intestinais e homeostase do sistema imune, (BOURLIOUX et al, 2003; GUIGOZ, DORE & SCHIFFRINA, 2008).

Como já foi comentado, dentre as funções estabelecidas para a microbiota do intestino, está a de proteção e de garantia de não passagem de substância indesejáveis para a circulação sistêmica. Assim, a integridade da barreira intestinal permite a manutenção da camada de muco e consequentemente a manutenção da microbiota, que interage adequadamente com SI do intestino, permitindo a supressão de fatores de virulência (KAMADA et al, 2013). A quebra no equilíbrio de qualquer uma dessas partes acaba por “perturbar” todo o sistema. Quando o balanço bacteriano é modificado, como no caso da obesidade e do envelhecimento, a função trófica, assim como a função de defesa, se modificam negativamente (KAMADA et al, 2013; TURNER, 2009).

Algumas situações, agudas e crônicas, podem resultar em modificações na permeabilidade intestinal, ou seja, na passagem de substância indesejáveis para a circulação, o que pode ser um dos principais desencadeadores da inflamação sistêmica. A translocação de bactérias potencialmente patobiontes, ou de fragmentos bacterianos, pelas vilosidades, pode instaurar um quadro de inflamação no organismo (MOORE et al, 1991; DEITCH, 2002; WICHMEYER, 2006; BIAGI et al, 2010). Essa passagem de elementos para a circulação pode ser a explicação para quadros inflamatórios graves e agudos (sepse, como já foi comentado anteriormente), ou leves e crônicos (como ocorre na obesidade ou no envelhecimento); essa inflamação originada no intestino é denominada endotoxemia (CANI & DELZENE, 2009; MANCO et al, 2010; PENDYALA et al, 2012). Dentre os fragmentos de origem bacteriana liberados nessas situações, destaca-se o LPS (lipopolissacarídeo); o LPS adentra nos capilares pela permeabilidade intestinal alterada, ou pela sua incorporação aos quilomícrons (QM). Posteriormente, o LPS liga-se a receptores específicos (principalmente o *tool-like receptor*- TLR-4) no tecido adiposo, no tecido muscular, e outros tecidos, estimulando a infiltração de macrófagos, e ativando vias para secreção de citocinas inflamatórias. A estimulação do TLR-4 ativa as vias pró-inflamatórias e induz a expressão de citocinas em uma grande variedade de tipos celulares (Figura 2), por mecanismos que serão

descritos mais a frente, na Figura 3. As vias inflamatórias são ativadas no tecido adiposo de indivíduos obesos e têm um papel fundamental na resistência insulínica relacionada à obesidade, bem como contribuem para desfechos como aumento de processos catabólicos, inclusive no músculo esquelético, (SHI et al, 2006; GRIFFITHS et al, 2004; WANG et al, 2004; WANG et al, 2006; CANI & DELZENE, 2009; MANCO et al, 2010; DOYLE et al, 2011; LAM et al, 2011 ROSSOL et al, 2011; STRVJECKI & MUTCH, 2011).

A inflamação também pode contribuir para a alteração da permeabilidade intestinal, o que vem a alimentar um ciclo de desequilíbrio no organismo. O efeito da inflamação sobre a função de barreira intestinal é um fator chave na mediação das interações entre o intestino e a gordura visceral, uma vez que o intestino inflamado e mais permeável leva a um aumento da translocação de bactérias e/ou componentes bacterianos através da barreira intestinal (LAM et al, 2011). Ao nível celular, citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$) aumentam a permeabilidade intestinal, especificamente nas “tight junctions” por induzir a expressão e a ativação da miosina-quinase de cadeia leve, que resulta numa contração dos filamentos locais de actina-miosina com consequente abertura das “tight junctions” (AL SADI et al, 2008; YE et al, 2006). Segundo Swindsinki et al (2007), em casos de colite – doença inflamatória intestinal - a restituição da barreira mucosa intacta parece ser a única possibilidade de cessar inflamação em progresso, restaurar o equilíbrio imunológico e para manter a saúde intestinal.

Figura 2. Produção de citocinas pela ativação do receptor TLR4, por meio da ativação do NF-kB em uma via dependente do (MyD88). (Adaptado de Chen et al, 2008) (LPS: Lipopolissacarídeo; TLR4: Tool Like receptor 4; NF-kB: Fator Nuclear kB; MyD88: Fator de diferenciação mielóide 88)

4.6 Envelhecimento e consequentes alterações corporais e funcionais

4.6.1. Envelhecimento e alterações no sistema imune

É sabido que durante o processo de envelhecimento, as alterações corporais são bastante evidentes, e trazem consequências importantes para a qualidade de vida e saúde da população idosa. Isso ocorre em todos os sistemas, incluindo o imune, que sofre algumas alterações, tais como: imunossenescência, que basicamente é uma remodelação da imunidade inata, que se mantém bem preservada, mas supra-regulada; - severa alteração da imunidade humoral; - ocorrência de um processo inflamatório crônico (MISHTO et al., 2003; HUNT et al, 2010). Franceschi et al (2000) afirmam que talvez o envelhecimento seja o resultado do acúmulo de estresse crônico que afeta os macrófagos durante todo o ciclo de vida, e que há uma relação direta entre o envelhecimento e a ativação de macrófagos, sendo estes os grandes responsáveis pela presença de um quadro de inflamação sub-clínica no processo de envelhecimento (FRANCESCHI et al, 1999; FRANCESCHI et al., 2000). Desse modo, o envelhecimento está atrelado a uma redução global da capacidade de enfrentar/lidar com uma variedade de estressores e um concomitante aumento progressivo no estado pró-inflamatório, o que é denominado *inflammaging*, e que talvez deva ser considerado como o resultado de um remodelamento global, no qual o sistema imune busca continuamente pontos estáveis de funcionamento ótimo (FRANCESCHI et al, 1995; FRANCESCHI et al., 2000).

O surgimento e progressão do *inflammaging* possivelmente sejam inevitáveis, porém certamente é importante pensar em possibilidades de atenuação desse processo, dadas as importantes consequências do mesmo. Como já foi citado anteriormente, estudos encontraram forte associação entre a inflamação sistêmica e crônica de baixo grau, em níveis de séricos de mediadores inflamatórios e o alto risco de mortalidade, independentemente da morbidade pré-existente. Sugere-se assim, que as citocinas atuem como fatores contribuintes para o desencadeamento e o agravamento de doenças, e sejam possíveis marcadores sensíveis de desordens sub-clínicas em populações idosas (KRABBE et al. 2004; HUNT et al. 2010). O envelhecimento é acompanhado por aumentos de 2-4 vezes nos níveis do plasma/soro de mediadores inflamatórios tais como as citocinas e proteínas de fase aguda, o que aumenta o potencial de induzir/agravar os fatores de risco das doenças associadas à velhice (KRABBE et al., 2004).

Além disso, altas concentrações séricas de citocinas tais como IL-6, IL-1 β e proteína C reativa estão significativamente associadas a um mau desempenho físico e baixa força muscular em pessoas idosas (CESARI et al, 2004); níveis de IL-1 β são preditores de alta pressão diastólica em idosos (BARBIERI et al, 2003), e correlacionam-se com insuficiência cardíaca congestiva e angina (DI IORIO et al, 2003). As concentrações séricas de TNF- α são consideradas forte preditoras de mortalidade tanto em pessoas de 80 anos de idade quanto em centenários (BRUUNSGAARD et al., 2003).

Collerton et al. (2012) encontraram concentrações plasmáticas de PCR, IL-6, TNF- α e contagem de neutrófilos que apresentavam associações positivas com a fragilidade, e associação inversa com as concentrações de albumina (que é considerada uma proteína negativa de fase aguda). Ainda em estudo de Collerton et al (2012) observou-se associação inversa entre a contagem total de linfócitos, um marcador bruto do estado imunológico, com os dois principais critérios para identificação de fragilidade (COLLERTON et al., 2012; FRIED et al., 2001; ROCKWOOD et al., 2006). A participação direta da inflamação no desenvolvimento de fragilidade é baseada principalmente nos efeitos catabólicos que as citocinas pró-inflamatórias exercem sobre os músculos e outros tecidos. Outros sinais inflamatórios, como o aumento da produção de TNF- α e de IL-6, que por sua vez estimulam a produção de PCR, são todos marcadores do mesmo processo inflamatório e cada um tem efeitos prejudiciais sobre o músculo (ZOICO et al, 2012). Ademais, em outro estudo, níveis de PCR, IL-6 e receptor de TNF- α tipo 2 foram correlacionados negativamente com a taxa de síntese de proteína do músculo esquelético (TOTH et al. 2005), apoiando a idéia de que o baixo grau de inflamação participa no desenvolvimento de sarcopenia. Nesse raciocínio, a partir da inflamação sistêmica pode-se explicar neurodegeneração, demências e/ou declínio cognitivo, transtornos do sono, fadiga, osteopenia e osteoporose, anorexia, subnutrição, sarcopenia, anemia, entre outros (HUNT et al, 2010).

Especula-se a possibilidade de as elevações dos níveis de citocinas na circulação periférica apresentarem relação com a disfunção cognitiva: sendo um agente causador, uma vez que as citocinas são conhecidas como capazes de atravessar a barreira hemato-encefálica e de interagir com o sistema nervoso central por meio dos receptores de neurônios aferentes; ou como resposta dos processos inflamatórios no sistema nervoso central (KRABBE et al, 2004).

Outro exemplo de desfecho associado ao quadro de inflamação sistêmica é a aterosclerose. As placas ateroscleróticas são compostas por células musculares lisas, linfócitos T ativados e macrófagos, sendo conhecidas por serem alvos, bem como fontes de citocinas inflamatórias, que induzem a regulação positiva de moléculas de adesão e atraem leucócitos, promovendo uma migração dos leucócitos através do endotélio (KRABBE et al, 2004).

Dados obtidos por Arai et al (2011) a partir de seres humanos, permitiram concluir que há, principalmente em casos de excesso de adiposidade na região visceral, fato comum no envelhecimento, uma desregulação de adipocitocinas. Portanto, todos os processos relacionados à adiposidade e inflamação, já comentados no presente trabalho, são também evidentes no envelhecimento. Com o envelhecimento pode-se observar um quadro de inflamação mais forte no tecido adiposo, sendo mais uma das origens do *inflammaging* (FRANCESCHI et al. 2000).

Portanto, no envelhecimento, assim como em outros processos como a obesidade, a atração de macrófagos para o tecido adiposo pode ser considerada a chave para o início da inflamação sistêmica. Cabe lembrar que os macrófagos são células com atividade fagocitária que podem ser estimuladas e/ou ativadas por produtos bacterianos, neuropeptídeos, neuro-hormônios, citocinas, óxido nítrico dentre outros, e são capazes de secretar grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico, aminas biogênicas, neuropeptídeos e hormônios (OTTAVIANI et al, 1997; OTTAVIANI e FRANCESCHI, 1998).

4.6.2. Envelhecimento, inflamação e composição corporal

Ainda, no que diz respeito à relação entre envelhecimento e inflamação, cabe destacar algumas mudanças corporais que ocorrem nessa etapa da vida. Uma alteração sofrida pelo organismo durante o processo de envelhecimento, e que corrobora para a instalação do quadro de inflamação sistêmica, é a da composição corporal, influenciando tanto a massa gorda quanto o tecido adiposo, com um significativo aumento da massa gorda e redistribuição da gordura corporal. A redistribuição da gordura corporal se dá de duas maneiras: aumento de gordura visceral, e redução da gordura subcutânea em outras regiões do corpo (abdômen, e, em particular, coxa, panturrilha), sendo que o acúmulo de gordura intra-abdominal, mesmo sem mudança de peso corporal é persistente, mesmo em idosos com pesos estáveis (PRENTICE e JEBB, 2001; BUFFA et al, 2011; ZAMBONI et al., 2013).

O quadro inflamatório sistêmico desencadeado em consequência do envelhecimento está associado não somente ao desenvolvimento das doenças crônicas, mas também a grande parte dos desfechos comuns desse processo. O presente estudo pretende destacar a relação entre envelhecimento, inflamação e redução de massa magra corporal. E para fundamentar essa hipótese, será descrito a seguir como uma citocina inflamatória, o TNF- α , interfere tanto nos mecanismos de síntese quanto de degradação proteica (Figura 3).

O estímulo à degradação de proteínas se dá quando ocorre a ligação do TNF- α ao seu receptor específico, na membrana da fibra muscular (TNFR1). Essa ligação desencadeia um processo de sinalização intracelular que culmina na elevação de espécies reativas de oxigênio (ROS), tendo como uma das consequências a ativação do fator nuclear- κ B (NF- κ B). Este fator de transcrição pro inflamatório tem a capacidade de aumentar a atividade da via da ubiquitina (UBQ)/proteassoma, que é uma via não lisossômica de degradação de proteínas (REID et al, 2001).

O TNF- α é capaz de inibir a síntese proteica, por interferir nas vias de sinalização de insulina. Cabe lembrar o importante papel da insulina como estimulador da síntese proteica, principalmente por meio da ativação da via do mTOR (mammalian target of rapamycin). A insulina também é capaz de reduzir a proteólise, tanto pela estabilização dos lisossomos, como pela redução da atividade da via da ubiquitina-proteassoma (FERNANDEZ et al., 1997; FUJITA et al., 2006). Portanto, situações que sejam relacionadas a um quadro de resistência à insulina, significam prejuízos à síntese de proteínas, assim como significam uma “não inibição” das vias de degradação (CARVALHEIRA et al, 2002; HAAR et al, 2003).

Com relação à inibição da insulina na síntese de proteínas, o TNF é capaz de promover a fosforilação em serina dos substratos do receptor de insulina IRS-1 e IRS-2 (no processo normal de sinalização da insulina essa fosforilação é realizada em tirosina) por uma serina quinase, como por exemplo, a JNK (Janus-kinase). Uma vez fosforilados em serina pela JNK, a possibilidade de serem fosforilados em tirosina pelo receptor de insulina fica comprometida, levando à inativação deste, e esta inativação vem favorecer resistência à transdução do sinal da insulina através dessa via (DE LUCA & OLEFSKY, 2008). A inibição da síntese pode se dar também pela ativação da proteína AP-1 Fos/Jun, resultando na ativação das serinas quinases Ikkb e JNK, que vem a reduzir a capacidade de sinalização do IRS-1, além de provocar o aumento da expressão de genes inflamatórios (via estímulo do fator nuclear NF-

kB), que alimentam essa cascata, gerando um ciclo inflamatório (CANI et al, 2007; DE LUCA & OLEFSKY, 2008; PAULI et al, 2009).

Outra maneira de ocorrer a inibição da síntese de proteínas durante situações de inflamação ocorre pelo aumento das concentrações de óxido nítrico (NO) e de supressores da sinalização de insulina (SOCS), que então promovem a degradação dos IRS (RUI et al, 2002; DE LUCA & OLEFSKY, 2008).

Figura 3. Via de sinalização de citocinas e interação com a via da insulina

4.6.3. Síndrome da Fragilidade

A fragilidade é uma condição altamente prevalente na velhice e está associada a resultados adversos, incluindo aumento dos riscos de incapacidade na velhice, da admissão a cuidados de longo prazo e do aumento de mortalidade (STRANDBERG et al, 2007). Apesar dessas associações, reconhece-se a fragilidade como uma síndrome clínica distinta destas (FRIED et al, 2001). Uma definição amplamente aceita da fragilidade a descreve como

um estado clínico em que há um aumento da vulnerabilidade a estressores, o que contribui para o desenvolvimento de um aumento de dependência e/ou mortalidade, quando exposto a um estressor, podendo ocorrer como resultado de uma variedade de doenças e condições clínicas (STRANDBERG et al, 2007; CLEGG et al, 2011; XUE, 2011; MORLEY et al, 2013; VIEIRA et al, 2013).

Algumas das características fenotípicas identificáveis da fragilidade são: sarcopenia (perda de massa muscular e força), anorexia, osteoporose, fadiga. As consequências da sarcopenia são bastante parecidas, sendo principalmente: prejuízo na mobilidade, incapacidade para as atividades básicas da vida diária, e aumento da mortalidade. A sarcopenia também está associada a deficiências em outras funções fisiológicas, incluindo a regulação da glicose, produção de hormônios, a comunicação celular e o *turnover protéico* (CRUZ-JENTOFF & MICHEL, 2013). Cruz-Jentoff & Michel (2013) acreditam que a sarcopenia pode ser considerada como sendo um caminho fundamental entre a fragilidade e a incapacidade.

Portanto, apesar de serem condições distintas, a fragilidade e a sarcopenia estão ligadas, correlacionando-se no que tangem ao envelhecimento do sistema músculo-esquelético- processo multicausal, que inclui mudanças na composição corporal, inflamação e desequilíbrio hormonal (COOPER et al, 2012). Cooper et al (2012) sugerem inclusive o termo “Fragilidade Sarcopênica” para designar a inabilidade que acomete os idosos inseridos na comunidade e que não apresentam incapacidades, mas têm baixa massa muscular, de lidar com estressores, o que os torna mais suscetíveis a riscos adversos de saúde. Como já foi afirmado, embora a fragilidade afete tanto o sistema músculo-esquelético quanto os demais, a sarcopenia constitui um dos principais componentes da síndrome da fragilidade (CRUZ-JENTOFF & MICHEL, 2013), e a inflamação sistêmica crônica pode ser observada em casos de sarcopenia e/ou de fragilidade (FRANCESCHI et al, 2000; COOPER et al, 2012).

Embora existam várias propostas para a identificação da fragilidade, duas abordagens tornaram-se mais utilizadas. Um dos modelos consiste em uma somatória do número de condições e deficiências formando um Índice de Fragilidade (ROCKWOOD et al, 2011). O segundo modelo composto por um conjunto de cinco componentes possíveis (perda de peso, cansaço, fraqueza, lentidão, e redução da atividade física; FRIED et al, 2001). A abordagem proposta por Rockwood et al (2006) abrange mais domínios: tremor postural, medo de queda, problemas de deglutição, arritmia, e incontinência urinária, por exemplo. Já a proposição de

Fried et al (2001) compreende avaliações como: exaustão psicológica, força de preensão manual, perda de peso não intencional, nível de atividade física e velocidade de marcha.

4.6.4. Envelhecimento e intestino

O próprio envelhecimento, aliado a modificações na dieta, a deteriorações da dentição, a alterações da função salivar, e ao trânsito intestinal, afetam a microbiota intestinal, permitindo, assim, a ocorrência de alterações nas populações de bactérias (MACFARLANE & CUMMINGS, 1999). Biagi et al (2010), em estudo, indicaram que a estabilidade da microbiota intestinal parece estar preservada até os 65 anos, quando começa a ser afetada. Claesson et al (2012) reforçando as hipóteses do presente estudo, afirmam que a manutenção da qualidade da microbiota tem um profundo impacto na saúde, envelhecimento e longevidade, uma vez que alterações nessa composição estão associadas a acometimentos como: obesidade, fragilidade, sarcopenia e declínio cognitivo.

Podem-se relacionar algumas das diferenças intestinais que estão associadas ao envelhecimento e que parecem contribuir para a alteração do estado inflamatório, o chamado *inflammaging*: aumento de Proteobacteria, concomitante a redução das populações de Firmicutes e Bacteroidetes; desequilíbrio entre as bactérias simbióticas e as patobióticas; produção aumentada de LPS e permeabilidade intestinal alterada (MEDZHITOV e JANEWAY, 1997; GUIGOZ et al, 2008).

Em particular, alguns autores relacionaram o aumento das citocinas IL-6 e IL-8, com um aumento das populações de Proteobactérias e uma diminuição na população das bactérias produtoras de butirato – um AGCC (ROUND e MAZMANIAN, 2009; BIAGGI et al, 2010). Na mesma linha, Togerren et al (2005) investigaram a relação entre a síndrome da fragilidade e algumas características da microbiota intestinal dos indivíduos acometidos, e identificaram uma diminuição expressiva de Lactobacilos em idosos frágeis. Foi identificada entre centenários, uma remodelação na composição da população de Firmicutes e dentre as populações reduzidas foram encontradas várias espécies conhecidas por terem propriedades anti-inflamatórias (BIAGGI et al, 2010).

Diversos são os fatores que podem explicar a mudança na microbiota intestinal com o envelhecimento. Os processos de imunosenescência e *inflammaging* citados anteriormente significam ativação anormal do sistema imune intestinal, modificação bacteriana e/ou tolerância diminuída do SI, além de provocarem modificações na permeabilidade intestinal, o

que leva a instauração de um ciclo de indução da inflamação (MOORE et al, 1991; DEITCH, 2002; WICHMEYER, 2006), pois a translocação de bactérias potencialmente patogênicas, ou de fragmentos bacterianos, pelas vilosidades, pode acarretar um quadro de inflamação no organismo (BIAGI et al, 2010).

4.6.5. Substâncias pré, pro ou simbióticas

Uma das estratégias que têm sido estudadas para melhora das características intestinais é o uso de substâncias que reúnem cepas de microorganismos, ou que estimulem a multiplicação de microorganismos no intestino. Hipotetiza-se que essas estratégias possam influenciar a composição e a atividade da microbiota intestinal, modulando a resposta inflamatória, aumentando a barreira intestinal não específica, reforçando ou modulando a resposta imune específica ou sistêmica (Figura 4). Genericamente, essas estratégias podem modular a ação de diferentes células intestinais (dendríticas, macrófagos, epiteliais ou células M), estimulando o ciclo da imunoglobulina IgA, e conseqüentemente a produção de diferentes citocinas, que supostamente reforçam a resposta imune de forma sistêmica (GALDEANO et al, 2007).

Figura 4. Principais ações das substâncias probióticas e prebióticas. (Adaptado de Magrone et al, 2013)

No que diz respeito aos diferentes tipos de substâncias pensadas para modular a microbiota intestinal existem os *probióticos*, que são microorganismos vivos, que quando administrados em quantidades ideais, conferem efeito fisiológico benéfico ao hospedeiro (BOURLIOUX et al, 2002). Pelo aumento da produção de AGCC, os probióticos podem levar à redução do pH colônico, inibindo o crescimento de microorganismos patogênicos (OREL & TROP, 2014). Evidências sugerem que o butirato (um tipo de AGCC) atua diretamente como

um agente anti-inflamatório pela inativação da via do fator nuclear NFκB, consequentemente, atenuando a síntese de citocinas inflamatórias (KANAUCHI et al, 2011). As atividades anticancerígena e anti-inflamatória do butirato, são em parte, mediadas pela inibição do NF-κB e a produção de interferon, e pelo aumento da expressão de PPAR (STROWSKI & WIEDENMANN, 2009).

Os *prebióticos* por sua vez são ingredientes seletivamente fermentados como frutanos do tipo inulina e frutooligosacarídeos (FOS) que são fibras dietéticas prebióticas (HAMILTON-MILER, 2004) capazes de atuar na estimulação do crescimento de cepas específicas de bactérias benéficas como *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp (HAMILTON-MILER, 2004).

Uma terceira proposta tem sido a utilização de *simbióticos*, que é a combinação de microorganismos probióticos com prebióticos de tal forma que melhore a sobrevivência *in situ* dos primeiros. Esta estratégia tem sido descrita e parece melhorar a eficácia das bactérias vivas (GIAMARELLOS-BOURBOLIS et al, 2009).

Em situações patológicas relacionadas à chamada síndrome da fadiga crônica, foi observado que o uso de cepas específicas de probióticos propiciou melhorias em vários aspectos relacionados à cognição e à atividade física. Os autores desse estudo argumentaram que a melhora pode ser devida a uma mudança no padrão de citocinas circulantes, embora não tenham avaliado essa variável (SULLIVAN et al, 2009). Cani et al (2007) testaram o efeito da administração de FOS sobre a elevação de Bifidobacterias e conseqüentemente a redução da endotoxemia (provocada pela ingestão de uma dieta rica em gorduras) em camundongos. Os autores constataram restauração dos níveis de bifidobactéria nos animais tratados com FOS.

Segundo Carvalho e Saad (2013) o advento de produtos capazes de modular o perfil microbiota intestinal, seus produtos e seus metabólitos (ou seja, LPS, ácidos graxos de cadeia curta), promove uma mudança na prevalência da comunidade bacteriana, o que favorece o aumento da expressão e função das *tight junctions*, reduzindo a permeabilidade intestinal e os níveis de produtos bacterianos na circulação. Isso ocorrido, os níveis de LPS e estado inflamatório em tecidos sensíveis à insulina são reduzidos, bem como a infiltração de macrófagos no tecido hepático.

5. Materiais e Métodos

5.1 Casuística

Foram convidados para participar do estudo, indivíduos frequentadores do Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza, na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Figura 5, T0). Os potenciais participantes foram abordados na sala de espera de consultas desse Centro. Os idosos que se interessaram em participar tiveram seus dados anotados para posterior contato, com intuito de agendar as avaliações dos critérios de inclusão e exclusão (Figura 5, T1), descritos a seguir.

5.1.1 Critérios de inclusão

Para que o indivíduo pudesse ser incluído no estudo ele deveria preencher ao critério “a” e pelo menos mais um dos três que se seguem (“b”, “c” e “d”):

- a) Ter idade entre 65 e 90 anos;
- b) Ter o IMC compreendido entre o menor ou maior quintil dos avaliados;
- c) Ter a idade superior a 80% do grupo avaliado (estar compreendido no maior quintil de idade), ou ainda;
- d) Atender a um ou dois dos critérios de fragilidade biológica proposto por Fried et al (2001), que são:
 - Exaustão avaliada por auto-relato de fadiga: avaliada por duas questões da Center for Epidemiological Studies – Depression (CES -D);
 - Diminuição da força de preensão da mão dominante: medida por dinamômetro (média de três medidas), ajustada ao sexo e ao índice de massa corporal, de acordo com o Quadro 2 (FRIED et al, 2001; HAIDAR et al, 2004), seguindo as recomendações da American Society of Hand Therapists (ASHT).

Quadro 2. Classificação para critério de fragilidade segundo IMC: Força de preensão manual.

Homens	
IMC	Força de preensão
≤ 24	≤ 29
24,1 – 26	≤ 30
26,1 – 28	≤ 30
> 28	≤ 32
Mulheres	
IMC	Força de preensão
≤ 23	≤ 17
23,1 – 26	≤ 17.3
26,1 – 29	≤ 18
> 29	≤ 21

Adaptado de Fried et al., 2001

- Baixo nível de atividade física: para considerar atendido este critério, o idoso deveria ter gasto energético semanal inferior a 383kcal e 270kcal por semana para homens e mulheres respectivamente. Foi considerado que nenhum dos idosos atenderia a este critério, visto que os mesmos eram frequentadores do Centro de Saúde e eram independentes para as Atividades Básicas e as Instrumentais de Vida Diária;
- Perda de peso não intencional: perda de mais de 4,5Kg ou de 5% de peso corporal nos últimos 12 meses;

- Lentidão: avaliada pelo tempo gasto em segundos para percorrer uma distância de 4,6 metros (circuito total de 8,6 metros, desconsiderando 2 metros iniciais e 2 finais como trechos de aceleração e desaceleração), ajustada pelo sexo e altura, segundo o Quadro 3.

Quadro 3. Critério de classificação da velocidade da marcha

Homens	
Altura	Tempo
≤ 173 cm	≥ 7 segundos
> 173 cm	≥ 6 segundos
Mulheres	
Altura	Tempo
≤ 159 cm	≥ 7 segundos
> 159 cm	≥ 6 segundos

Adaptado de Fried et al., 2001

5.1.2 Critérios de exclusão:

Os indivíduos não poderiam relatar nenhuma doença inflamatória intestinal aguda ou crônica; não deveriam estar fazendo ou ter feito uso de antibiótico nos últimos três meses; não deveriam estar consumindo substâncias potencialmente probióticas, prebióticas, ou simbióticas; não poderiam estar utilizando suplementos alimentares ou medicamentos anabólicos.

5.2 Delineamento experimental

Após a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão (Figura 5, B), os idosos elegíveis receberam novo contato para serem informados dos resultados e da continuidade do estudo (Figura 5, T2).

Os idosos foram então convidados a participar da avaliação inicial (Figura 5, T2) e os que compareceram foram avaliados e iniciaram o tratamento com os suplementos (Figura 5, D), por um período de 24 semanas.

Distribuição em grupos experimentais e suplementação

Os idosos recrutados foram distribuídos em dois grupos, a partir de uma randomização duplo-cega feita por um colaborador externo a pesquisa, da seguinte forma: um grupo “simbiótico” (SIM, n=25) que consumiu, diariamente, duas doses da substância simbiótica descrita abaixo, sendo um dose pela manhã, e a outra após a última refeição do dia; e o grupo (PLA, n=24) que consumiu placebo, nos mesmos horários, e que recebeu sachês similares ao outro grupo, e foi orientado a ingerir o conteúdo nos mesmos horários.

A composição da substância simbiótica utilizada foi: Frutooligossacarídeos 6 g *Lactobacillus paracasei* 10^9 a 10^8 UFC, *Lactobacillus rhamnosus* 10^9 a 10^8 UFC, *Lactobacillus acidophilus* 10^9 a 10^8 UFC e *Bifidobacterium lactis* 10^9 a 10^8 UFC. A substância considerada placebo foi a maltodextrina, em doses duplas de 6g. Após a randomização pelo colaborador (o fornecedor da substância simbiótica), os pesquisadores receberam as substâncias em embalagens opacas e não identificadas, em caixas contendo a quantidade para 30 dias em cada.

Ao final do sexto mês de suplementação todos os participantes foram novamente avaliados para todas as variáveis realizadas no início do experimento.

Durante as 24 semanas de tratamento (Figura 1, D) os idosos receberam ligações semanais nas quais eram questionados sobre a adesão ao tratamento e os possíveis desconfortos experimentados no período. Os idosos bimestralmente compareceram ao Centro de Saúde para avaliação antropométrica.

Após o período de suplementação (Figura 1, D) os idosos foram reavaliados em todas as variáveis descritas no item 4.4 deste mesmo documento.

Os idosos receberam os resultados dos exames, bem como as explicações pertinentes após o término do estudo (Figura 1, E)

Figura 5. Delineamento Experimental

É importante ressaltar que foram iniciados três blocos de participantes em tempos diferentes, o que aconteceu em um intervalo de 10 meses entre a avaliação inicial do primeiro grupo e a avaliação final do último grupo.

5.3. Cálculo amostral

O cálculo amostral foi feito a partir da proposição de Cohen (1998), utilizando a estimativa da variável com maior variância, no caso os níveis de citocinas, como observado em estudo piloto (NETO et al, 2013), somado a isso, considerou-se a taxa de abandono observada no mesmo estudo, que foi por volta de 12%.

Para o cálculo de f considerou-se que as magnitudes das diferenças entre os tratamentos com simbiótico e placebo são iguais.

Os resultados do presente estudo permitiram obter um f de 0,75, e um poder de 70%, o que também está embasado em estudos semelhantes publicados (LEENDERS et al, 2011; BJÖRKLUND et al, 2011; TIELAND et al, 2012), e que resultou no número total de sujeitos necessários para compor a amostra como sendo 50.

5.4. Variáveis avaliadas no início e no final do experimento

- Anamnese geral, com questões relativas a funcionamento intestinal, nível de atividade física e histórico de doenças (Anexo 1), por fazer parte de protocolo maior, em que foram avaliadas outras variáveis, que não foram adotadas no presente estudo;
- Nível de atividade física: avaliado a partir da aplicação do Questionário de Baecke (Anexo 3) (FLORINDO & LATORRE, 2003);
- Ingestão dietética: foram aplicados recordatórios alimentares em todos os participantes nos dias de avaliação.
- Medidas bioquímicas no plasma: todos os participantes tiveram seu sangue coletado, após um período de jejum entre 8-12h. O sangue foi centrifugado no local da coleta e o plasma armazenado para as análises que consistiram de Interleucina-6, Interleucina-10 e TNF- α . As citocinas foram identificadas por ELISA- milliplex, e as análises realizadas no laboratório da Genese- Produtos diagnósticos Ltda.
- Células sanguíneas: ao final do estudo, todos os participantes tiveram uma amostra de sangue coletada após jejum de 8-12 horas, que foi encaminhada para análise imediatamente após o término das coletas. Foram realizadas contagens no equipamento ABC VET®, e a análise diferencial a partir de lamínas preparadas com as amostras. A partir destas contagens, foram tabuladas as contagens absolutas e relativas das diferentes células sanguíneas. As análises aconteceram no Laboratório de Hematologia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
- Medidas de funcionamento intestinal: foram adotadas para o presente estudo duas avaliações funcionamento intestinal, a Escala de Bristol e o Critério ROMA III:
 - A Escala de Bristol (ANEXO 2) que consiste na identificação do tipo de evacuação de acordo com as figuras apresentadas na escala, sendo: 1- pedaços separados, duros como amendoim; 2 – forma de salsicha, mas segmentada; 3- forma de salsicha, mas com fendas na superfície; 4 – forma de salsicha ou cobra, lisa e mole; 5 – pedaços moles, mas contornos nítidos; 6 – pedaços aerados, contornos esgarçados; aquosa sem peças sólidas. As evacuações que se enquadram nos tipos 1 e 2 denotam constipação, as que enquadradas nos tipos 3 e 4 denotam funcionamento desejável; as designadas pelos tipos 5, 6 e 7 representam tendência a estado diarreico.

O Critério ROMA III (ANEXO 1) avalia a constipação funcional a partir de afirmações as quais o indivíduo deve concordar ou discordar, respondendo “sim” ou “não”. A constipação funcional é indicada quando o indivíduo responde “sim” para mais de duas afirmações que seguem: “Esforço em pelo menos 25% das evacuações”; “Fezes endurecidas ou fragmentadas em pelo menos 25% das evacuações”; “Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações”; “Sensação de obstrução ou interrupção da evacuação em pelo menos 25% das evacuações”; “Manobrar manuais facilitatórias em pelo menos 25% das evacuações”; e “Menos de 3 evacuações por semana”.

A aplicação de questionários, a coleta de sangue e as medidas antropométricas foram realizadas nas dependências do Centro de Saúde Geraldo de Paula Souza, em salas especificamente designadas para esse fim. As análises bioquímicas foram realizadas no laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, com exceção das análises de citocinas inflamatórias que foram realizadas diretamente pela Genese - Produtos diagnósticos Ltda.

5.5. Variáveis de controle

Os dados de atividade física e de alimentação, bem como nas avaliações inicial e final, foram monitorados durante todo o experimento, mensalmente, a fim de minimizar os possíveis efeitos que estes poderiam exercer sobre as variáveis do estudo. Por serem variáveis de controle e não terem apresentado diferença significativa ao longo do estudo, os dados não serão apresentados neste documento.

5.6. Análise e tratamento dos dados

5.6.1 Intenção de tratar

Foi adotada neste estudo a metodologia da Intenção de Tratar, a fim de considerar todos os efeitos da intervenção proposta, incluindo os desfechos dos indivíduos que se desligaram do estudo por diferentes motivos, e, portanto, tentar retratar da forma mais abrangente os efeitos da intervenção proposta. Desta forma, todos os indivíduos que abandonaram o estudo foram convidados a fazerem parte das avaliações finais. Para os casos em que os indivíduos não compareceram, ou ainda para solucionar as questões de análises ou dados perdidos, procedeu-se à imputação de dados.

5.6.1.1 Imputação de dados

Visando considerar as diferentes razões pelas quais houve necessidade de se imputar dados, tanto dos desistentes quanto daqueles que tiveram alguma avaliação não realizada, adotou-se o seguinte protocolo para realização das imputações:

Para as variáveis que foram avaliadas no início e no final do experimento:

-Indivíduos que abandonaram o estudo por motivos relacionados a possíveis efeitos colaterais do suplemento: adotou-se como medida final o mesmo valor obtido na avaliação inicial;

- Indivíduos que abandonaram o estudo por motivos que não se relacionaram ao tratamento: adotou-se a mediana do grupo de suplementação no qual estava inserido como sendo o valor da avaliação final;

Para as variáveis com mais de dois momentos de avaliação:

- Indivíduos que abandonaram o estudo por motivos relacionados a possíveis efeitos colaterais do suplemento: repetiu-se o valor da última avaliação que o sujeito teve suas medidas aferidas;

- Indivíduos que abandonaram o estudo por motivos que não se relacionaram ao tratamento: adotou-se a média das medidas imediatamente anteriores e posteriores como o valor faltante, ou no caso de não haver medida posterior, assumiu-se a mediana do grupo a que pertencia.

Os dados foram analisados quanto à normalidade da sua distribuição, e quando os dados não apresentaram distribuição normal, procedeu-se à transformação dos mesmos pelo método

box Cox. Desta forma, optou-se pela utilização de métodos estatísticos paramétricos para a análise dos resultados. No caso das concentrações séricas de citocinas inflamatórias e das medidas antropométricas, os grupos foram comparados por ANOVA de medidas repetidas, com teste pos-hoc apropriado (Fisher Least Significant Difference- LSD). Para todas as análises foi adotado um valor de $p < 0,05$ como significativo (95% de confiabilidade).

Quanto à contagem de células sanguíneas, uma vez que as amostras só foram coletadas ao final do estudo, assumiu-se o grupo PLA como sendo o controle, e o grupo SIM como o que recebeu a intervenção, e as análises foram feitas pelo teste t-student, também adotando a significância de $p < 0,05$.

Para as análises de Odds Ratio, no caso das concentrações séricas de citocinas, foram consideradas como melhora os valores que se mantiveram ou que apresentaram valores finais menores, no caso de TNF- α e IL-6, e maiores para IL-10, e os demais foram considerados como piora.

Para o cálculo da Redução do Risco e, conseqüentemente, da Redução do Risco Relativo da piora, os resultados das avaliações das concentrações de citocinas foram tabulados da seguinte forma:

- Os resultados foram separados de acordo com o grupo de suplementação (PLA ou SIM);

- Para cada sujeito, verificou-se se houve melhora ou piora em relação aos valores iniciais;

- Em cada grupo, somou-se o número de melhoras e de pioras, independente da citocinas e sujeito em questão, ou seja, para o grupo PLA foram consideradas 72 medidas, e 75 para o grupo SIM.

Já para as avaliações de funcionamento intestinal, o Odds Ratio foi calculado assumindo como melhora os que se inicialmente foram classificados como funcionalmente constipados e passaram a não ter essa classificação, somados aos que se mantiveram desde o início não constipados, e como piora aqueles que iniciaram não constipados e ao final dos estudos foram classificados como funcionalmente constipados.

6. Aspectos éticos relacionados ao projeto e fontes de financiamento

Todos os procedimentos foram detalhados aos participantes, principalmente a necessidade de estarem inseridos no projeto por seis meses para a completa interpretação dos dados. Foram relatados aos participantes os riscos e benefícios da participação no estudo, e que todos os exames realizados seriam apresentados com uma cópia para o sujeito. Todos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 4). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo sob o número 200.870, aprovado em 05/02/2013. (Anexo 5) O projeto está registrado, sob o número U1111-1155-0607, no registro brasileiro de ensaios clínicos (Rebec).

O presente projeto é parte integrante do projeto FAPESP - Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo – modalidade regular, de autoria e responsabilidade da orientadora (Ribeiro, SML. Efeito da suplementação nutricional sobre a permeabilidade intestinal, a inflamação sistêmica e consequências na composição corporal de idosos). Processo FAPESP número 2012/15976-0.

7. Resultados

7.1 Caracterização da amostra

Participaram do estudo 49 indivíduos alocados nos dois grupos: placebo (PLA) e simbiótico (SIM). O grupo placebo foi composto por cinco homens e 19 mulheres, com idade média de $76,2 \pm 8,4$ anos; o grupo simbiótico foi composto por cinco homens e 20 mulheres, com média de idade de $75,6 \pm 8,1$ anos. Levando em consideração apenas o sexo, as médias de idade foram de $82,0 \pm 9,8$ anos para os homens e $74,3 \pm 6,9$ para as mulheres. Apenas 37 concluíram o protocolo, e os motivos das desistências são descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição das desistências e respectivos motivos em ambos os grupos.

Motivos das desistências	Grupo Placebo	Grupo Simbiótico
Falecimento	1	0
Internação	0	1
Constipação	0	1
Cólica Renal	1	0
Motivos não relacionados ao estudo*	5	2
Mal estar devido ao uso do suplemento	1	0
Total de desistências	8	4

*motivos não relacionados ao estudo, neste caso, de ordem pessoal e/ou familiar que não envolviam acometimentos de saúde

As medidas antropométricas não apresentaram diferença entre os grupos quando comparados em função da suplementação recebida, sendo os resultados expressos na Tabela 2. Apenas as medidas de CC apresentaram diferença significativa quando comparadas apenas pelo fator tempo, sendo encontradas entre as medidas 2 e 3 do grupo PLA, a medida 1 e 3 do grupo SIM e as medidas 2 e 3 do grupo SIM. O comportamento das medidas antropométricas está expresso nas figuras 6, 7, 8 e 9.

Tabela 2. Comparação das medidas antropométricas nos diferentes momentos do estudo.

	Avaliação 1		Avaliação 2		Avaliação 3		Valor de p	
	PLA	SIM	PLA	SIM	PLA	SIM		
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	(tempo* grupo)	(tempo)
IMC (kg/m ²)	26,06±4,44	27,62±4,17	26,51±3,77	26,99±5,96	25,20±3,12	26,56±5,19	0,662	0,33
CC (cm)	88,69±10,69*	90,34±12,95	90,51±9,54*	90,01±13,37 ^{a2}	86,74±9,32 ^b	87,18±11,96 ^{ab}	0,447	0,04
CQ (cm)	100,61±6,83	101,90±17,69	101,19±6,09	103,11±12,94	99,27±7,19	102,76±11,45	0,705	0,68
RCQ	0,88±0,07	0,94±0,41	0,89±0,60	0,87±0,63	0,87±0,65	0,847±0,48	0,319	0,30

*, ^a= diferença dentro do mesmo grupo de tratamento; IMC (kg/m²): índice de massa corporal ; CC (cm): circunferência da cintura; CQ (cm): circunferência do quadril; RCQ: relação cintura/quadril, expressa pela razão da circunferência da cintura sobre a circunferência do quadril.

Figura 6. Valores de IMC nos diferentes momentos de avaliação.

Figura 7. Valores de circunferência da cintura nos diferentes momentos de avaliação.

Figura 8. Valores de circunferência do quadril nos diferentes momentos de avaliação.

Figura 9. Valores de circunferência do quadril nos diferentes momentos de avaliação.

7.2 Função Intestinal

Função Intestinal por meio da Escala de Bristol

A função intestinal, avaliada pela Escala de Bristol e pelo Critério de Roma está expressa nas Tabelas 3 e 4, e Figura 6.

Em geral, a classificação da função intestinal pela Escala de Bristol mostra uma redução (5,3%) do número de sujeitos que relataram fezes do tipo 1 e 2 (considerado constipado) após o tratamento com simbióticos, mas pequeno aumento na proporção dos que apresentaram evacuações dos tipos 5 e 6 (considerado diarreico, ilustrado no (Anexo 2) (10,5%). Já entre os indivíduos que receberam placebo, a alteração mais expressiva foi na quantidade de indivíduos que reportaram evacuações do tipo 5 e 6 ao final do experimento (20,0%) e redução do relato de evacuações dos tipos 1 e 2 (20,0%), mas sem alteração dos

que apresentaram evacuações dos tipos 3 e 4 (trânsito normal, ilustrado no (Anexo 2) no início do experimento, que manteve a mesma frequência (73,3%).

Quando os sujeitos foram avaliados individualmente para a classificação da função intestinal, pode-se perceber que no grupo PLA, apenas sete indivíduos mantiveram a classificação inicial dos tipos 3 e 4, e todos os demais apresentaram alteração bastante significativa, variando entre os tipos 1 e 2 e os tipos 5 e 6. Entre o grupo SIM, os sujeitos reportaram maior estabilidade entre aqueles cujas evacuações foram classificadas nos tipos 3 e 4, que os do grupo PLA, mas com aumento na frequência da categoria dos tipos 5 e 6, similar ao outro grupo.

Figura 6. Classificação da evacuação segundo a Escala de Bristol antes e após o período de suplementação.

Tabela 3: Descrição do padrão de evacuação conforme a Escala de Bristol

Tipos	Placebo		Simbiótico	
	Inicial (%)	Final (%)	Inicial (%)	Final (%)
1 e 2	4 (26,7)	1 (6,7)	2 (10,5)	1 (5,3)
3 e 4	11 (73,3)	11 (73,3)	14 (73,7)	13 (68,4)
5 e 6	0 (0,0)	3 (20,0)	3 (15,8)	5 (26,3)
7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total	15 (100,0)	15 (100,0)	19 (100,0)	19 (100,0)

Tabela 4: Classificação da Função Intestinal de acordo com o critério – ROMAIII nos grupos de tratamento.

Tratamento	Total (%)	Sim inicial (%)	Sim final (%)
Simbiótico	19 (100)	7 (36,8)	2 (10,5)
Placebo	15 (100)	4 (26,7)	2 (13,3)

Sim – presença de constipação funcional

Não – ausência de constipação funcional

Pelo Critério de Roma III (Anexo 1), o grupo simbiótico apresentou melhora de 6 indivíduos (31,6%), e a piora de apenas um (5,3%), quando comparados os resultados finais e iniciais. Já entre o grupo placebo, a melhora foi menor, apenas 3 (20,0%), mas o total de sujeitos que atendiam a este critério também foi menor. Quando calculado o Odds Ratio da piora sobre a melhora, para um IC95%: 0,09-6,17, obteve-se OR=0,76.

7.3 Marcadores inflamatórios

Os dados iniciais das concentrações de citocinas foram comparados entre os grupos, a fim de verificar se a alocação dos sujeitos nos grupos de suplementação foi realizada de forma a obter grupos com médias de concentrações sérica de citocinas inflamatórias semelhantes. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre as concentrações, o que sugere que eram semelhantes para este quesito, como se pode verificar na Tabela 5.

Tabela 5. Comparação das concentrações iniciais de citocinas inflamatórias nos grupos suplementados.

	Placebo	Simbiótico	
	Média±DP	Média±DP	Valor de p*
	pg/ml	pg/ml	
IL-10 inicial	3,98±5,38	3,06±1,94	0,12
IL-6 inicial	1,31±0,97	1,96±3,18	0,13
TNF- α inicial	10,56±3,93	11,19±4,75	0,28

*Comparação por teste t de student

Quando avaliadas as diferenças das concentrações séricas das citocinas inflamatórias, não foram encontradas diferenças significativas para o fator tempo*grupo. Já quando adotado apenas o fator tempo, algumas diferenças foram encontradas nas concentrações séricas de IL-10 (PLA inicial x PLA final; SIM inicial x SIM final), e nas de IL-6 (PLA inicial x PLA final; SIM final x SIM final).

Tabela 6. Concentração sérica de citocinas antes e após a suplementação.

	Placebo			Simbiótico				
	N	Inicial (Média± DP) pg/ml	Final (Média± DP) pg/ml	n	Inicial (Média± DP) pg/ml	Final (Média± DP) pg/ml	Valor de p grupo*tempo	Valor de p tempo
IL-10	24	3,9±5,4*	2,4±1,6*	25	3,0±1,9*	2,5±1,1*	0,7	<0,001
IL-6	24	1,3±1,0*	1,4±1,7*	25	1,9±3,2*	1,5±1,3*	0,9	<0,001
TNF- α	24	10,5±3,9	15,4±3,8	25	11,2±4,7	15,1±6,8	0,3	0,08

*= diferença entre momento inicial e final dentro do mesmo grupo

Comparados os grupos de tratamento de acordo com a alocação em faixas etárias, dada a alteração do perfil inflamatório em decorrência da idade, não se observou diferença significativa entre as concentrações iniciais e finais de citocinas inflamatórias, quando analisados de modo a considerar os efeitos do tempo, do grupo de tratamento e da categoria de idade (Tabela 7). Já quando comparados os valores iniciais e finais de um mesmo grupo de suplementação e idade, em função do tempo, todos apresentaram diferença significativa após a suplementação.

Tabela 7. Comparação das concentrações séricas de citocinas inflamatórias entre os grupos de tratamento categorizados por faixa de idade.

		Placebo			Simbiótico						
		Faixa etária (anos)			Faixa etária (anos)						
		65-70	70-80	80-	65-70	70-80	80-	Valor de p (tempo)	Valor de p (tempo*grupo)	Valor de p (tempo*idade)	Valor de p (tempo*grupo*idade)
IL-10	Inicial	4,07±4,23*	2,33±1,06*	5,56±8,37*	2,71±2,01*	3,29±2,39*	2,85±1,22*				
	Final	2,41±0,61*	1,59±0,52*	3,32±2,40*	2,83±1,48*	2,41±1,19*	2,60±1,11*	<0,001	0,09	0,47	0,40
IL-6	Inicial	1,29±0,48	0,89±0,25*	1,75±1,54*	0,80±0,01	2,59±4,29*	1,43±1,08				
	Final	1,31±0,69	0,65±0,28*	2,14±2,86*	0,55±0,22	1,59±1,58*	1,62±1,06	<0,001	0,95	0,95	0,82
TNF-α	Inicial	12,70±5,30	8,11±2,75	10,87±1,70	9,72±1,37	11,09±4,81	11,83±5,58				
	Final	15,94±2,07	12,63±4,28	17,72±3,28	14,58±1,26	16,28±8,86	13,53±3,88	0,08	0,74	0,46	0,36

*= entre momento inicial e final dentro do mesmo grupo de suplementação e idade;

A tabela 8 descreve as chances (Odds) da mudança das concentrações séricas de citocinas inflamatórias nos diferentes momentos da avaliação, e sugere que a suplementação com simbióticos teve caráter benéfico para as concentrações de IL-6, com OR=0,66 para um IC:0,21-2,04, e isso também foi revelado quando avaliado o Odds Ratio da melhora em relação a piora para todas as avaliações das concentrações séricas de citocinas (OR= 0,66 para um IC:0,33-1,30).

Tabela 8. Odds Ratio da mudança das concentrações de citocinas entre o início e o final da suplementação.

	Placebo		Simbiótico		Odds Ratio 0/1 (IC95%)
	0	1	0	1	
IL-10	16	8	16	9	1,12 (0,34-3,65)
IL-6	10	14	13	12	0,66 (0,21-2,04)
TNF- α	22	2	21	4	2,09 (0,35-12,67)
Total	50	22	45	30	0,66 (0,33-1,30)

Para Odds Ratio: 0= piora 1= melhora ou manutenção em relação ao início

Total: refere-se a todas as avaliações de citocinas

A Redução do Risco da suplementação com simbióticos sobre a piora das concentrações séricas de citocinas, para o presente estudo foi de RR=0,90, ou seja, a Redução do Risco Relativo da piora após o tratamento foi 10% maior para os indivíduos que receberam a suplementação com simbióticos, quando comparados com o grupo que recebeu placebo.

Colocados os resultados das avaliações das concentrações séricas de citocinas inflamatórias de uma maneira geral, faz-se também necessário que sejam independentemente comentadas.

IL-10. Não foram encontradas diferenças significativas ($p=0,75$) entre as médias das concentrações séricas deste marcador quando comparadas pelo fator grupo*tempo, o que sugere que não houve alterações intergrupos ao longo do tempo quando considerados os quatro grupos (placebo inicial, placebo final, simbiótico inicial, simbiótico final). Já quando comparados os grupos apenas levando em consideração o fator tempo, obteve-se uma significância ($p<0,001$) que sugere que houve alteração significativa dos valores de médias dos grupos entre o início e o final do experimento (Tabela 6), sendo diferentes ao pares: PLA inicial e PLA final; SIM inicial e SIM final.

Quando calculado o Odds Ratio (probabilidade) da manutenção e/ou melhora das concentrações séricas de IL-10 sobre a piora, obteve-se um OR=1,1 (IC 95%: 0,346-3,6), portanto, não podendo assumir como potencialmente protetora a suplementação com simbióticos sobre as concentrações séricas de IL-10. Apesar da significância estatística, é possível observar uma tendência do aumento da mediana das concentrações séricas de IL-10 para o grupo SIM (Figura 7), que ocorreu de forma mais expressiva que no grupo PLA.

Figura 7. Distribuição dos valores das concentrações séricas de IL-10 antes e a pós a suplementação.

IL-6. A comparação por ANOVA de medidas repetidas não apresentou diferença significativa entre a média das concentrações séricas de IL-6 quando considerados os fatores grupo*tempo ($p=0,895$), embora tenha sido encontrada diferença entre as médias quando analisadas apenas pelo efeito do tempo ($p<0,001$). Para os dois grupos, foi possível observar uma tendência de aumento nas concentrações séricas de IL-6, como pode ser observado, bem como aumento da dispersão dos dados (Figura 8). Quando analisado apenas o fator tempo, observou-se significância ($p<0,001$) na diferença entre PLA inicial e PLA final.

Quando avaliado o Odds Ratio (Tabela 7) da melhora em relação a piora e/ou manutenção dos valores iniciais, a suplementação com simbióticos se mostrou protetora em relação a IL-6, com OR de 0,66 (IC95%: 0,2-2,0).

Figura 8. Distribuição dos valores das concentrações séricas de IL-6 antes e a pós a suplementação.

TNF- α . Com valores de $p=0,32$ e $p=0,08$ os valores das médias das concentrações séricas de TNF- α não apresentaram diferença significativa no que tange os grupos pelos

efeitos tempo*grupo ou pelo tempo. Apesar da significância estatística, as concentrações de TNF- α apresentaram tendência de aumento para o grupo placebo, quando observada a Figura 9, com a mediana um pouco mais elevada em relação a avaliação inicial. As concentrações não diferiram quando analisadas apenas pelo fator tempo. Ademais, a análise de Odds Ratio (Tabela 7) da melhora ou manutenção sobre a piora (elevação) das concentrações séricas de TNF- α OR=2,1 (IC: 0,3-12,7) - não evidenciou a suplementação com simbióticos como protetora.

Figura 9. Distribuição dos valores das concentrações séricas de TNF- α antes e a pós a suplementação.

7.4 Células Sanguíneas

No hemograma não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para a maioria das variáveis, exceto para as contagens absolutas de basófilos e monócitos, e as relativas de basófilos, que foram maiores no grupo suplementado com simbiótico (Tabela 8).

Tabela 9. Contagem absoluta e relativa de células sanguíneas da série branca, após período de suplementação.

	Valores de referência	Placebo (Média±DP)	Simbiótico (Média±DP)	Valor de p
Neutrófilos A*	1600-7700	3768,11±1225,13	4008,16±1140,23	0,64
Eosinófilos A*	0-300	181,78±257,00	301,79±310,31	0,12
Basófilos A*	0-200	4,22±17,91	32,05±39,85	0,01*
Linfócitos A*	1000-3900	1382,00±636,93	1444,74±608,03	0,81
Monócitos A*	100-1000	636,11±405,69	1004,93±517,38	0,04*
Neutrófilos R*(%)	45,5-73,5	62,50±9,62	58,79±9,31	0,18
Eosinófilos R*(%)	0,0-4,4	2,72±3,23	4,42±4,51	0,21
Basófilos R*(%)	0,0-1,0	0,05±0,23	0,47±0,61	0,01*
Linfócitos R*(%)	20,3-47,0	23,72±9,61	21,74±8,97	0,54
Monócitos R*(%)	2,0-10,0	11,00±7,36	14,58±8,60	0,13

Médias comparadas por teste T não pareado, com valores das contagens finais de ambos os grupos. A* - contagem absoluta; R* - contagem relativa ao total de células brancas expresso em relação aos valores absolutos (%)

8. Discussão

Pelo presente estudo buscou-se encontrar os efeitos da suplementação com simbióticos sobre indicadores de inflamação sistêmica e algumas repercussões corporais entre idosos classificados como em risco de fragilidade.

De uma forma geral, não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações séricas dos marcadores inflamatórios, quando comparados os grupos. Entretanto, a chance de melhora para as concentrações séricas de citocinas inflamatórias foi maior entre os indivíduos que receberam a suplementação com os simbióticos. Houve ainda diferença significativa favorável à suplementação com simbióticos, na contagem de monócitos. A função intestinal também mostrou algumas alterações benéficas com a suplementação, tanto no que diz respeito à constipação funcional, quanto na consistência da evacuação.

Em nosso estudo, primeiramente investigamos variáveis relativas ao funcionamento intestinal, hipotetizando que a melhora na permeabilidade do intestino e redução de inflamação com o uso de simbióticos, só seria possível após o restabelecimento de possíveis alterações na função intestinal. Observamos mais relatos de melhora no grupo simbiótico, o que pode ser uma primeira etapa para a confirmação das hipóteses posteriores. Entretanto, vários aspectos devem ser levados em consideração antes de se recomendar o uso de substâncias simbióticas, como regra para todos os indivíduos. De fato, o efeito do processo de envelhecimento sobre a composição da microbiota intestinal tem sido objeto de um número considerável de estudos que investigam a influência dessas mudanças relacionadas à idade, e no estado de saúde do hospedeiro. Esses estudos têm como intuito a perspectiva de modular o equilíbrio da microbiota intestinal, pela administração de alimentos funcionais específicos à base de probióticos e / ou prebióticos, ou pela suplementação dessas substâncias. No entanto, outras variáveis, que podem influenciar e / ou serem influenciadas pela microbiota intestinal no envelhecimento, devem ser consideradas antes de se pensar em suplementação: - o ambiente, por exemplo, a qualidade da água, do ar e do solo; - o estilo de vida, por exemplo, hábitos alimentares, incluindo atividade física, consumo de álcool e tabaco; - o fato de viver na comunidade ou estar institucionalizado; - a presença de fragilidade, e outras características (Biagi et al, 2011). Outro fator que se deve considerar para estas análises é o cultural, étnico, uma vez que as mudanças relacionadas à idade na composição da microbiota diferem quando estes aspectos não são comuns a todos. Por exemplo, a proporção de *Bacteroidetes* permanece

inalterada no povo italiano, enquanto que surpreendentemente aumenta entre os idosos irlandeses, superando a classe das Firmicutes e tornando-se o filo dominante (Biagi et al, 2011).

Em estudo controlado, randomizado duplo-cego, trinta e dois idosos com idade média 76 anos foram suplementados com um biscoito probióticos (3 doses diárias contendo *Bifidobacterium longum* Bar33 6×10^{10} UFC e *Lactobacillus helveticus* Bar13 Bar33 6×10^{10} UFC), por 30 dias. Nesse estudo, Rampelli et al (2012) encontraram eficácia na correção de algumas desbiozes da microbiota intestinal relacionadas à idade. Esses achados vão ao encontro dos resultados de estudo realizado com diferentes grupos etários, de jovens adultos e idosos, com quatro semanas de consumo de Lp-8 (*Lactobacillus plantarum* P-8), que pareceu ser eficaz em restabelecer algumas desbiozes relacionadas à idade (Wang et al, 2014). Comparando com o presente estudo, observa-se uma carga maior de bactérias oferecida aos participantes. A ingestão simbiótica no presente estudo foi de de: Frutooligossacarídeos 6 g, *Lactobacillus paracasei* 10^9 a 10^8 UFC, *Lactobacillus rhamnosus* 10^9 a 10^8 UFC, *Lactobacillus acidophilus* 10^9 a 10^8 UFC e *Bifidobacterium lactis* 10^9 a 10^8 UFC, consumida duas vezes ao dia, uma carga bacteriana menor. Essa diferença de composição e de dosagem pode ter refletido nos resultados, talvez pela necessidade da população idosa ser diferente das outras faixas etárias, o que só poderia ser testado com um desenvolvimento individualizado da substância simbiótica.

Embora no presente estudo não tenham sido encontradas diferenças expressivas entre os grupos quanto a função intestinal avaliada segundo a Escala de Bristol (Pérez & Matínez, 2009), o grupo simbiótico apresentou uma tendência na manutenção dos casos de adequação (10 casos) o que foi menos expressivo no grupo placebo (7 casos), podendo ser visto como uma manutenção da regulação intestinal por alguns indivíduos, provavelmente os mais responsivos à dose e ao esquema de ingestão determinado pelo nosso estudo. Pode-se também até mesmo supor uma preservação da qualidade da microbiota em função do tratamento com simbióticos. O grupo simbiótico apresentou quantidade semelhante de eventos nos tipos 3 e 4 (categorias desejadas de consistência da evacuação – ilustração no Anexo 2) nos dois tempos do estudo, com 10 casos, contra os 7 casos mantidos pelo grupo placebo, indicando que talvez o simbiótico tenha protegido os indivíduos de alterações que acometeram mais os que receberam o tratamento com placebo (Figura 3, Tabela 3). No que diz respeito ao Critério de Roma III (Tabela 4), a melhora foi mais evidente entre os sujeitos que receberam simbiótico

durante o estudo, com melhora de 31,6% dos casos iniciais, frente à melhora de apenas 20,0% no grupo suplementado com placebo, o que também corrobora com os achados de Wang et al (2014), citados anteriormente.

Outro fator que pode ter contribuído com a grande variabilidade nos valores do presente estudo foi o intervalo de idade incluído. Nossa amostra incluiu indivíduos entre 63 a 89 anos. Essa variação de idade pode significar variação da fisiologia do trato gastrointestinal, hábitos alimentares e estilo de vida, e capacidade imunológica (MACLACHLAM & PONT, 2013; RAMPELLI et al, 2013). Por exemplo, no estudo de Wang et al (2014), onde foram encontradas diferenças expressivas com o uso de probióticos o grupo também era homogêneo para IMC, tinha peso estável (com variação menos que 5 quilos), não incluiu fumantes, nem diabéticos, e nem pacientes com alterações endócrinas, o que foi diferente entre os sujeitos deste trabalho. Por outro lado, o presente estudo buscou idosos em risco de fragilidade, hipotetizando inicialmente que a fragilidade seria um fator que modificaria a microbiota intestinal de alguma forma, sobrepondo-se ao fator idade. Entretanto, a microbiota intestinal dos participantes não foi avaliada, o que torna difícil definir qual fator foi o mais expressivo para a constituição da microbiota dos indivíduos estudados. Embora o valor do IMC tenha sido adotado como um critério para inclusão no presente estudo (valores abaixo do quintil de menores valores e acima do de maiores valores), a amostra também foi composta por indivíduos enquadrados em outras faixas de IMC, que atenderam a outros critérios de inclusão. Um dos critérios de inclusão dos participantes foi o risco de fragilidade, cuja avaliação inclui a perda de 4,5kg ou 10,0% do peso corporal de maneira involuntária nos 12 meses que precederam a avaliação. Essas características de IMC do presente estudo diferem do que foi estudado por Wang et al (2014), e isso pode ser um dos motivos que explicam o fato de os resultados não terem sido semelhantes, os objetivos da seleção dos sujeitos foi diferente. Muito dos idosos, como é de conhecimento bastante difundido, e até uma das justificativas deste estudo, são acometidos por disfunções endócrinas e diabetes; os idosos fumantes também não foram excluídos do estudo. Cabe lembrar que estas não-exclusões foram feitas a fim de ter uma amostra mais verossímil da população idosa em risco de fragilidade, mas o que pode ter acabado por constituir fatores de confusão no estudo.

Ainda no que tange a alterações de funcionamento intestinal, é importante ressaltar que a amostra foi reduzida comparativamente ao início do estudo, devido ao número de abandonos. Para estes dados não realizamos imputações de valores para proceder as

avaliações. Os abandonos no decorrer do estudo podem ter culminado em perda de alguns critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no início. Todavia, a amostra final ainda tem garantido o poder amostral, determinado no cálculo prévio ao estudo. Além disso, dois participantes (5,9%) tiveram suas avaliações realizadas após um mês do término da suplementação, o que pode também ter interferido nesses resultados, como mencionado por Wang et al (2014), que alega alguns efeitos obtidos no trabalho realizado por eles, já anteriormente citado, terem sido transitórios e terem desaparecido gradualmente uma vez que a intervenção foi descontinuada (Wang et al, 2014). Embora esse fato seja uma limitação, foi inevitável (pela agenda dos próprios idosos), e procuramos manter a avaliação no princípio de “intenção de tratar”.

A fim de avaliar o efeito de uma mistura prebiótica, denominada Galactooligossacarídeo (GOS), sobre a função imune e a composição da microbiota fecal em idosos saudáveis, Vulevic et al (2008) promoveram um estudo duplo-cego placebo controlado do tipo cross-over, com 44 idosos, que foram divididos aleatoriamente para receber placebo, ou a mistura prebiótica (GOS - 5,5 g /dia) por 10 semanas, que foram seguidas por um intervalo de 4 semanas, antes de mudar para outro tratamento, e então finalizar mais 10 semanas. Os autores encontraram que o suplemento prebiótico foi capaz de aumentar significativamente o número de bactérias benéficas, especialmente as bifidobactérias, bem como aumentos na atividade fagocitária, na atividade das células *Natural Killer*, e na produção de citocina anti-inflamatória interleucina-10 (IL-10), além da redução significativa da produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 e fator de necrose tumoral- α). É importante salientar que se tratava de um grupo de idosos saudáveis, com média de idade de 69 anos, além de um IMC com intervalos de 22 a 31kg/m², o que foi um critério diferente do presente estudo, que incluiu sujeitos com maior variabilidade de IMC, um intervalo de idade de 63 a 89 anos, e ainda a classificação de risco de fragilidade, encontrando, portanto, maior variabilidade entre as características dos sujeitos.

Nosso estudo avaliou se a administração de substância simbiótica, pela melhora das condições intestinais, é capaz de reduzir o processo de inflamação sistêmica. Como já mencionado, o envelhecimento tem sido associado a uma diminuição da qualidade da microbiota, com redução das populações de Bifidobactérias e aumento das populações de Enterobacteriaceae e Bacteroidetes, somado a uma concomitante diminuição dos componentes importantes da microbiota anti-inflamatória, como por exemplo, das classes

Clostridium e *Faecalibacterium*, o que resulta no estabelecimento de uma comunidade microbiana pró-inflamatória, podendo contribuir para o processo de *inflammaging* (OSTAN et al, 2008; BRÜSSOW, 2013; TURNBAUGH et al., 2006). Em um estudo de acompanhamento, 12 adultos jovens e saudáveis foram comparados com seis idosos saudáveis para contagens de bactérias fecais. Os pesquisadores observaram uma redução na diversidade de espécies Bacteroidetes em idosos, mas sem diminuição global de bifidobactérias (BRÜSSOW, 2013; WOODMANSEY et al, 2004). Segundo Magrone e Jirillo (2013), mesmo que os dados sobre a microbiota e idade ainda sejam controversos, em alguns casos, o aumento de Firmicutes e diminuição de Bacteroidetes pode levar a uma mudança da resposta imune para um perfil inflamatório com a ativação das células Th17.

Nosso estudo surgiu da hipótese de que todas as alterações da microbiota intestinal com o envelhecimento podem ser um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome da fragilidade. Alterações na composição e na função da microbiota intestinal têm sido relacionadas a acometimentos como: distúrbios funcionais gastrointestinais, obesidade e diabetes (O'CONNOR et al, 2013). Por exemplo, a microbiota de indivíduos obesos é significativamente alterada de tal modo que a proporção de Firmicutes é aumentada em relação a Bacteroidetes, um deslocamento que está associado com o aumento da produção de nutrientes para o hospedeiro (TURNBAUGH et al., 2006). Simultaneamente, anormalidades metabólicas e obesidade estão intimamente associadas com a inflamação de baixo grau crônica caracterizada pela produção de citocinas anormal e ativação de vias de sinalização inflamatórias (WELLEN & HOTAMISLIGIL, 2005). As mesmas alterações também são encontradas em idosos, que apresentam um estado inflamatório de baixo grau, que, por sua vez, é capaz de evoluir para doenças mais graves, como a doença inflamatória do intestino e cólon retal (MAGRONE & JIRILLO, 2013). Algumas classes de bactérias contribuem para a inflamação, e a recente identificação de um conjunto particular de classes de bactérias inflamatórias pode ser uma contribuição importante para a etiologia de doenças inflamatórias e autoimunes (BELKAID & HAND, 2014). Segundo Strowski & Wiedenmann (2009) um baixo grau de inflamação parece ser um fenômeno comum aos quadros de diabetes tipo 2, da obesidade e do envelhecimento, no que tange as desordens metabólicas. Portanto, os nutrientes ou substâncias que modificam a microbiota do intestino, por serem capazes de aliviar os processos de inflamação sistêmica, poderiam melhorar a ação periférica da insulina, impedindo ou atenuando as perdas relacionadas ao envelhecimento e suas consequências. Essas informações levam à necessidade de maior compreensão dos princípios de uma dieta

antiinflamatória, que vise a alteração da microbiota intestinal no envelhecimento. Nosso estudo propõe o uso de substâncias simbióticas, mas mais estudos clínicos de maior escala devem ser conduzidos para o estabelecimento de evidências no sentido de entender as alterações benéficas a população idosa (STROWSKI & WIEDENMANN, 2009).

Uma intervenção dietética com a adoção de alimentos prebióticos, fibras e alimentos integrais, resultou uma redução significativa das concentrações plasmáticas de proteína ligadora de lipopolissacarídeo (LPS-binding protein), e marcadores inflamatórios como interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , e um aumento nas concentrações de adiponectinas (XIAO et al, 2014). Estes resultados, de acordo com os autores, sugerem que a modulação da microbiota intestinal por meio de intervenção dietética pode melhorar a integridade da barreira intestinal, diminuir a carga de antígenos em circulação, e, por fim melhorar a inflamação, a resistência à insulina, e promover alterações no metabolismo. Os autores ainda concluíram que a estratégia de modulação nutricional para a microbiota intestinal provoca alterações no perfil de biomarcadores indicativos de endotoxemia metabólica, inflamação sistêmica e redução da resistência à insulina em pacientes com síndrome metabólica (XIAO & ZHAO, 2014). Todos os benefícios apontados na literatura nos permite valorizar as tendências, mesmo que sutis apontadas em nosso estudo.

A mudança de marcadores de permeabilidade intestinal possivelmente ocorre anteriormente às mudanças na inflamação sistêmica. Em estudo controlado duplo-cego randomizado, para observar os efeitos da suplementação com probióticos sobre marcadores de oxidação, barreira intestinal e inflamação, em repouso e após o exercício intenso, 23 homens fisicamente treinados receberam probióticos (n=11) ou placebo (n = 12) contendo diferentes cepas de bactérias, por 14 semanas, e executaram exercícios intensos, antes e após as avaliações. A permeabilidade intestinal dos indivíduos do grupo suplementado com simbiótico (medido pela concentração de Zonulina nas fezes) foi melhorada, mas não houve redução significativa dos marcadores inflamatórios (TNF- α , e IL-6), o que pode sugerir que estes reflitam de maneira mais lenta a redução da permeabilidade intestinal, ou não em quantidade expressiva de melhora (LAMPRECHT et al, 2012). Tomado isso em consideração, talvez seja interessante refletir se, no presente estudo, a adoção de marcadores inflamatórios foi responsiva ao que se propunha o estudo, ou seja, se a intervenção foi capaz de produzir resultados que fossem expressos em concentração de marcadores inflamatórios. Talvez a avaliação da permeabilidade intestinal, que é um estágio anterior à alteração do perfil

inflamatório, segundo a hipótese deste trabalho, seria mais responsiva para a suplementação, como foi encontrado no estudo acima citado.

Outra população que apresenta alteração da microbiota intestinal e alterações no sistema imune é a de pacientes com HIV. Em estudo piloto duplo-cego randomizado realizado com pacientes adultos infectados com HIV em que foi suplementado simbiótico (8 semanas) aos sujeitos, Gonzáles-Hernandes et al. (2012) encontraram um aumento significativo nas populações de linfócitos T CD4 no grupo suplementado. Pacientes com HIV têm populações diminuídas de bactérias benéficas, de um modo geral, dada a ação do vírus sobre os enterócitos e a microbiota. De acordo com nossos dados, foi possível observar que o quadro de inflamação sistêmica crônica foi muito heterogêneo, condizente com aspectos relacionados ao envelhecimento da população. Entretanto, embora não tenhamos avaliado a proporção de linfócitos T CD4, procedemos à avaliação das células brancas do sangue. Como resultados importantes, observamos diferenças significativas em monócitos e basófilos. Após a suplementação com simbióticos, assumindo a contagem do grupo placebo como sendo o controle, encontrou-se menor quantidade em monócitos (contagem absoluta), no grupo simbiótico comparativamente ao grupo placebo.

Os monócitos diferenciam-se em macrófagos na medida em que migram para os tecidos. Os macrófagos têm funções específicas, dependendo do tecido em que residem: macrófagos em órgãos linfóides secundários (baço, linfonodos, etc) fagocitam células vermelhas do sangue, antígenos e detritos na linfa; macrófagos alveolares fagocitam poeira/bactérias; células de Kupffer residem no fígado e controlam as partículas invasoras; células microgliais no cérebro evitam os detritos no sistema nervoso central, os osteoclastos nos ossos participam na reabsorção do osso e remodelação (Albright e Albright, 2003; Gomez et al, 2008). Estas descrições podem ser entendidas como melhora da resposta imune, de modo que uma maior quantidade de monócitos na circulação refletiria um menor recrutamento e maturação em macrófagos nos tecidos, o que pode ser entendido como uma melhora na defesa primária contra agentes infecciosos e patogênicos, e possível redução do perfil inflamatório geral dos indivíduos.

Nosso estudo também apontou um aumento da contagem de basófilos, em relação ao grupo controle, placebo. Os basófilos são um subconjunto dos granulócitos e constituem menos de 1% dos leucócitos em circulação no sangue periférico. No entanto, eles aumentam em número e são recrutados para os locais de inflamação, especialmente durante as respostas

imunitárias contra substâncias alergênicas ou parasitas. Os basófilos expressam uma variedade de receptores de citocinas e podem, portanto, responder a numerosos sinais extrínsecos que regulam o seu desenvolvimento, homeostase, e função efetora (VOEHRINGER, D., 2012). Além do papel na imunidade protetora a helmintos, são os principais participantes em reações alérgicas diversas desde anafilaxia e reações de hipersensibilidade imediata, reações de hipersensibilidade de fase tardia, e reações de hipersensibilidade retardada (CROMHEECKE et al, 2014). O aumento significativo das populações de basófilos pode ser reflexo da estranheza da substância simbiótica, levando a um possível quadro de alergia, mas que, caso tenha sido o motivo deste aumento para o grupo suplementado com a substância simbiótica, foi assintomático. Cabe ressaltar que embora tenha havido diferenças significativas das contagens de monócitos e basófilos, os valores encontrados em ambos os grupos estiveram dentro dos padrões de normalidade.

A idade avançada está associada a alterações de todas as células do sistema imune inato, incluindo números, função, e seus estágios iniciais de ativação (GOMEZ et al, 2008). Tem sido relatado que a função do sistema imune inato diminui com o envelhecimento, incluindo as atividades funcionais de macrófagos, neutrófilos e células dendríticas (PLACKETT et al, 2004). Demonstrou-se que há muitas funções das células imunes que declinam com o envelhecimento (MATHUR et al, 2008). Como resultado, os indivíduos mais velhos são menos capazes do que os mais jovens de proceder a uma resposta imune após um desafio infeccioso (LINTON e DORSHKIND, 2004). Além disso, os idosos são mais suscetíveis que os jovens a infecções virais e bacterianas, a infecções oportunistas, a reativação de vírus latentes, a doenças auto-imunes e a neoplasias (EFFROS, 2003; MURASKO e JIANG, 2005; PAWELEC et al, 2005; PRELOG, 2006). Considerando, no presente estudo, o aumento encontrado na contagem de monócitos e basófilos no grupo que recebeu a suplementação com simbióticos, podemos assumir esse fato como contrário às diminuições relacionadas ao envelhecimento, parecendo ser, portanto, uma resposta favorável para este quadro.

Ainda no que tange a inflamação, é sabido e já foi bastante exposto neste trabalho que do ponto de vista clínico, a obesidade central é conhecida por sua relação com a inflamação sistêmica e a expressão de marcadores inflamatórios, e, portanto, deve ser mais informativa do que a obesidade geral. Uma possível forma de avaliação da obesidade visceral, a circunferência da cintura ou a relação cintura/quadril são medidas interessantes, em

detrimento à medida de apenas o IMC (MOLARIUS & SEIDELL, 1998; VAZQUEZ et al, 2007). Em estudo, Woo et al (2002) puderam concluir que apesar de algumas limitações, a CC pode ser uma indicação útil de obesidade visceral. A obesidade visceral é um indicador antropométrico da síndrome metabólica (SM), caracterizada por diabetes, hipertensão e dislipidemias. Dentre os acometidos pela SM, além das consequências cardiovasculares e do diabetes tipo 2, a susceptibilidade é aumentada para: síndrome do ovário policístico, esteatose hepática, asma, alterações no sono, e algumas formas de câncer (GRUNDY et al, 2004). Assim, nossa opção por essas medidas ocorreu para que pudéssemos reforçar a relação com citocinas inflamatórias.

Alguns estudos podem ser citados, na perspectiva de associar a microbiota intestinal com síndrome metabólica. No estudo de (Strowski & Wiednmann 2009), os indivíduos que manifestam o diabetes tipo 2, hiperglicemia, resistência insulínica, inflamação aumentada e estresse oxidativo mostraram associação com a progressiva deterioração de massa e função das células beta. Eslamparast et al. (2014) encontram, em estudo duplo-cego randomizado com sujeitos diagnosticados em síndrome metabólica, evidências de que a suplementação com simbióticos melhorou os efeitos já conquistados apenas com a modificação do estilo (dieta) nos tratamentos da síndrome metabólica, pelo menos parcialmente, por meio da atenuação dos níveis de resistência à insulina e lipídeos séricos. Já entre pacientes diabéticos, o consumo de alimento simbiótico por 6 semanas teve efeito antioxidante (ASEMI et al, 2014). O aumento da expressão e da ação de citocinas pró-inflamatórias é indicado como responsável pela ocorrência de resistência à insulina em doenças inflamatórias e metabólicas, incluindo diabetes associada à obesidade (MARETTE, 2002). Nesse sentido é interessante lembrar que os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são produzidos no intestino pela fermentação bacteriana de conteúdo intestinal, e parecem melhorar os efeitos das características do diabetes, sendo suas principais atividades benéficas: redução nas concentrações séricas de glicose, resistência insulínica bem como inflamação (PUDDU et al, 2014).

No nosso estudo, a circunferência da cintura, circunferência do quadril e a RCQ, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos antes e após o período de suplementação, o que pode ser explicado pelo intervalo reduzido de tempo entre as avaliações, e a variabilidade intragrupo, devido à heterogeneidade da população estudada. Embora não tenha sido encontrada significância, pelos motivos supracitados, quando considerados os casos individuais, pode-se perceber maior número de melhoras da RCQ no

grupo SIM, com 14 casos em que a RCQ final foi menor que a RCQ inicial, frente as mesmas ocorrências no grupo PLA que foram de apenas 12 casos. Esses achados podem ser indicativos de que a suplementação com simbióticos foi capaz de alterar uma característica bastante importante do quadro do *inflammaging*, ainda que de maneira pouco expressiva. É importante destacar que no estudo de Eslamparast et al (2014), os indivíduos foram todos classificados como em SM, o que faz dessa população mais homogênea para a inflamação, diferente do que foi encontrado em nosso estudo, como já citado anteriormente. Os achados de Asemi et al (2014), se baseiam em medidas de desfecho da SM como lipídeos séricos e resistência à insulina, e como já mencionado antes, talvez o protocolo adotado no presente estudo não tenha sido responsivo em variáveis de desfecho, e por isso, também, as medidas antropométricas não tenham sido alteradas de forma significativa, apesar do maior número de casos em que a RCQ melhorou estar entre os indivíduos que receberam a suplementação com simbióticos. Por isso, mais uma vez, cabe salientar que talvez a adoção de medidas que avaliem estágios intermediários de mudança na sequência de eventos esperados pela nossa hipótese possa apresentar resultados mais expressivos.

9. Conclusão

Conclui-se que a suplementação com simbióticos parece ser eficaz para a população idosa em risco de fragilidade, mas com a necessidade de mais estudos que envolvam populações maiores e outras avaliações das etapas intermediárias dos efeitos na composição da microbiota e a inflamação.

10. Referências Bibliográficas

- ACHARYA, R.; WASSERMAN, R.; STEVEN, J.; HINOJOSA, C. Biomedical imaging modalities: a tutorial. **Comp Medical Imaging and Graphics**, v. 19, n. 1, p. 3-25, 1995.
- AGGARWALL, B.B. Nuclear factor-kappa B: the enemy within. **Cancer Cell**, v. 6, n. 3, p.203-208, 2004.
- AL-SADI, R.; YE, D.; DOKLADNY, K.; MA, T.Y.; Mechanism of IL-1beta-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability. **J Immunol**, v 180, n. 8, p. 5653-5661, 2008.
- ARQUES, S.; AMBROSI, P. J Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. **Card Fail.**, v. 17, n. 6, p. 451-458, 2011.
- ASEMI, Z.; KHORRAMI-RAD, A.; ALIZADEH, S.A.; SHAKERI, H.; ESMAILZADEH, A. Effects of symbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. **Clin Nutr.**, v. 33, n. 2, p. 198-203, 2014.
- ASHLEY, N.T.; WEIL, Z.M.; NELSON, R.J. Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variation. **Annu Rev Ecol Evol Syst**, v. 43, p. 385–406, 2012.
- BAGGIO, G.; DONAZZAN, S.; MONTI, D.; MARI, D.; MARTINI, S.; GABELLI, I.C.; VESTRA, D.; PREVIATO, L.; GUIDO, M.; PIGOZZO, S.; CORTELLA, I.; CREPALDI, G.; FRANCESCHI, C. Lipoprotein(a) and lipoprotein profile in healthy centenarians: a reappraisal of vascular risk factors. **FASEB J**, v.12, n.6, p. 433–437, 1998.
- BAILEY, J.L.; Insulin Resistance and Muscle Metabolism in Chronic Kidney Disease. **Endocrinology**, v. 2013, p. 1-15. 2003
- BAUER, J.; SIEBER, C. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. **Exp Gerontol**, v.43, n. 7, p. 674-678, 2008.
- BAUMGARNER, R.N.; KOEHLER, K.M.; GALLAGHER, D.; ROMERO, L.; HEYMSFIELD, S.B.; ROSS, R.R.; GARRY, P.J.; LINDEMAN, R.D. Epidemiology

- of sarcopenia among the elderly in NewMexico. **Am J Epidemiol**, v. 147, n.8, p. 755-63, 1998.
- BAUMGARTNER, R.N. Body composition in healthy aging. **Ann N Y Acad Sci**, v. 904, p. 437-48, 2000.
- BERGER, A. Th1 and Th2 responses: what are they? **BMJ**, v. 321, n. 7258, p. 424, 2000.
- BIAGI, E.; NYLUND, L.; CANDELA, M.; OSTAN, R.; BUCCI, L.; PINI, E.; NIKKI, J.; MONTI, D.; SATOKAR, R.; FRANCESCHI, C.; BRIGIDI, P.; DE VOS, W. Through. Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. **Plos One**, v.5, n. 5, p.1-14, 2010.
- BIAGI, E.; CANDELA, M.; FANCESCHI, C.; BRIGIDI, P. The aging gut microbiota: new perspectives. **Ageing Res Rev**, v. 10, n. 4, p. 428-429, 2011
- BIAGI, E.; CANDELA, M.; TURRONI, S.; GARAGNANI, P.; FRANCESCHI, C.; BRIGIDI, P. Ageing and gut microbiomes: perspectives for health maintenance and longevity. **Pharmacol Res.**, v. 69, n. 1, p. 11-20, 2013.
- BJÖRKLUND, M.; OUWEHAND, A.C.; FORSSTEN, S.D.; NIKKILÄ, K.; TIIHONEN, K.; RAUTONEN, N.; LAHTINEN, S.J. Gut microbiota of healthy elderly NSAID users is selectively modified with the administration of Lactobacillus acidophilus NCFM and lactitol. **Age (Dordr)**, v. 34, n. 4, p. 987-99, 2012.
- BORISH, L.C.; STEINKE, J.W.; 2. Cytokines and chemokines. **J Allergy Clin Immunol**, v. 111, s. 2, p. S460-75, 2003.
- BOSMANN, M.; WARD, P.A. The inflammatory response in sepsis. **Trends Immunol**, v. 34, n. 3, p. 129-136, 2013.
- BOURLIOUX, P.; KOLETZKO, B.; GURNER, F.; BRAESCO, V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine". **Am J Clin Nutr**, v. 78, n. 4, p. 675-83, 2003.
- BROCKLEHURST, J.C. Bowel management in the neurologically disabled. The problem of old age. **Proc R Soc Med**, v. 65, n. 1, p. 66-70, 1972.

- BRÜSSOW, H Microbiota and healthy ageing: observational and nutritional intervention studies. **Microb Biotechnol.**, v. 6, n. 4, p. 326-334, 2013.
- BUFFA, R.; FLORIS, G.U.; PUTZU, P.F.; MARINI, E. Body Composition Variations in Ageing. **Coll. Antropol.**, v. 35, n.1, p.259-65.
- BUFFA, R.; MEREU, R.M.; PUTZU, P.F.; FLORIS, G.; MARINI, E. Bioelectrical impedance vector analysis detects low body cell mass and dehydration in patients with Alzheimer's disease. **Nutr Health Aging**, v. 14, n. 10, p. 823-7, 2010.
- BUSSE, P.J.; MATHUR, S.K. Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, v. 126, n. 4, p. 690-699, 2010;
- BUSSOLOTTO, M.; CECCON, A.; SERGI, G.; GIANTIN, V.; BENICA, P.; ENZI, G. Assessment of body composition in elderly: accuracy of bioelectrical impedance analysis. **Gerontology**, v. 45, n.1, p. 39-43, 1999.
- CANDELA, M.; GUIDOTTI, M.; FABBRI, A.; BRIGIDI, P.; FRANCESCHI, C.; FIORENTINI, C. Human intestinal microbiota: cross-talk with the host and its potential role in colorectal cancer. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 37, n. 1. p. 1-14, 2011.
- CANI, P.D.; DELZENE, N.M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. **Curr Pharm Design**, v. 15, n. 13, 1546-1558, 2009.
- CANI, P.D.; AMAR, J.; IGLESIAS, M.A.; POGGI, M.; KNAUF, C.; BASTELICA, D.; NEYRINCK, A.M.; FAVA, F.; TUOHY, K.M.; CHABO, C.; WAGET, A.; DELMEE, E.; COUSIN, B.; SULPICE, T.; CHAMONTIN, B.; FERRIRÉS, J.; TANTI, J.F.; GIBSON, G.R.; CASTEILLA, L.; DELZENE, N.M.; ALESSI, M.C.; BURCELIN, R. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. **Diabetes**, v. 56, n.7, p. 1761-1772 , 2007.
- CARICILLI, A.M.; CASTOLDI, A.; CÂMARA, N.O.S. **World J Gastrointest Pathophysiol**, v. 5, n. 1, p. 18-32, 2014.
- CARVALHEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 4. p. 419-425, 2002.

- CARVALHO, B.M.; SAAD, M.J.A. Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. Mediators of Inflammation. Article ID 986734, 13 pages, 2013.
- CESARI, M.; LEEUWENBURGH, C.; LAURETANI, F.; ONDER, G.; BANDINELLI, S.; MARALDI, C.; GURALNIK, J.M.; PAHOR, M.; FERRUCCI, L. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study^{1,2,3} **Am J Clin Nutr**, v. 83, n. 5, p. 1142–1148, 2006.
- CEVENINI, C.; MONTI, D.; FRANCESCHI, C. Inflamm-ageing. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 16, n. 1, p. 14-20, 2013.
- CHAIMOVICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Rev Saude Publica**, v. 31, n. 2, p. 148-200, 1997
- CHEN, R.; ALVERO, A.B.; SILASI, D.A.; STEFFENSEN, K.D.; MOR, G. Cancers take their Toll- the function and regulation of Toll-like receptors in cancer cells. **Oncogene**, v. 7, n. 2, p. 225-233, 2008.
- CHUMLEA, W.M.C.; GUO, S.S.; KUCZMARSKI, R.J.; VELLAS, B.. Bioelectric and anthropometric assessments and reference data in the elderly. **J Nutr**, v. 123, n. 2, p. 449-53, 1993.
- CHUMLEA, W.M.C.; CEASARI, M.; EVANS, W.J.; FERRUCCI, L.; FIELDING, R.A.; PAHOR, M.; STUDENSKI, S.; VELLAS, B. and task force members. Sarcopenia: designing phase IIB trials. **J Nutr Health and Aging**, v. 15, n. 6, p. 450-455, 2011.
- CILDIR, G.; AKINCILAR, S.C.; TERGAONKAR, V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. **Trends Mol Med**, v. 19, n. 8, p. 487-500, 2013.
- CLAESSON, M.J.; JEFFERY, I.B.; CONDE, S.; POWER, S.E.; O’CONNOR, E.M.; CUSACK, S.; HARRIS, H.M.B.; COAKLEY, M.; LAKSHMINARAYANAN, B.; O’SULLIVAN, O.; FITZGERALD, G.F.; DEANE, J.; O’CONNOR, M.; HARNEDY, N.; O’CONNOR, K.; O’MAHONY, D.; VAN SINDEREN, D.; WALLACE, M.; BRENNAN, L.; STANTON, C.; MARCHESI, J.R.; FITZGERALD, A.P.; SHANAHAN, F.; HILL, C.; ROSS, R.P.; O’TOOLE, P.W. Gut microbiota

- composition correlates with diet and health in the elderly. **Nature**, v. 488, n. 7410, p. 178-184, 2012.
- CLEGG, A.; YOUNG, J. The frailty syndrome. **Clinical Medicine**, v. 11, n. 1, p. 72-75, 2011.
- COOPER, C.; DERE, W.; EVANS, W.; KANIS, J.A.; RIZZOLI, R.; SAYER, A.A.; SIEBER, C.C.; KAUFMAN, J.M.; VAN KAN, G.A.; BOONEN, S.; ADACHI, J.; MITLAK, B.; TSOUDEROS, Y.; ROLLAND, Y.Y.; REGINSTER, J.Y.L. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. **Osteoporos Int**, v. 23, n. 7, p. 1839–1848, 2012.
- COREY, S.J.; MINDEN, M.D.; BARBER, D.L.; KANTARJIAN, H.; WANG, J.C.; SCHIMMER, A.D. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. **Nat Rev Cancer**, v. 7, n. 2, p. 118-129, 2007.
- CROMHEECKE, J.L.; NGUEN, K.T.; HOUSTON, D.P. Emerging role of human basophil biology in health and disease. **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 14, n. 1, p. 408, 2014.
- CRUZ-JENTOFF, A.J.; MICHEL, J.P. Sarcopenia: A useful paradigm for physical frailty. **European Geriatric Medicine**, v. 4, n. 2, p. 102-105, 2013.
- CURFS, J.H.; MEIS, J.F.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J.A. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. **Clin Microbiol Rev**, v. 10, n. 4, p. 742-780, 1997.
- DE LUCA, C., OLEFSKY, J.M. Inflammation and insulin resistance. **FEBS Letters**, v. 582, n. 1, p. 97–105, 2008.
- DEITCH, E.A. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? **Surgery**, v. 131, n.3, p. 241– 244, 2002.
- DE VUYST, L.; LEROY, F. Cross-feeding between bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria explains bifidobacterial competitiveness, butyrate production, and gas production. **Int J Food Microbiol**, v. 149, n. 1, p.73–80, 2008.

- DINARELLO, C.A. Historical Review of Cytokines. **Eur J Immunol.**, v. 37, n. 1, p. 34-45, 2007.
- DOHERTY, T. Aging and sarcopenia. **J Appl Physiol**, v. 95, n. 4, p. 1717–1727, 2003.
- DUNCAN, S.H.; FLINT. H.J. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. **Maturitas**, v. 75, n.1, p. 44-50, 2013.
- DU, X.; EDELSTEIN, D.; OBIBI, S.; HIGHMAN, N.; ZOU, M.; BROWNLEE, M. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. **J Clin Invest**, v. 116, n. 4, p. 1071-1080, 2006.
- DUITMAN, E.H.; ORINSKA, Z.; BULFONE-PAUS, S. Mechanisms of cytokine secretion: a portfolio of distinct pathways allows flexibility in cytokine activity. **Eur J Cell Biol**, v. 90, n. 6-7, p. 476-83, 2011.
- EFFROS, R.B.; Genetic alterations in the ageing immune system: impact on infection and cancer. **Mech Ageing Dev**, v. 124, v. 1, p.71-77, 2003.
- ESLAMPARAST, T.; ZAMANI, F.; HEKMATDOOST, A.; SHARAFKHAH, M.; EGHTEHAD, S.; MALEKZADEH, R.; POUSTCHI, H. Effects of symbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Br J Nutr**, v. 112, n. 3, p. 438-445, 2014.
- FENG, T.; WANG, L.; SCHOEB, T.B.; ELSON, CO.; CONG, Y. Microbiota innate stimulation is a prerequisite for T cell spontaneous proliferation and induction of experimental colitis. **J Exp Med** 2010, v. 207, n. 206, p.1321–1332.
- FERNADEZ, C.; SAINZ, R.D. Pathways of protein degradation in L6 myotubes. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 214, n. 3, p. 242-7, 1997.
- FERRUCCI, L.; PENNINX, B.W.J.H.; VOLPATO, S.; HARRIS, T.B.; BANDEEN-ROCHE, K.; BALFOUR, J.; LEVEILLE, S.G.; FRIED, L.P.; GURALNIK, J.M. Change in Muscle Strength Explains Accelerated Decline of Physical Function in Older Women With High Interleukin-6 Serum Levels. **Journal of the American Geriatric Society**, v. 50, n. 12, p. 1947-54, 2002.

- FIGUEIREDO, I.M.; SAMPAIO, R.F.; MANCINI, M.C.; SILVA, F.C.M.; SOUZA, M.P.A. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro JAMAR. **Acta Fisiatrica**, v.14, n. 2, p. 104–110, 2007.
- FINCH, C.E.; CRIMMINS, E.M. Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans. **Science**, v. 305, n. 5691, p. 1736-39, 2004.
- FLORINDO, A.A.; LATORRE, M.R.O. Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. **Rev Bras Med Esporte**, v. 9, n.3, p. 121-128, 2003.
- FRANCESCHI, C.; CAPRI, M.; MONTI, D.; GIUNTA, S.; OLIVIEIR, F.; SEVINI, F.; PANOURIGIA, M.P.; INVIDIA, L.; CELANI, L.; SCURTI, L.; CASTELLANI, G.C.; SAVIOL, S.; Inflammaging and anti-inflammaging: systemic perspective on aging and longevity emerging from studies in humans. **Mech Ageing Dev**, v, 128, n. 1, p. 92-105, 2007.
- FRANCESCHI, C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? **Nutr Rev**, v. 65, n. 12 pt 2, p.173–176, 2007.
- FRIED, L.P.; TANGEN, C.M.; WALTSON, J.; NEWMAN, A.B.; HIRSCH, C.; GOTTDIENER, J.; SEEMAN, T.; TRACY, R.; KOP, W.J.; BURKE, G.; MCBURNIE, M.A.; Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. **J Gerontology**, v. 56A, n. 3, p. 146-56, 2001.
- FRIED, L.P.; FERRUCI, L.; DARES, J.; WILLIAMSON, J.D.; ANDERSON, G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 59, n. 3, p. 255-263, 2004.
- Fried, S.K., Bunkin, D.A., and Greenberg, A.S. 1998. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, n. 3, p. 847-850, 1998.

- FRONTERA, W.R.; HUGHES, V.A.; FIELDING, R.A.; FIATARONE, M.A.; EVANS, W.J.; ROUBENOFF, R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. **J Appl Physiol**, v, 88, n. 4, p.1321-6, 2000.
- FUJITA, S.; RASMUSSEN, B.B.; CADENAS, J.G.; GRADY, J.J.; VOLPI, E. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability **Am J Physio Endocrino Metab**, v. 291, n. 4, p. E745-E754, 2006.
- FURNARY, A.P.; WU, Y. Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: The Portland Diabetic Project. **Endocr Pract**, v. 12, n. 3, p. 22-26, 2006
- GALDEANO, C.M.; LEBLANC, A.M.; VIDEROLA, G.; BONET, M.E.B.; PERDIGON, G. Proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria. **Clinical and vaccine immunology**, v. 14, n. 5, p. 485-92, 2007.
- GIAMARELLOS-BOURBOLIS, E.; BENGMARK, S.; KANEÇÇAKOULOPOLOU, K.; KOTZAMPASSI, K. Pro and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. **J Trauma**, v. 67, n. 4, p. 815-821, 2009.
- GOODPASTER, B.H.; PARK, S.W.; HARRIS, T.B.; KRITCHEVSKY, S.B.; NEVITT, M.; SCHWARTZ, A.V.; SIMONSICK, E.M.; TYLAVSKY, F.A.; VISSER, M.; NEWMAN, A.B. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. **Journ of Gerontology**, v. 61, n. 10, p.1059-1064, 2006.
- GOMEZ, C.R.; NOMELLINI, V.; FAUNCE, D.E.; KOVACS, E.J. **Exp Gerontol**, v. 43, n. 8, p. 718-728, 2008.
- GREENHALGH, C.J.; HILTON, D.J. Negative regulation of cytokine signaling. **Journal of Leukocyte Biology**, v.70, n.3, p.348-356, 2001.
- GROUND, M.D.; RADLEY, H.G.; HADLEY, H.G.; GEBSKI, B.G.; BOGOYEVITCH, M.A.; SHAVLAKADZE, T. Implications of cross-talk between TNF and IGF-1 signalling in skeletal muscle. **Proceedings of the Australian Physiological Society**, v, 35, n. 7, p. 846-51, 2008.

- GRUNDY, S.M.; BREWER JR, H.B.; CLEEMAN, J.I.; SMITH JR, S.C.; LENFANT, C.; AMERICAN HEART ASSOCIATION; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, v. 109, n. 3, p. 433-438, 2004.
- GUIGOZ, Y.; DORE, J.; SCHIFFRINA, E.J. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. **Cur Opinion Clin Nutr Metab Care**, v. 11, n. 1, p. 13-20, 2008.
- GUMMENSSON, A.; CARLSSON, L.M.S.; STORLIEN, L.H.; BÄCKHED, F.; LUNDIN, P.; LÖFGREN, L.; STENLÖF, K.; LAM, Y.Y.; FAGERBERG, B.; CARLSSON, B. Intestinal Permeability Is Associated With Visceral Adiposity in Healthy Women. **Obesity Journal**, v. 19, n. 11, p. 280-82, 2011.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 11^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006.
- HAAR, E.V.; LEE, S.; BANDHAKAVI, S.; GRIFFIN, T.J.; KIM, D. Insulin signalling to mTOR mediated by the Akt/PKB substrate PRAS40. **Nature Cell Biology**, v. 9, n. 3, p. 316-23, 2007.
- HAIDAR, S.G.; KUMAAR, D.; BASSI, R.S.; DESHMUKH, S.C. Average versus maximum grip strength: which is more consistent? **Journal of Hand Surgery**, v. 29B, n.1, p. 82-84, 2004.
- HAMILTON-MILER, J.M.T. Probiotics and prebiotics in the elderly. **Postgrad Med J**, v. 80, n. 946, p. 447-451, 2004.
- HENDERSON, J.T.; MULLEN, B.J.; RODER, J.C.; Physiological effects of CNTF-induced wasting. **Cytokine**, v. 8, n. 10, p. 784-793, 1996.
- HART, P.H.; GRIMBALDESTON, M.A.; HOSSZU, E.K.; SWIFT, G.J.; NOONAN, F.P.; FINLAY-JONES, J.J.; Age-related changes in dermal mast cell prevalence in BALB/c mice: functional importance and correlation with dermal mast cell expression of Kit. **Immunology**, v. 98, n. 3, p. 325-326, 1999.

- HEYMSFIELD, S.B.; GALLAGHER, D.; VISSER, M.; NUNEZ, C.; WANG, Z.M.;
Measurement of skeletal muscle: laboratory and epidemiological methods. **J Geront**,
v. 50, p. 23-29, 1995.
- HOTAMISLIGIL, G.S.; SHARGILL, N.A.; SPIEGELMAN, B.M. Adipose expression of
tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**,
v.162, n. 259, p 87–91, 1993.
- JENSEN, G.L.; MCGEE, M.; BINKLEY, J. Nutrition in the elderly. Gastroenterology.
Clinics of North America, v. 30, n. 1, p. 120-22, 2001.
- JAGUST, W.; HARVEY, D.; MUNGAS, D.; HAAN, M., Central obesity and the aging brain.
Arch Neurol, v, 62, n. 10, 1545-1548, 2005.
- JELLINGER, PS. Metabolic Consequences of Hyperglycemia and Insulin Resistance.
Clinical Cornerstone, v. 8, n. 7, p. 30-42, 2007.
- JANSSEN, I.; KATZMARZYK, P.T.; ROSS, R. Body mass index, waist circumference,
and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health
guidelines. **Arch Intern Med**, v. 162, n, 18, p. 2074–2079, 2002.
- JENSEN, G.L. Inflammation as the key interface of the medical and nutrition universes: a
provocative examination of the future of clinical nutrition and medicine. **Journal of
Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 30, n. 5, p. 453-463, 2006.
- JOBIM, M.; JOBIM, L.F.J. Células Natural Killer e vigilância imunológica. **J Pediatr**, v.
84, n. 4, p. s58-s67, 2008.
- KAMADA, N.; CHEN, G.Y.; INOHARA, N.; NUÑEZ, G. Control of pathogens and
pathobionts by the gut microbiota **Nature Immunology**, v. 14, n. 7, p. 685–690,
2013.
- KASPER, J.D.; SHAPIRO, S.; GURALNIK, J.M.; BANDEEN-ROCHE, K.J.; FRIED, L.P.
Designing a community study of moderately to severely disabled older women: the
Women’s Health and Aging Study. **Ann Epidemiol**, v. 9, n. 8, p. 498-507, 1999.
- KAWANO, H.; MOTOYAMA, T.; HIRASHIMA, O.; HIRAI, N.; HIYAO, Y.;
SAKAMOTO, T.; KUGIVAMA, K.; OGAWA, H.; YASUE, H. Hyperglycemia

rapidly suppresses flow-mediated endothelium dependent vasodilation of brachial artery. **J Am Coll Cardiol**, v. 34, n. 1, p. 146-154, 1999.

KEHAYIAS, J.J. Aging and Body composition: possibilities for future studies. **J Nutr**, v. 123, n. 2, p. 454-458, 1993.

KEUSTERMANS, G.C.E.; HOEKS S.B.E.; MEERDING, J.M.; PRAKKEN, B.J.; DE JAGER, W. Cytokine assays: An assessment of the preparation and treatment of blood and tissue samples. **Methods**, v. 61, n. 5, p. 10-17, 2013.

KLESSEN, B.; SYCURA, B.; ZUNFT, H.J.; BLAUT, M. Affects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity and bowel habits in elderly constipated persons. **Am J Clin Nutr**, v. 65, n. 65, p. 1397–1402, 2007.

LADBROOK, K. International longevity centre global alliance conference “Human Rights in an ageing world”. **Age and Aging**, v, 37, n. 2, p. 136-137, 2008.

LAM, Y.Y.; MITCHELL, A.J.; HOLMES, A.J.; DENYER, G.S.; GUMMESSON, A.; CATERSON, I.D.; HUNT, N.H.; STORLIEN, L.H. Role of the Gut in Visceral Fat Inflammation and Metabolic Disorders. **Obesity**, v. 19, n. 11, p. 2113–2120, 2011.

LAMPRECHT, M.; BOGNER, S.; SCHIPPINGER, G.; STEINBAUER, K.; FANKHAUSER, F.; HALLSTROEM, S.; SCHUETZ, B.; GREILBERGER, J.F. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 9, n. 1, p. 45-58, 2012.

LARBI, A.; FRANCESCHI, C.; MAZZATTI, D.; SOLANA, R.; WIKBY, A.; PAWELEC, G.; Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. **Physiology**, v. 23, n. 2, p. 64–74, 2008.

LEENDERS, M.; VERDIJK, L.B.; VAN DER HOEVEN, L.; VAN KRANENBURG, J.; HARTGENS, F.; WODZIG, W.K.; SARIS, W.H.; VAN LOON, L.J. Prolonged leucine supplementation does not augment muscle mass or affect glycemic control in elderly type 2 diabetic men. **J Nutr**, v. 141, n. 6, p. 1070-6, 2011.

- LENG, S.; XUE, Q.L.; HUANG, Y.; SEMBA, R.; CHAVESM P.; BANDEEN-ROCHE, K.; FRIED, L.; WLASTON, J. Total and differential white blood cell counts and their associations with circulating interleukin-6 levels in community-dwelling older women. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 60, n. 2, p. 195-199, 2005.
- LEONARD, W.J.; LIN, J.X. Cytokine receptor signaling pathways **J Allergy Clin Immunol**, v. 105, n. 5, p. 877-888, 2000.
- LOVAT, L.B. Age related changes in gut physiology and nutritional status. **Gut**, v. 38, n. 3, p. 306–9, 1996.
- LUK, G.D.; BAYLESS, T.M.; BYLIN, S.B. Diamine oxidase (histaminase). A circulating marker for rat intestinal mucosal maturation and integrity. **J Clin Invest**, v. 66, n. 1, 66–70, 1980.
- LUND, F.E. Cytokine-producing B lymphocytes – key regulators of immunity **Curr Opin Immunol.**, V. 20, n. 3, p. 332-338, 2008.
- MACFARLANE, G.T.; CUMMINGS, J.H.; MACFARLANE, S.; GIBSON, G.R. Influence of retention time on degradation of pancreatic enzymes by human colonic bacteria grown in a 3- stage continuous culture system. **J Appl Bacteriol**, v. 67, n. 65, 520–527, 1989.
- MACFARLANE, G.T.; Cummings, J.H. Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? **West J Med**, v. 171, n. 3, p. 187-191, 1999.
- MACFARLANE, S.; MACFARLANE, G.T. Regulation of short-chain fatty acid production **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 62, n. 1, p. 67-72, 2003.
- MAGRONE, T.; JIRILLO, E. The interaction between gut microbiota and age-related changes in immune function and inflammation. **Immun Ageing**, v. 5, n. 1, p. 1-6, 2013.
- Maynard CL, Weaver CT. Intestinal effector T cells in health and disease. **Immunity**, v. 31, n. 3, p. 389–400, 2009

- MANCO, M.; PUTIGNANI, L.; BOTTAZZO, G.F. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk. **End Rev**, v. 31, n. 6, p. 817–844, 2010.
- MASANES, F.; CULLA, A.; NAVARRO-GONZALES, M., NAVARRO-LOPEZ, M., SACANELLA, E.; TORRES, B.; LOPEZ-SOTO, A. Prevalence of sarcopenia in the health community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 16, n. 2., p. 184-187, 2012.
- MATHUR, S.K.; SCHWANTES, E.A., JARJOUR, N.N.; BUSSE, W.W. Age-related changes in eosinophil function in human subjects. **Chest**, v. 133, n. 2, p. 412-419, 2008.
- MARETTE, A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 5, n. 4, p. 377-383, 2002.
- MAYUMI, T.; TAKEZAWA, J.; TAKAHASHI, H.; KUWAYAMA, N.; FUKUOKA, T.; YAMADA, K.; NAKAO, M.; TAKAGI, K. Evaluation of intestinal mucosal integrity using serum diamine oxidase. **Dig Absorp**, v. 20, n. 1997; 20: 143–148.
- MAZESS, R.B.; BARDEN, H.; BISEK, J.; HANSON, J. Dual energy x-ray absorptiometry for total body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. **Am J Clin Nutr**, v. 51, n.6, p. 1106-1112, 1990.
- MCLACHLAN, A.J.; PONT, L.G. Drug metabolism in older people: a key consideration in achieving optimal outcomes with medicines. **J Gerontol a-Biol**, v. 67, n. 2, p. 175- 180, 2012.
- MEDZHITOV, R.; JANEWAY, C.A.; Innate Immunity: The virtues of a Nonclonal System of Recognition. **Cell**, v. 9, n. 3, p. 295-298, 1997.
- MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428-435, 2008.

- MENDOZA, F.A.; PUROHIT, S.; KENYON, L.; JIMENEZ, S.A. Severe eosinophilic syndrome associated with the use of probiotic supplements: a new entity? **Case Rep Rheumatol**, v. 12, p.934-324, 2012.
- MENEZES, T.N.; MARUCCI, M.F.N. Perfil dos indicadores de gordura e massa muscular corporal de idosos de Fortaleza, Ceará, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 23, n. 12, p. 2887-2895, 2007.
- MOLARIUS, A.; SEIDELL, J.C. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness--a critical review. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 22, n. 8, p. 719-727, 1998.
- MONTAGNA, W.; CARLISLE, K. Structural changes in ageing skin. **Br J Dermatol**, v. 122, n. 35, p. 61-70, 1990.
- MOORE, F.A.; MOORE, E.E.; POGGETTI, R.; MCANENA, O.J.; PETERSON, V.M.; ABERNATHY, C.M.; PARSONS, P.E. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. **J Trauma**, v. 31, n. 5, p. 629–636; 636–628, 1991.
- MORLEY, J.E.; VELLAS, B.; VAN KAN, G.A.; ANKERM S.D.; BAUER, J.M.; BERNABEI, R.; CESAR, M.; CHUMLEA, W.C.; DOEHNER, W.; EVANS, J.; FRIED, K.; GURALNIK, J.M.; KATZ, P.R.; MALMSTROM, T.K.; MCCARTER, R.J.; ROBLEDO, L.M.G.; ROCKWOOD, K.; VON HAEHLING, S.; VANDEWOUDE, M.F.; WALSTON, J. Frailty Consensus: A Call to Action. **JAMDA**, v. 14, n. 6, p. 392-397, 2013.
- MURASKO, D.M.; JIANG, J. Response of aged mice to primary virus infections. **Immunol Ver**, v. 205, p. 285–96, 2005.
- NAMIKAWA, T.; FUKUDOME, I.; KITAGAWA, H.; OKABAYASHI, T.; KOBAYASHI, M.; HANAZAKI, K.; Plasma Diamine Oxidase Activity Is a Useful Biomarker for Evaluating Gastrointestinal Tract Toxicities during Chemotherapy with Oral Fluorouracil Anti- Cancer Drugs in Patients with Gastric Cancer. **Oncology**, v. 82, n. 3, p. 147–152, 2012.

- NEISH, A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease. **Gastroenterology**, v. 136, n. 1, p. 65–80, 2009.
- NESCOLARDE, L.; PICCOLI, A.; ROMAN, A.; NUNEZ, A.; MORALES, R.; TAMAYO, J.; DOÑATE, T.; ROSELL, J. Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality. **Physiol Meas**, v. 25, n. 5, p. 1271-1280, 2004.
- NGUYEN, M.; PACE, A.J.; KOLLER, B.H. Age-induced reprogramming of mast cell degranulation. **J Immunol**, v. 175, n.9, p. 5701-5707. 2005.
- NICKLAS, B.J.; PENNINX, B.W.J.H.; CESARI, M.; KRITCHEVSKY, S.B.; NEWMAN, A.B.; KANAYA, A.M.; PAHOR, M.; JINGZHONG, D.; Harris, T.B. Association of Visceral Adipose Tissue with Incident Myocardial Infarction in Older Men and Women. **Am J Epidemiol**, v. 160, n.8, p. 741–749, 2004.
- NISHIKAWA, T.; EDELSTEIN, D.T.; DU, X.L.; YAMAGISHI, S.; MATSUMURA, T.; KANEDA, Y.; YOREK, Y.A.; BEEBEK, D., OATESK, P.J.; HAMMES, H.P.; GIARDINO, I.; BROWNLEE, M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. **Nature**, v. 404, n. 6779, p. 787-790, 2000.
- OLIVEIRA, C.M.B.; SAKATA, R.K.; ISSY, A.M.; GEROLA, L.R.; SALOMÃO, R. Citocinas e dor. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 61, n. 2, P. 260-265, 2011
- ORME, J.; REIS, J.; HERZ, E. Factorial and discriminate validity of the Center for Epidemiological Studies depression (CES-D) scale. **J Clin Psychol**, v. 42, n. 1, p. 28–33, 1986.
- OSTAN, R.; BUCCI, L.; CAPRI, M.; SALVIOLI, S.; SCURTI, M.; PINI, E.; MONTI, D.; FRANCESCHI, C. Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. **Neuroimmunomodulation**, v. 15, n. 4-6, p. 224–240, 2008.
- PASSERI, G.; PINI, G.; TROIANO, L.; VESCOVINI, R.; SANSONI, P.; PASSERI, M.; GUERESI, P.; DELSINGNORE, R.; PEDRAZZONI, M.; FRANCESCHI, C. Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 11, p. 5109–5115, 2003.

- PAULI, J.R.; CINTEA, D.E.; DE SOUZA, C.T.; ROPELLE, E.R. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 4, p. 399-408, 2009.
- PAWELEC, G.; AKBAR, A.; CARUSO, C.; SOLANA, R.; GRUBECK-LOEBENSTEIN, B.; WIKBY, A. Human immunosenescence: is it infectious? **Immunol Rev**, v. 205, p. 257–268, 2005.
- PAYETTE, H.; ROUBENOFF, R.; JACQUES, P.F.; DINARELLO, C.A.; WILSON, P.W.; ABAD, L.W.; HARRIS, T. Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. **J Am Geriatr Soc**, v. 51, n. 9, p. 1237-43, 2003.
- PENDYALA, S.; WALKER, J.M.; HOLT, P.R. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. **Gastroenterology**, v. 142, n. 5, p. 1100-1101, 2012.
- PERÉZ, M.M.; MATÍNEZ, A.B.; The Bristol scale - a useful system to assess stool form? **Rev Esp Enferm Dig**, v. 101, n. 5. P. 305-311, 2009.
- PERREAULT, M.; MARETTE, A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. **Nat Med**, v. 7, n. 10, p. 1138–1143, 2001.
- PICCOLI, A.; NESCOLARDE, L.; ROSELL, J. Conventional and vectorial analysis of bioimpedance in clinical practice. **Nefrologia**, v. 22, n. 3, p. 228-238, 2002.
- PIETROBELLI, A.; FORMICA, C.; WANG, Z.; HEYMSFIELD, S.B. Dual energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 271, n. 6pt1, p. E941-E951, 1996.
- PLOWDEN, J.; RENSHAW-HOELSCHER, M.; ENGLEMAN, C.; KATZ, J.; SAMBHARA, S. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. **Aging Cell**, v. 3, n. 4, p. 161-167, 2004.
- POWERS, J.S.; CHOI, L.; BITTING, R.; GUPTA, N.; BUCHOWSKI, M. Rapid measurement of total body water to facilitate clinical decision making in

hospitalized elderly patients. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64, n. 6, p. 664-669, 2009.

PRADO, C.M.M.; WELLS, J.C.K.; SMITH, S.R.; STEPHAN, B.C.M.; SIERVO, M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 5, p. 583-601, 2012

PRELOG, M.; Aging of the immune system: a risk factor for autoimmunity? **Autoimmun Rev**, v. 5, n. 2, p. 136-139, 2006.

PRICE, G.M.; UAUY, R.; BREEZE, E.; BULPITT, C.J.; FLETCHER, A.E. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. **Am J Clin Nutr**, v. 84, n. 2, p. 449-60, 2006.

QUINLAN, G.J.; MARTIN, G.S.; EVANS, T.W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. **Hepatology**, v. 41, n. 6, p. 1211-1219, 2005.

RAMPELLI, S.; CANDELA, M.; SEVERGNINI, M.; BIAGI, E.; TURRONI, S.; ROSELLI, M.; CARNEVALI, P.; DONINI, L.; BRIGIDI, P. A probiotics-containing biscuit modulates the intestinal microbiota in the elderly. **J Nutr Health Aging**, v. 17, n. 2, p. 166-72, 2013.

REID, M.B.; LI, Y.P. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: a cellular perspective. **Respir Res**, v. 2, n. 5, p. 269-272, 2001.

ROCHE, A.F. Antropometry and ultrasound. In: ROCHE, A.F.; HEYMFIELD, S.B.; LOHMAN, T.G.; Human Body Composition. **Human Kinetics**, 1996. p. 167-189.

Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. **Clin Geriatr**, v. 27, n. 1, p. 17-26, 2011.

ROOYACKERS, O.E.; ADEY, B.A.; ADES, P.A.; SREEKUMARAN, N. Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 93, n. 26, 15364-9, 1996.

- ROSSOL, M.; HEINE, H.; MEUSCH, U.; QUANDT, D.; KLEIN, C.; SWEET, M.J.; HAUSCHILDT, S. LPS induced cytokine production in human monocytes and macrophages. **Crit Rev Immunol**, v. 31, n. 5, p. 379-446, 2011.
- ROUBENOFF, R., CASTANEDA, C. Sarcopenia-understanding the dynamics of aging muscle. **JAMA**, v. 286, n. 10, p. 1230-1, 2001.
- ROUBENOFF, R.; PARISE, H.; PAYETTE, H.A.; ABAD, L.W.; D'AGOSTINO, R.; JACQUES, P.F.; WILSON, P.W.F.; DINARELLO, C.A.; HARRIS, T.B. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study **The American Journal of Medicine**, v. 115, n. 6, p. 429-435, 2003.
- ROUBENOFF, R. Sarcopenic obesity: does muscle loss cause fat gain? Lessons from rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Ann N Y Acad Sci**, v. 904, p. 553-7, 2000.
- ROUND, J.L.; MAZMANIAN, S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. **Nat Rev Immunol**, v. 9, n. 5, p. 313–323, 2009.
- RUI, L.; Yuan, M.; Frantz, D.; Shoelson, S.; White, M.F. SOCS-1 and SOCS-3 Block Insulin Signaling by Ubiquitin-mediated Degradation of IRS1 and IRS2*. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n.44, p. 42394-98, 2002
- SAMAD, F.; YAMAMOTO K.; PANDE, M.; LOSKUTOFF, D.J. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice. **Mol Med**, 3:37–48 v.3, n. 1, p. 37-48, 1997.
- SARTIPY, P.; LOSKUTOFF, D.J. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. **Proc Natl Acad Sci U. S. A.**, v. 100, n. 12. P. 7265-7270, 2003.
- SHANLEY, D.P.; AW, D.; MANLEY, N.R.; PALMER, D.B. An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence. **Trends Immunol**, v. 30, n. 7, p. 374-381, 2009.
- SCHOELLER, D.A.; HYDROMETRY, I.N. Human Body Composition, edited by Heymsfield SB, Lohman G, Wang ZM, Going SB. **Human Kinetics**, 2005, p.35-50.

- SCHRAGER, E.; METTER, J.; SIMONSICK, E.; BLE, A.; BANDINELLI, S.; LAURETANI, F.; FERRUCCI, L. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. **J Appl Physio**, v. 102, n. 3, p. 919–925, 2007.
- SEKIROV, I.; RUSSEL, S.L.; ANTUNES, C.M.; FINLAY, B.B. Gut Microbiota in Health and Disease **Physiological Reviews**, v. 90, n. 3, p. 859-904, 2010.
- SHENG, H.P.; HUGGINS, R.A. A review of body composition studies with emphasis on total body water and fat. **Am J Clin Nutr**, v. 32, n. 3, p. 630-647, 1979.
- SHI, H.; KOKOEVA, M.V.; INOUE, K.; TZAMELI, I.; YIN, H.; FLIER, J.S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 116, n. 11, p. 3015-3025, 2006.
- SIMPSON, J.A.; LOBO, D.N.; ANDERSON, J.A.; MACDONALD, I.A.; PERKINS, A.C. Body water compartment measurements: a comparison of bioelectrical impedance analysis with tritium and sodium bromide dilution techniques. **Clin Nutr**, v. 20, n. 4, p. 339-343, 2001.
- SLIFKA, M.K.; WHITTON, J.L. Clinical implications of dysregulated cytokine production. **J Mol Med (Berl)**, v. 78, n. 2, p. 74-80, 2000.
- STEARNS-KUROSAWA, D.J.; OSUCHOWSKI, M.F.; VALENTINI, C.; KUROSAWA, S.; REMICK, D.G. The pathogenesis of sepsis. **Annu Rev Pathol**, v. 6, p. 19-48, 2011.
- STRANDBERG, T.E.; PITKÄLÄ, K.H.; Frailty in elderly people. **Lancet**, v. 369, n. 9570, p. 1328–1329, 2007.
- STROWSKI, M.Z.; WIEDENMANN, B.. Probiotic carbohydrates reduce intestinal permeability and inflammation in metabolic diseases. **Gut**, v. 58, n. 8, p. 1044– 1445, 2009.
- STRYJECKI, C.; MUTCH, D.M. Fatty acid-gene interactions, adipokines and obesity. **Eur J Clin Nutr**, v. 65, n. 3, p. 285-97, 2005.

- SULLIVAN, A.; NORD, C.E.; EVENGARD, B. Effect of supplement with lactic-acid producing bacteria on fatigue and physical activity in patients with chronic fatigue syndrome. **Nutr J**, v. 26, p. 8-14, 2009.
- SWIDSINSKI, A.; LOENING-BAUCKE, V.; THEISSIG, F.; ENGELHARDT, H.; BENGMARK, S.; KOCH, S.; LOCHS, H.; DÖRFFEL, Y.; Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. **Gut**, v. 56, n. 3, p. 343-350, 2006.
- TIELAND, M.; DIRKS, M.L.; VAN DER ZWALUW, N.; VERDIJK, L.B.; VAN DE REST, O.; DE GROOT, L.C.; VAN LOON, L.J. Protein Supplementation Increases Muscle Mass Gain During Prolonged Resistance-Type Exercise Training in Frail Elderly People: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **J Am Med Dir Assoc**, v 13, n. 8, p. 713-9, 2012.
- TONGEREN, S.P.; SLAETS, J.P.J.; HARMSSEN, H.J.M.; WELLING, G.W. Fecal Microbiota Composition and Frailty. **App Env Microbiol**, v. 71, n. 10, p. 6438–6442, 2005.
- TOSO, S.; PICCOLI, A.; GUSELLA, M.; MENON, D.; CREPALDI, G.; BONONI, A.; FERRAZZI, E. Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. **Nutrition**, v. 19, n. 6, p. 510–4, 2003.
- VAN KAN, G.A.; ROLLAND, Y.; ANDRIEU, S.; BAUER, J.; BEAUCHET, O.; BONNEFOY, M.; CESARI, M.; DONINI, L.M.; GILLETTE-GUYNNET, L.; INZITARI, M.; NOURHASHEMI, F.; ONDER, G.; RITZ, P.; SALVA, A.; VISSER, M.; VELLAS, B. Gait speed at usual pace as predictor of adverse outcomes. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 13, n. 10, p. 881-889, 2009.
- VANDERJAGT, D.J.; HUANG, Y.S.; CHUANG, L.T.; BONNETT, C.; GLEW, R.H. Phase angle and n-3 polyunsaturated fatty acids in sickle cell disease. **Arch Dis Child**, v. 87, n. 3, p. 252–254, 2002.
- VASTO, S.; MALAVOLTA, M.; PAWELEC, G. Age and immunity. **Immun Ageing**, v. 3, n. 2, p. 1-6, 2006.

- VAZQUEZ, G.; DUVAL, S.; JACOBS, D.R. JR.; SILVENTOINEN, K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. **Epidemiol Rev**, v. 29, p. 115-128, 2007.
- VGONTZAS, A.N.; PAPANICOLAOU, D.A.; BIXLER, E.O.; KALES, A.; TYSON, K.; CHROUSOS, G.P. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. **J Clin. Endocrinol. Metab**, v. 82, n. 5, p. 1313–1316, 1997.
- VIEIRA, R.A.; GUERRA, R.O.; GIACOMIN, K.C.; VASCONCELOS, K.S.S.; ANDRADE, A.C.S.; PEREIRA, L.S.M.; DIAS, J.M.D.; DIAS, R.C. Prevalência de fragilidade e fatores associados em idosos comunitários de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: dados do Estudo FIBRA. **Cad. Saúde Pública**, 29(8):1631-1643, 2013
- VISSER, M.; BOUTER, L.M.; MCQUILLAN, G.M.; WENER, M.H.; HARRIS, T.B. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. **JAMA**, v. 282, n. 22, p. 2131-2135, 1999.
- VOEHRINGER, D. Basophil modulation by cytokine instruction. **Eur J Immunol**, v. 42, n. 10, p. 2544-2550, 2012.
- VULEVIC, J.; DRAKOULARAKOU, A.; YAGOOB, P.; TZORTZIS, G.; GIBSON, G.. Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers. **Am J Clin Nutr**, n. 88, v. 5, p. 1438-46, 2008.
- WIIG, H. Pathophysiology of tissue fluid accumulation in inflammation. **J Physiol**, v. 15, n. 589, p. 2945–2953, 2011.
- WANG, Z.; XIAO, G.; YAO, Y.; GUO, S.; LU, K.; SHENG, Z. The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats. **J Trauma**, v. 61, n. 3, p. 650-7, 2006.
- WANG, Z.T.; YAO, Y.M.; XIAO, G.X.; SHENG, Z.Y. Risk factors of development of gut-derived bacterial translocation in thermally injured rats. **World J Gastroenterol**, v. 10, n. 11, p. 1619-24, 2004.

- WEISBERG, S.P.; MCCAN, D.; DESAI, M.; ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R.L.; FERRATNE, A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 112, n. 12, p. 1796-1808, 2003.
- WELLEN, K.E.; HOTAMISLIGIL, G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 112, n. 12, p. 1785–1788, 2003.
- WISCHMEYER, P.E. Glutamine: role in gut protection in critical illness. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 9, n. 5, p. 607-12, 2006.
- WOLFE, R. Assessment of Body Composition. In: Wolfe R Radioactive and stable tracers in biomedicine: principles of kinetic analysis. **New York: Wiley-Liss**; 1992. p.189-197.
- WOO, J.; HO, S.C.; YU, A.L, SHAM, A. Is waist circumference a useful measure in predicting health outcomes in the elderly? **Int J Obes Relat Metab Disord**, n. 26, v. 10, p. 1349-1355, 2002.
- WOODMANSEY, E.J. Intestinal bacteria and ageing. **J Appl Microbiology**, v. 102, n. 5, p. 1178-1186, 2007.
- XUE, Q.L. The frailty syndrome: definition and natural history. **Clin Geriatr Med**, v. 27, n. 1, p. 1-15, 2011.
- XU, H. BARNES, G.T.; YANG, Q.; TAN, G.; YANG, D.; CHOU, C.J.; SOLE, J.; NICHOLS, A.; ROSS, J.S.; TARTAGLIA, LA.; CHEN, H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity- related insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 112, n. 12, p. 1821-1830, 2003.
- YAGI, T.; SATO, A.; HAYAKAWA, H.; IDE, K. Failure of aged rats to accumulate eosinophils in allergic inflammation of the airway. **J Allergy Clin Immunol**, v. 99, n (1 pt 1), p. 38-47, 1997.
- YE, D.; MA, I.; MA, T.Y. Molecular mechanism of tumor necrosis factor-alpha modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 290, n. 3, p. G496–G504, 2006.
- ZHANG, J.M.; AN, J. Cytokines, inflammation, and pain. **Int Anesthesiol Clin**, v. 45, n. 2, p. 27-37, 2007.

ZHANG, S.; LI, C.Z.; YAN, H.; QIU, W.; CHEN, Y.G.; WANG, P.H.; WENG, S.P.; HE, J.G. Identification and Function of Myeloid Differentiation Factor 88 (MyD88) in *Litopenaeus vannamei* PLoS One 2012;7(10):e47038.

ZILBERSTEIN, B.; QUINTANILHA, A.G.; SANTOS, A.G.; PAJECKI, D.; MOURA, E.G.; ALVES, P.R.; MALUF FILHO, F.; DE SOUZA, J.A.; GAMA-RODRIGUES, J. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 63, n. 1, p. 47-54, 2007.

Anexo 1.

ANAMNESE		ID:
IDENTIFICAÇÃO				
Nome				
Data de nascimento		Sexo		
Endereço				
Telefones				
Outros contatos				
Escolaridade				
Renda média familiar	(Salários mínimos)			
MEDICAMENTOS				
Medicamento	Modo de usar			
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO				
Doença Inflamatória intestinal	Não ☐	Sim ☐	Qual:	
Antibiótico	Não ☐	Sim ☐	Qual:	
Suplemento alimentar	Não ☐	Sim ☐	Qual:	

Substância pré-biótica	Não ☐	Sim ☐	Qual:
Substância pré-biótica	Não ☐	Sim ☐	Qual:
Substância simbiótica	Não ☐	Sim ☐	Qual:
Substância laxativa	Não ☐	Sim ☐	Qual:
Outras	Não ☐	Sim ☐	Qual:
ANTROPOMETRIA			
Peso		IMC	
Altura			
Circunferências		Quadril	
Braço		Coxa	
Abdominal		Panturrilha	
Dobra	1ª medida	2ª medida	3ª medida
Cutânea			
Bicipital			
Tricipital			
Subescapular			
Abdominal			
Supra ilíaca			
Coxa			
Panturrilha			
Densidade corporal		Percentual de massa gorda	Percentual de massa magra
CRITÉRIOS DE FRAGILIDADE			
Força de preensão palmar	1ª medida	2ª medida	3ª medida
Lentidão	1ª medida	2ª medida	3ª medida
Perda de peso não intencional		Não ☐	Sim ☐
Exaustão	Eu sinto que tudo que eu fiz foi um esforço	Não ☐	Sim ☐
	Eu não consigo seguir adiante	Não ☐	Sim ☐
Atividade Física		Escore total IPAQ	
FUNCIONAMENTO INTestinal			
Escala de Bristol	Tipo 1	Pedaços separados, duros como amendoim
	Tipo 2	Forma de salsicha, mas segmentada
	Tipo 3	Forma de salsicha, mas com fendas na superfície
	Tipo 4	Forma de salsicha ou cobra, lisa e mole
	Tipo 5	Pedaços moles, mas com contornos nítidos

	Tipo 6	Pedaços aerados, contornos esgarçados
	Tipo 7	Aquosa, sem pedaços sólidos
Critérios de Roma III	Esforço em pelo menos 25% das evacuações	Não ☐	Sim ☐
	Fezes endurecidas ou fragmentadas em pelo menos 25% das evacuações	Não ☐	Sim ☐
	Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações	Não ☐	Sim ☐
	Sensação de obstrução ou interrupção da evacuação em pelo menos 25% das evacuações	Não ☐	Sim ☐
	Manobras manuais facilitatórias em pelo menos 25% das evacuações	Não ☐	Sim ☐
	Menos de 3 evacuações por semana	Não ☐	Sim ☐
Aceita receber lembretes para o consumo do suplemento		Não ☐	Sim ☐

Anexo 2.

ESCALA DE BRISTOL		
Tipo 01		Pedaços separados, duros como amendoim
Tipo 02		Forma de salsicha, mas segmentada
Tipo 03		Forma de salsicha, mas com fendas na superfície
Tipo 04		Forma de salsicha ou cobra, lisa e mole
Tipo 05		Pedaços moles, mas contornos nítidos
Tipo 06		Pedaços aerados, contornos esgarçados
Tipo 07		Aquosa, sem peças sólidas

Anexo 3.

QUADRO 1 Questionário de atividade física habitual										
Por favor, circule a resposta apropriada para cada questão pensando nos últimos 12 meses: 1. Você pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses: sim/não Qual esporte ou exercício físico você pratica ou praticou mais frequentemente? <input type="text"/> - quantas horas por semana? <input type="text"/> - quantos meses por ano? <input type="text"/> Se você faz ou fez um segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo? <input type="text"/> - quantas horas por semana? <input type="text"/> - quantos meses por ano? <input type="text"/>										
2. Em comparação com outros da minha idade, eu penso que minha atividade física durante as horas de lazer é: muito maior/maior/a mesma/menor/muito menor	5	4	3	2	1					
3. Durante as horas de lazer eu souo: muito frequentemente/freqüentemente/algumas vezes/raramente/nunca	5	4	3	2	1					
4. Durante as horas de lazer eu pratico esporte ou exercício físico: nunca/raramente/algumas vezes/freqüentemente/muito frequentemente	1	2	3	4	5					
5. Durante as horas de lazer eu vejo televisão: nunca/raramente/algumas vezes/freqüentemente/muito frequentemente	1	2	3	4	5					
6. Durante as horas de lazer eu ando: nunca/raramente/algumas vezes/freqüentemente/muito frequentemente	1	2	3	4	5					
7. Durante as horas de lazer eu ando de bicicleta: nunca/raramente/algumas vezes/freqüentemente/muito frequentemente	1	2	3	4	5					
8. Durante quantos minutos por dia você anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras? < 5/5-15/16-30/31-45/> 45	1	2	3	4	5					
Total em minutos										

Anexo 4.**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título da pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL SOBRE A PERMEABILIDADE INTESTINAL, A INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E CONSEQUÊNCIAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE IDOSOS.

Você está sendo convidado a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de algumas substâncias nutricionais no estado nutricional (que é uma forma de avaliar sua saúde) e na composição corporal (que significa saber quanto do seu peso corporal é composto por gordura, e quanto é composto por músculos, água e ossos). Cabe ressaltar que entende-se como “suplemento” uma substância (no caso do nosso estudo será um pó), que tem como objetivos complementar ou incluir alguns elementos à dieta. Você poderá receber um dos três diferentes tipos de suplemento: uma substância simbiótica (que consiste de uma combinação de bactérias benéficas ao intestino, assim como existe em iogurtes disponíveis no mercado), ou um aminoácido chamado glutamina (que é parte de uma proteína, componente comum de nossas dietas), ou uma substância denominada placebo (que não faz nenhum efeito ao organismo), e que será utilizada apenas para controle dos resultados. O nome da substância escolhida como placebo é maltodextrina, que é um tipo de carboidrato. O estudo será do tipo duplo cego, isto é, nem você e nem o pesquisador saberão, no momento do recebimento dos suplementos, qual dos três diferentes tipos você estará recebendo. Somente no final do estudo é que os suplementos serão revelados. Ou seja, ao final do experimento você será informado do tipo de substância que recebeu durante o experimento. Você deverá portanto, ingerir dois envelopes, diariamente, durante seis meses. Para avaliar os resultados da suplementação, você será submetido às seguintes avaliações, antes de começar e após o término do experimento: - peso, estatura, que serão avaliados por equipamentos portáteis (balança e estadiômetro), a circunferência do seu braço, cintura, quadril e de sua batata da perna (com uma fita métrica); composição corporal- com um aparelho chamado adipômetro, que apenas aperta ligeiramente a sua gordura no braço, nas costas, no braço, na batata da perna e no abdômen; composição corporal do DEXA, que é um exame de raio-x do corpo todo (que você fará em um laboratório especializado, e para o qual deverá permanecer deitado em uma maca por cerca de 20 minutos); bioimpedância, que avalia quanto de água você tem no corpo, através de um aparelho que utiliza eletrodos como os do eletrocardiograma (para esse exame você também permanecerá deitado em uma maca por cerca de 5 minutos); - coleta de sangue- que será feita por um profissional especializado, após jejum de oito horas. O seu sangue será avaliado para identificar inflamação corporal. Todo o material utilizado para

todos os exames são descartáveis e esterilizados. Durante todo o período de nosso experimento, nós iremos pedir para você anotar a sua ingestão de alimentos e bebidas. Todos os exames serão realizados com uma cópia que será entregue para você. Nós explicaremos todos os resultados, e você também poderá mostrar para seu médico. A sua participação nesta pesquisa oferece a você um risco baixo. Podemos considerar como sendo risco: você se sentir constrangido ao ter as medidas de seu corpo coletadas, medo de coletar sangue, formação de gases intestinais. Algumas informações também são importantes: - você pode nos procurar a qualquer momento, caso necessite de mais explicações; - a qualquer momento que desejar, você pode retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo a você; - todos os dados que coletarmos não terão o seu nome divulgado, ou seja, o trabalho é anônimo e os seus dados servirão apenas para trabalhos científicos que pretendem colaborar com os estudos sobre o envelhecimento.

Os pesquisadores que conduzirão o estudo são:

João Valentini Neto- Pesquisador- E-mail: joaoneto@usp.br – tel. (15) 9782 7313

Angélica Freitas- Pesquisadora - E-mail: angelicampf@yahoo.com.br- tel. 99107 0991

Sandra Maria Lima Ribeiro (Coordenadora do projeto) E-mail: smlribeiro@usp.br

O contato com o Comitê de ética em pesquisas da EACH/USP é:

Luís Fernando S. Moraes (Responsável): Telefone: 3091-1046. E-mail: cep-each@usp.br

(Atendimento de Segunda a Sexta-feira, das 10h às 12h e das 14h às 16h)

A partir da sua concordância em participar do estudo, você assinará duas cópias do presente termo, sendo que uma cópia ficará em suas mãos e a outra cópia ficará arquivada com os pesquisadores.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL SOBRE A PERMEABILIDADE INTESTINAL, A INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E CONSEQUÊNCIAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE IDOSOS.

Eu, _____, RG _____, endereço _____, data de nascimento __/__/__, declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo __, de _____ de _____

Assinatura do sujeito de pesquisa

ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

(nome legível)

Comitê de ética em pesquisa: Luís Fernando S. Moraes (Responsável): Telefone: 3091-1046.

Email: cep-each@usp.br

Anexo 5.

ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS
E HUMANIDADES - EACH/USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL SOBRE A PERMEABILIDADE INTESTINAL, A INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E CONSEQUÊNCIAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE IDOSOS

Pesquisador: Sandra Maria Lima Ribeiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 06109712.6.0000.5390

Instituição Proponente: Escola de Artes, Ciências e Humanidades - EACH/USP

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo ((FAPESP))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 200.870

Data da Relatoria: 05/02/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto trata-se de uma investigação sobre os efeitos de determinadas intervenções com suplementos nutricionais, com efeito em aspectos relativos ao intestino e à inflamação sistêmica, que podem resultar em efeitos benéficos na composição corporal de idosos. A inflamação sistêmica, com provável origem no intestino e no tecido adiposo, guarda relação importante com as alterações na composição corporal associadas ao envelhecimento. O presente estudo pretende testar três hipóteses: a-) A modulação da microbiota intestinal por meio de substâncias simbióticas colabora com a mudança no padrão de inflamação sistêmica, minimizando a perda de massa magra em idosos; b-) A modulação da permeabilidade intestinal pela ingestão de suplemento à base de glutamina pode reduzir a perda de massa magra em idosos; c-) Um programa de educação nutricional é suficiente para reduzir a inflamação e alterações da

Endereço: Av. Arlindo Bettio, nº 1000

Bairro: Ermelino Matarazzo

CEP: 03.828-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-1046

E-mail: cep-each@usp.br

composição

corporal relacionadas ao envelhecimento, sem necessidade de suplementação nutricional. Serão estudados 60 idosos, que serão submetidos aos seguintes procedimentos: randomização (de forma duplo-cego) em três grupos que farão ingestão de diferentes suplementos: - substância simbiótica; - glutamina; ou -placebo. Um mês antes da randomização, e durante todo o estudo, os participantes serão submetidos a atividades de educação nutricional, semanalmente (no primeiro mês) e quinzenalmente (a partir do segundo mês). Todos serão avaliados no início e no final do programa quanto a: medidas antropométricas, composição corporal por DEXA e BIA, nível de atividade física, concentração plasmática de citocinas inflamatórias, marcadores de permeabilidade intestinal, e análise da dieta. Ao final do estudo, os resultados serão comparados entre grupos e intragrupos (comparação entre resultados iniciais e finais).

Objetivo da Pesquisa:

Identificar e comparar estratégias nutricionais que possam reduzir a inflamação sistêmica de origem intestinal, diminuindo consequentemente, a perda muscular em idosos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador descreve que "haverá risco mínimo" no projeto, coloca que poderá haver complicações decorrentes da coleta de sangue, dificuldades para preenchimento de diários alimentares, constrangimentos para realização das medidas antropométricas.

Os critérios de inclusão: Serão recrutados 60 idosos, de ambos os sexos, com idades entre 60 e 75 anos, independentes fisicamente e não institucionalizados, que atendam a pelo menos um dos critérios de fragilidade biológica propostos por Fried et al (2001).

Como critérios de exclusão, os indivíduos não poderão relatar nenhuma doença inflamatória intestinal aguda ou crônica, não deverão estar fazendo uso de antibióticos, não deverão estar fazendo uso de

Endereço: Av. Arlindo Bettio, nº 1000
Bairro: Ermelino Matarazzo CEP: 03.828-000
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)3091-1046 E-mail: cep-each@usp.br

suplementos

protéico, anabolizante ou outro medicamento destinado a manter ou aumentar a massa muscular, assim como não deverão fazer uso de qualquer substância potencialmente probiótica, prebiótica ou simbiótica disponível no mercado, ou qualquer outro suplemento alimentar.

Os benefícios citados são: Estratégias que previnam a sarcopenia e consequentemente a síndrome da fragilidade que podem colaborar com o envelhecimento bem sucedido.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante na gerontologia. Será realizada em 3 etapas, sendo:

Etapa 1- pré-avaliações e educação nutricional

Após o recrutamento dos voluntários, todos serão avaliados quanto a medidas antropométricas, nível de atividade física e concentração de citocinas plasmáticas. As aulas de educação nutricional continuarão sendo ministradas, quinzenalmente, durante os seis meses de suplementação nutricional, para todos os participantes. Nas aulas, será reforçada a importância de elaboração do registro alimentar semanal, e do uso recomendado dos suplementos a serem distribuídos na Etapa 2.

Etapa 2- Distribuição em grupos experimentais e suplementação

Na Etapa 2 terá início a distribuição dos participantes, de forma duplo-cego, em três grupos, com 20 indivíduos em cada grupo, que receberão os suplementos, e serão submetidos a avaliações iniciais e finais:

- . Grupo SIM- receberá, diariamente, uma dose do simbiótico, após a última refeição do dia.
- . Grupo GLU- o grupo receberá, diariamente, em uma única dose, com uma média de 0,5g de glutamina por quilograma de peso corporal.
- . Grupo PLA- esse grupo receberá cápsulas similares aos demais grupos, e será orientado a ingerir nos mesmos horários que os demais.

Serão realizadas várias avaliações:

- Anamnese geral, com questões relativas a funcionamento intestinal, nível de atividade física e histórico de doenças.

Endereço: Av. Arlindo Bettio, nº 1000

Bairro: Ermeino Matarazzo

CEP: 03.828-000

UF: SP Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-1046

E-mail: cep-each@usp.br

ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES - EACH/USP

- Ingestão dietética: os participantes preencherão registros alimentares, após esclarecimentos e treinamento inicial.
 - Nível de atividade física: será avaliado a partir da aplicação do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), versão curta.
 - O nível de
 - a-) Teste da lactulose/manitol- de acordo com o método descrito por Farhadi et al (2003) e padronizado por Mendonça et al (2009). A preparação do material e a leitura das amostras será realizada no Instituto de
 - b-) Concentração plasmática de LPS- por fluorimetria, a partir do kit comercial denominado IMUNOLISA ®. A preparação do material e a leitura das amostras será realizada no Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista- UNESP.
 - Medidas antropométricas: O peso e a estatura serão avaliados por equipamentos portáteis (balança e estadiômetro), e a partir dessas duas medidas será calculado o índice de massa corporal ($IMC = \frac{\text{peso}}{\text{altura}^2}$).
 - Composição corporal por Bioimpedância elétrica: A resistência (R) e a reactância (Xc) serão medidas em Ohms a 50kHz em todos os participantes, utilizando o equipamento de bioimpedância (BIA) Biodinamics modelo 450e).
 - Composição corporal por DEXA: os participantes serão submetidos a análise da composição corporal por DEXA de corpo todo. Para tal, eles serão inicialmente pesados em uma balança convencional, e em seguida repousarão sobre a maca do aparelho. O feixe de raios-X percorrerá o corpo todo, em uma análise que levará cerca de 20 minutos. As análises serão interpretadas para a massa óssea, massa de gordura e massa muscular, a partir de um software para adultos. A análise por DEXA será realizada no Rhesus- Medicina Diagnóstica.
- Os instrumentos de avaliação (questionários) foram anexados no projeto. O Cronograma está adequado, bem como, o orçamento de gastos que tem o financiamento da FAPESP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados. No TCLE há uma explicação detalhada sobre a pesquisa, no qual explicita que o risco será baixo. A palavra "suplementação" foi melhor explicada para melhor entendimento pelo sujeito da pesquisa.

Recomendações:

O Projeto contribuirá para a manutenção da qualidade de vida do Idoso. As recomendações abaixo

Endereço: Av. Arlindo Bettio, nº 1000
 Bairro: Ermelino Matarazzo CEP: 03.829-000
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)3091-1046 E-mail: cep-each@usp.br

ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS
E HUMANIDADES - EACH/USP

foram totalmente atendidas:

- Explicitar onde serão recrutados os idosos e em que local serão coletados as informações para as avaliações e local para educação alimentar, exceto exames que o pesquisador informou o local a serem realizados;
- Explicitar que os sujeitos, inclusive os que receberam os placebos sejam, ao final, informados sobre o tipo de suplemento que receberam;
- Anexar os instrumentos que serão utilizados nas avaliações;
- Quanto ao TCLE:
 - . deixar mais claro a palavra "suplementação" para melhor entendimento pelo sujeito da pesquisa;
 - . deixar claro de que haverá duas cópias, sendo uma para o pesquisador e outra para o sujeito da pesquisa;
 - . colocar ao final o CEP-EACH com telefone e e-mail;
 - . Inserir no TCLE a informação de que, ao final da pesquisa, todos os sujeitos serão esclarecidos sobre o tipo e a dose do suplemento ingerido;
 - . Ao entregar o TCLE, rubricar todas as vias e folhas, pelo pesquisador e pelo sujeito da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram totalmente atendidas pelo pesquisador. Recomendo que estes idosos, participantes da pesquisa, sejam monitorados após a realização da pesquisa por um determinado tempo a ser definido pela pesquisadora. Sugiro a aprovação do referido projeto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Perante as pendências atendidas pelo pesquisador em relação ao projeto, consideramos que o mesmo poderá ser desenvolvido sob o ponto de vista ético.

Endereço: Av. Arturdo Setio, nº 1000

Bairro: Ermelino Matarazzo

CEP: 03.828-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-1046

E-mail: cep-each@usp.br

ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS
E HUMANIDADES - EACH/USP

SAO PAULO, 20 de Fevereiro de 2013

Assinador por:
Rosa Yuka Sato Chubaci
(Coordenador)

Endereço: Av. Arlindo Bettio, nº 1000

Bairro: Ermelino Matarazzo

CEP: 03.828-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-1046

E-mail: cep-each@usp.br

Anexo 6.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Secretaria de Pós-Graduação**Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de
Mestrado/Doutorado**

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a arguição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para arguir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a arguição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a arguição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na arguição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 23 de maio de 2014.

Prof. Dr. Adalberto Pessoa Junior
Presidente da CPG/FCF/USP

Anexo 7.

26/11/2014

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (João Valentini Neto)

João Valentini Neto

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/353670038540205>
Última atualização do currículo em 26/09/2014

Possui graduação em Gerontologia pela Universidade de São Paulo(2011). (Texto gerado automaticamente pela aplicação CVLattes)

Identificação

Nome João Valentini Neto
Nome em citações bibliográficas VALENTINI NETO, J.;Neto, João Valentini;NETO, JOÃO

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2012 Mestrado em andamento em Nutrição Humana Aplicada (Conselho CAPES 3).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Efeitos da suplementação com simbióticos sobre composição corporal e marcadores inflamatórios de idosos em risco de fragilidade, Orientador: Sandra Maria Lima Ribeiro.
2007 - 2011 Graduação em Gerontologia.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Formação Complementar

2011 - 2011 Design Thinking. (Carga horária: 36h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
2010 - 2010 Tratamento Familiar para Anorexia Nervosa. (Carga horária: 3h).
Instituto de Psiquiatria HCFMUSP.
2009 - 2009 Nutrição Hospitalar. (Carga horária: 3h).
Núcleo de Estudo Avançados em Nutrição.
2009 - 2009 Alimentos Funcional. (Carga horária: 3h).
Núcleo de Estudo Avançados em Nutrição.

Atuação Profissional

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Vínculo Institucional

2013 - 2013 Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Estagiário PAE, Carga horária: 6
Vínculo Institucional
2012 - 2012 Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Estagiário PAE, Carga horária: 6
Vínculo Institucional
2010 - 2010 Vínculo: Estudante Bolsista, Enquadramento Funcional: Estudante Bolsista, Carga horária: 12

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizar/doi?doi=K443134716>

16

Instituto de Psiquiatria HCFMUSP, IPQ, Brasil.

Vínculo Institucional

2010 - 2010

Outras informações

Vínculo: Estagiário, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 4
Estágio curricular V: Desenvolvimento de planos de acompanhamento gerontológico junto à equipe multiprofissional; atividades educativas para a saúde.

Instituição de Longa Permanência "A Mão Branca", ILPI, Brasil.

Vínculo Institucional

2010 - 2010

Outras informações

Vínculo: Estagiário, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 4
Estágio Curricular VI: Instituição de Longa Permanência para Idosos - A Mão Branca

Unidade de Referência da Saúde do Idoso, URSI, Brasil.

Vínculo Institucional

2009 - 2009

Outras informações

Vínculo: Estagiário, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 4
Estágio Curricular IV - URSI S6/Santa Cecília: Acompanhamento domiciliar de idosos junto à equipe multiprofissional; desenvolvimento e monitorização de planos de intervenção pessoais e familiares.

Centro de Referência de Assistência Social, CRAS, Brasil.

Vínculo Institucional

2009 - 2009

Outras informações

Vínculo: Estagiário, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 4
Estágio Curricular III - Núcleo de Convivência Imã Idelfranca: Identificação de problemas e desenvolvimento de ações socioeducativas.

Observatório da Longevidade Humana e Envelhecimento - OLHE, OLHE, Brasil.

Vínculo Institucional

2009 - 2009

Outras informações

Vínculo: Estagiário, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 20
Estagiário/colaborador no Projeto Condomínio Amigo do Idoso.

Instituto Paulista de Geriatria e Gerontologia, IPGG, Brasil.

Vínculo Institucional

2008 - 2008

Outras informações

Vínculo: Estagiário, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 4
Estágio Curricular I - Centro de Referência do Idoso: Observação e elaboração de propostas interventivas na otimização do atendimento ao cliente.

Sistema Único de Saúde, SUS, Brasil.

Vínculo Institucional

2008 - 2008

Outras informações

Vínculo: Estagiário, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 4
Estágio Curricular II - Unidade Básica de Saúde Niter-Operária: Integração e capacitação teórico-prática de equipe multiprofissional.

Projetos de pesquisa

2012 - Atual

EFETO DA SUPLEMENTAÇÃO DE NUTRIENTES NA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE IDOSOS: ESTUDO RANDOMIZADO DUPLO-

26/11/2014

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (João Valentini Neto)

CEGO

Descrição: A perda de massa muscular, ou a sarcopenia do envelhecimento, está relacionada à perda de capacidades físicas e pode culminar na síndrome da fragilidade. Estratégias para minimizar essa perda, portanto, estão atreladas ao envelhecimento bem sucedido. Uma das explicações para essas perdas se encontra na inflamação sistêmica, que pode reduzir a capacidade muscular de síntese proteica. Por sua vez, a inflamação sistêmica que acompanha a velhice é atribuída, entre outros fatores à centralização da gordura corporal e/ou a modificações na estrutura celular e na microbiota intestinal. Desta forma, estratégias que preservem ou melhorem as características metabólicas e fisiológicas intestinais, podem ser importantes na perspectiva de preservar a massa corporal magra. No presente projeto serão testadas substâncias simbióticas e a glutamina.

Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.

2010 - 2011

Integrantes: João Valentini Neto - Integrante / Angélica Marques Pina de Freitas - Integrante / Ribeiro, Sandra Maria Lima - Coordenador.

Efeitos da ingestão de compostos simbióticos sobre a massa muscular de idosos

Descrição: O projeto procura avaliar os efeitos da ingestão diária de substâncias simbióticas sobre marcadores de inflamação e consequentemente sobre a desaceleração da perda de massa muscular em idosos.

Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Integrantes: João Valentini Neto - Integrante / Sandra Maria Lima Ribeiro - Coordenador.

Áreas de atuação**Idiomas****Inglês**

Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Razoavelmente.

Produções

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica

1. ★ AZEVEDO-MARTINS, A. K. ; SILVA, G. R. ; CHEARELLI, T. M. ; ALMEIDA, E. B. ; VALENTINI NETO, J. ; NUNES, V. A. . Aesthetic Learning: Art as an Integrating Element in the Teaching-Learning Process in the Superior Education. *Journal of Arts and Humanities*, v. 3, p. 1-6, 2014.

2. ★ NETO, JOÃO ; DE MELO, CAMILA ; RIBEIRO, SANDRA . Effects of Three-Month Intake of Synbiotic on Inflammation and Body Composition in the Elderly: A Pilot Study. *Nutrients (Basel)* **5**, v. 5, p. 1276, 2013.

Resumos publicados em anais de congressos

1. ★ VALENTINI NETO, J. ; MELO, C. M. ; RIBEIRO, S. M. L. . EFFECTS OF SYMBIOTIC SUPPLEMENTATION ON INFLAMMATION AND BODY COMPOSITION IN ELDERLY: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND STUDY. In: THE 20th IAGG

<http://biocatalysis.cmpq.br/biucaterai/visualizar.do?id=1443134778>

3/5

24/11/2014

Currículo do Sistema de Currículo de Letras (João Valentini Neto)

world congress of gerontology and geriatrics, 2013, Seoul. In: Journal of Nutrition, Health & Aging, 2013. v. 17. p. s549-s549.

2. ★ **VALENTINI NETO, J.**; **RIBEIRO, S. M. L.**; Freitas, A. M. P.; URASAKI, R. Physical activity energy expenditure of healthy elderly people: relationship with diet and anthropometric variables. In: ACSM Annual Meeting, 2011, Denver - CO. ACSM 58th Annual Meeting, 2011. v. 43. p. 650-650.

3. **VALENTINI NETO, J.**; **RIBEIRO, S. M. L.**; Freitas, A. M. P.; URASAKI, R. Physical activity energy expenditure of healthy elderly people: relationship with diet and anthropometric variables. In: ACSM Annual Meeting, 2011, Denver. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2011. v. 43. p. s560-s560.

4. **RIBEIRO, S. M. L.**; **MELO, C. M.**; **VALENTINI NETO, J.**; KEHAYIAS, J. J. Body mass Index classification in active elderly women: controversies regarding nutritional status. In: ACSM Annual Meeting, 2011, Denver, Medicine and Science in Sports and Exercise, 2011. v. 43. p. s303-s303.

5. **VALENTINI NETO, J.**; **MARQUES, T. J. de O.**; **ZANIN, R. Z.**; **RIBEIRO, S. M. L.**. CONHECIMENTOS E ATITUDES RELACIONADOS AO COMPORTAMENTO ALIMENTAR DE IDOSOS ANTES E APÓS UM PROGRAMA DE EDUCAÇÃO NUTRICIONAL. In: Primer Congreso Internacional de Carreras de Grado e Pregrado en Gerontología, 2010, Buenos Aires. Primer Congreso Internacional de Carreras de Grado e Pregrado en Gerontología, 2010.

6. **RIBEIRO, S. M. L.**; **VALENTINI NETO, J.**; **MELO, C. M.**; **MARQUES, T. J. de O.**; **URASAKI, R.**; Freitas, A. M. P. EDUCAÇÃO NUTRICIONAL PARA IDOSOS: UM ESTUDO-PILOTO CONSIDERANDO ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO E AVALIAÇÃO. In: XVII CONGRESSO BRASILEIRO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2010, Brazilian Geriatrics & Gerontology, 2010. v. 4. p. 447-447.

7. **ZANIN, R. Z.**; **RIBEIRO, S. M. L.**; **VALENTINI NETO, J.**; **MARQUES, T. J. de O.**; **LOTTI, L. M.**. NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA REFERIDO POR UM GRUPO DE IDOSOS SAUDÁVEIS: RELAÇÕES COM A DIETA E COM VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS. In: XVII CONGRESSO BRASILEIRO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2010, Belo Horizonte. Brazilian Geriatrics & Gerontology, 2010. v. 4. p. 570-570.

8. **VIUDE, A.**; **VALENTINI NETO, J.**; **ALMEIDA, E. B.**; **DEZEM, A. F.**; **FRANCO, A. T. B.**. O envelhecimento das mulheres nas prisões. In: XVI Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia, 2008, Porto Alegre. Geriatria e Gerontologia, 2008. v. 2. p. 441-442.

Apresentações de Trabalho

1. ★ **RIBEIRO, S. M. L.**; **MELO, C. M.**; **VALENTINI NETO, J.**; **KEHAYIAS, J. J.**. Body mass Index classification in active elderly women: controversies regarding nutritional status. In: Body mass Index classification in active elderly women: controversies regarding nutritional status. 2011. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

2. **VALENTINI NETO, J.**; **RIBEIRO, S. M. L.**. Efeito da Suplementação de Simbólicos na Composição Corporal de Idosos: Estudo Randomizado Duplo-Cego. 2011. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

3. **VALENTINI NETO, J.**; **Lopes, L.**; **Nishimoto, F.**; **Oliveira, R. S. de.**; **Silva, G. R. da.**; **Santos, D. A.**. IMAGENS DA VELHICE E ENVELHECIMENTO PARA USUÁRIOS DE UM NÚCLEO DE CONVIVÊNCIA DE IDOSOS, SÃO PAULO, BRASIL. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

4. **ZANIN, R. Z.**; **RIBEIRO, S. M. L.**; **VALENTINI NETO, J.**; **LOTTI, L. M.**. CONHECIMENTOS E ATITUDES RELACIONADOS AO COMPORTAMENTO ALIMENTAR DE IDOSOS ANTES E APÓS UM PROGRAMA DE EDUCAÇÃO NUTRICIONAL. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

5. **VIUDE, A.**; **DEZEM, A. F.**; **FRANCO, A. T. B.**; **ALMEIDA, E. B.**; **VALENTINI NETO, J.**; **MASUDA, K. T.**. O envelhecimento das mulheres nas prisões. 2008. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Eventos

24/11/2014

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (João Valente Neto)

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1. XIX Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia. Relação entre fragilidade e IMC em idosos inseridos na comunidade. 2014. (Congresso).
2. The 20th IAGG world congress of gerontology and geriatrics. EFFECTS OF SYMBIOTIC SUPPLEMENTATION ON INFLAMMATION AND BODY COMPOSITION IN ELDERLY: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND STUDY. 2013. (Congresso).
3. 8th International Academy on Nutrition and Aging Conference. 2013. (Simpósio).
4. IAGG GARN Symposium. 2013. (Simpósio).
5. ACSM Annual Meeting. Physical activity energy expenditure of healthy elderly people: relationship with diet and anthropometric variables. 2011. (Encontro).
6. Primer Congreso de Carreras de Grado e Pregrado de Gerontologia. CONHECIMENTOS E ATTITUDES RELACIONADOS AO COMPORTAMENTO ALIMENTAR DE IDOSOS ANTES E APÓS UM PROGRAMA DE EDUCAÇÃO NUTRICIONAL. 2010. (Congresso).
7. II Congresso Paulista de Nutrição Esportiva. Envelhecimento, Estilo de vida e alimentação. 2010. (Congresso).
8. XVII CONGRESSO BRASILEIRO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA REFERIDO POR UM GRUPO DE IDOSOS SAUDÁVEIS: RELAÇÕES COM A DIETA E COM VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS. 2010. (Congresso).
9. 6º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia. 2009. (Congresso).
10. 10o Congresso Internacional de Nutrição, Longevidade e Qualidade de Vida. 2009. (Congresso).
11. 5o Fórum Nacional de Nutrição. 2009. (Congresso).
12. Encontro Internacional da Tecnologia para Pessoas com Deficiência. 2009. (Congresso).
13. II Jornada de Gerontologia EACH-USP. 2009. (Simpósio).
14. SIMPÓSIO INTERDISCIPLINAR DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA DA UNIFESP. 2009. (Simpósio).
15. XVI Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia. Como se dá o envelhecimento das mulheres nas prisões e o que elas pensam sobre esta fase da vida?. 2008. (Congresso).
16. I Jornada de Gerontologia EACH-USP. 2007. (Simpósio).

Página gerada pelo Sistema Currículo Lattes em 24/11/2014 às 9:53:15

[Imprimir currículo](#)

Anexo 8.

24/11/2014

Ficha do Aluno

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

88131 - 6873878/1 - João Valentini Neto

Email: joaonet@usp.br
Data de Nascimento: 30/12/1989
Cédula de Identidade: RG - 45.074.038-6 - SP
Local de Nascimento: Estado de São Paulo
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Bacharel em Gerontologia - Escola de Artes, Ciências e Humanidades - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2011

Curso: Mestrado
Programa: Nutrição Humana Aplicada (1)
Data de Matrícula: 28/02/2012
Início da Contagem de Prazo: 28/02/2012
Data Limite para o Depósito: 26/11/2014
Orientador Acadêmico: Prof(a). Dr(a). Julio Orlando Trapeguil Toledo - 28/02/2012 a 15/05/2012 E-Mail: trapegu@usp.br
Orientador: Prof(a). Dr(a). Sandra Maria Lima Ribeiro - 16/05/2012 a 20/08/2013 E-Mail: smiribeiro@usp.br
Orientador: Prof(a). Dr(a). Sandra Maria Lima Ribeiro - 21/08/2013 até o presente. E-Mail: smiribeiro@usp.br
Proficiência em Língua: Inglês, Aprovado em 27/02/2012
Prorrogação: 90 dias
Período de 28/08/2014 a 26/11/2014
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 04/11/2013
Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:
Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Histórico de Ocorrências: Ingressou no Mestrado em 28/02/2012
Promoção em 30/07/2014

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 5473 em vigor de 18/09/2008 até 19/04/2013)

Última ocorrência: Promoção em 30/07/2014

Impresso em: 24/11/14 09:54:13

24/11/2014

Ficha do Aluno

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

88131 - 6879878/1 - João Valentini Neto

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
HEP5800-3/3	Biostatística (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	01/03/2012	10/05/2012	90	6	100	B	N	Concluída
HEP5800-3/1	Biostatística (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	01/03/2012	10/05/2012	90	0	0	-	N	Pre-matricula indeferida
SIN5002-1/2	Preparação Pedagógica (Escola de Artes, Ciências e Humanidades - Universidade de São Paulo)	08/03/2012	20/05/2012	60	4	93	A	N	Concluída
NHA5705-2/4	Fundamentos da Biologia Molecular Aplicados à Nutrição Humana	28/05/2012	01/07/2012	60	4	90	A	N	Concluída
EAE5876-4/5	Economia da Alimentação e Nutrição (Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade - Universidade de São Paulo)	06/09/2012	30/11/2012	120	8	97	A	N	Concluída
HNT5760-1/2	Marcadores Bioquímicos em Estudos de Nutrição e Alimentação (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	04/09/2012	08/10/2012	30	2	90	A	N	Concluída
MNE5766-1/1	Mecanismos Moleculares da Atrofia, Hipertrofia e Regeneração Muscular (Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo)	20/11/2012	03/12/2012	60	4	100	A	N	Concluída
FBA5729-4/1	Nutrição e Metabolismo na Atividade Física (Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo)	04/03/2013	07/04/2013	75	5	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito da dissertação	
Disciplinas:	25	25	33
Estatutos:			
Total:	25	25	33

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71

Observações:

1) Unidades de Ensino responsáveis pelo programa: Faculdade de Saúde Pública - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade.

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Promulgação em 30/07/2014

Impresso em: 24/11/14 09:54:13