

Associação entre marcadores inflamatórios e ocorrência de hospitalizações: evidências da linha de base da coorte de idosos de Bambuí

Association between inflammatory markers and hospitalizations: evidence from the Bambuí cohort of aging baseline

Raquel Moreira Greco Cosso¹ , Karen Cecília de Lima Torres¹ ,
Juliana Vaz de Melo Mambrini¹ , Sergio William Viana Peixoto¹ ,
Andréa Teixeira de Carvalho¹ , Olindo Assis Martins Filho¹ , Maria Fernanda Lima-Costa¹ 

RESUMO: *Introdução:* A inflamação exerce um importante papel no processo de envelhecimento. *Objetivo:* Este estudo transversal objetiva examinar a associação entre marcadores inflamatórios e a ocorrência de hospitalizações entre idosos, considerando fatores predisponentes e facilitadores do uso de serviços de saúde e condições de saúde como potenciais fatores de confusão. *Métodos:* Foram utilizados dados de 1.393 participantes (≥ 60 anos) da linha de base da coorte de Bambuí. Os marcadores considerados foram dez citocinas e quimiocinas (interleucina (IL)-1, IL-6, IL-10, IL-12, fator de necrose tumoral (TNF), CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9 e CXCL10). A variável de desfecho foi a ocorrência de uma ou mais hospitalizações nos 12 meses precedentes. *Resultados:* Níveis séricos elevados da IL-6 apresentaram associações significantes com a ocorrência de hospitalizações (razão de prevalência — RP = 1,38; intervalo de confiança — IC95% 1,01 – 1,87; e RP = 1,38; IC95% 1,01 – 1,88, para os tercís intermediário e superior, respectivamente). Níveis elevados da CXCL9 também apresentaram associações independentes com o desfecho (RP = 1,38; IC95% 1,02 – 1,89 e RP = 1,46; IC95% 1,07 – 2,00, respectivamente). Os demais marcadores não apresentaram associações estatisticamente significantes com a ocorrência de hospitalizações. *Conclusão:* Entre os 10 marcadores examinados, IL-6 e CXCL9 apresentaram associação com a ocorrência de hospitalizações.

Palavras-chave: Inflamação. Quimiocinas. Citocinas. Hospitalização. Envelhecimento.

¹Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas René Rachou – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Autor correspondente: Maria Fernanda Lima-Costa. Centro de Pesquisas René Rachou. Fundação Oswaldo Cruz. Avenida Augusto de Lima, 1715, Barro Preto, CEP: 30190-002, Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: lima-costa@cpqrr.fiocruz.br

Conflito de interesses: nada a declarar – **Fonte de financiamento:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

ABSTRACT: Introduction: Inflammation plays an important role in the aging process. **Objective:** This cross-sectional study aims to examine the association between inflammatory markers and hospitalizations among older adults, considering as potential confounding factors the predisposing and enabling factors for the use of health services and health conditions. **Methods:** We used data from 1,393 participants (≥ 60 years) in the baseline cohort from Bambuí. The markers assessed were ten cytokines and chemokines [interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10, IL-12, tumor necrosis factor (TNF), CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9, and CXCL10]. The outcome variable was one or more hospitalizations in the preceding 12 months. **Results:** Elevated serum levels of IL-6 were significantly associated with hospitalizations [prevalence ratio (PR) = 1.38; confidence interval of 95% (95%CI) 1.02 – 1.87 and PR = 1.38; 95%CI 1.01 – 1.88 for the intermediate and highest tertiles, respectively]. High levels of CXCL9 were also independently associated with the outcome (PR = 1.38; 95%CI 1.01 – 1.89 and PR = 1.46; 95%CI 1.07 – 2.00, respectively). Other markers showed no statistically significant association with hospitalizations. **Conclusion:** Among the ten markers analyzed, only IL-6 and CXCL9 were associated with hospitalizations.

Keywords: Inflammation. Chemokines. Cytokines. Hospitalization. Aging.

INTRODUÇÃO

A inflamação desempenha papel importante no processo do envelhecimento¹. Pesquisas anteriores mostram que aumentos nos níveis séricos de marcadores inflamatórios, particularmente a interleucina 6 (IL-6) e/ou o fator de necrose tumoral alpha (TNF-alpha), estão associados ao aumento do risco para a mortalidade, assim como à maior incidência de doenças cardiovasculares, do diabetes e do declínio físico e cognitivo, entre outros eventos adversos². Essas evidências sugerem que marcadores inflamatórios possam ser úteis para a estratificação do risco de eventos adversos em saúde dos idosos, com vistas à identificação de grupos vulneráveis para intervenção precoce e reabilitação²⁻⁴.

A prevalência e incidência de doenças crônicas e da limitação funcional aumentam nas idades mais velhas, levando à maior necessidade da atenção em saúde. Segundo o modelo clássico de Andersen & Newman⁵, além das necessidades em saúde, os fatores associados ao uso de serviços de saúde compreendem características predisponentes (como a idade e o sexo) e características capacitantes (como a escolaridade e a renda).

Dois estudos recentes, de natureza longitudinal, sugerem que aumentos nos níveis séricos de alguns marcadores inflamatórios estão associados à amplificação do risco de hospitalização entre idosos. O primeiro desses estudos, conduzido no Alabama, foi baseado em 370 adultos com 65 anos ou mais de idade. Os resultados mostraram que um escore de inflamação baseado em quatro marcadores, entre eles a IL-6 e a proteína C-reativa, estava associado à ocorrência de futuras hospitalizações, independentemente de alguns fatores predisponentes e capacitantes³. Um estudo mais recente, conduzido na Bélgica, examinou o valor prognóstico de uma bateria de citocinas e quimiocinas na predição de hospitalizações entre 415 adultos com 80 anos ou mais. Os resultados mostraram que somente a IL-6 apresentava valor prognóstico para a ocorrência de hospitalizações na população estudada⁴.

Os exatos mecanismos envolvidos nessas associações ainda não estão claros. A inflamação pode levar ao maior risco de hospitalizações por expressar a carga de doenças do indivíduo, por ter uma ação direta no organismo (por exemplo, efeito catabólico sobre a massa muscular, predispondo à limitação funcional) ou por uma combinação desses fatores²⁻⁴. Ao nosso conhecimento, não existem estudos examinando essa associação no Brasil, e a literatura sobre o tema é restrita aos dois estudos acima mencionados, apontando para a necessidade de mais investigações para confirmar ou não as associações.

No presente trabalho, de natureza transversal, foram utilizados dados da linha de base da coorte de idosos de Bambuí com dois objetivos:

1. examinar as associações existentes entre múltiplos marcadores inflamatórios (citocinas e quimiocinas) e a ocorrência de hospitalizações;
2. verificar se essas associações independem das condições de saúde e de fatores predisponentes e facilitadores do uso de serviços de saúde.

MÉTODOS

POPULAÇÃO ESTUDADA

A coorte de Bambuí é conduzida na cidade de mesmo nome (com aproximadamente 15.000 habitantes), situada no Estado de Minas Gerais. O recrutamento dos participantes e os procedimentos utilizados na linha de base da coorte foram descritos em publicações anteriores^{6,7}. Resumidamente, a população elegível para o estudo foi constituída por todos os moradores da cidade com 60 anos ou mais em 1º de janeiro de 1997 (n = 1.742). Destes, 1.660 participaram do inquérito da linha de base. Os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O inquérito da linha de base foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Essa coorte foi aprovada pelo Comitê de Ética da Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, em 1996.

VARIÁVEIS DO ESTUDO

A variável dependente deste estudo foi a ocorrência de hospitalizações nos 12 meses precedentes à data da entrevista no inquérito da linha de base. Uma hospitalização foi definida pela permanência no hospital por, pelo menos, uma noite e o recebimento de alta.

Os marcadores inflamatórios incluídos nesta análise foram cinco citocinas (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 e TNF) e cinco quimiocinas (CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9 e CXCL10). A análise quantitativa desses marcadores foi realizada utilizando-se o Cytometric Bead Array Assay (CBA *immunoassay kit*; Becton Dickinson Biosciences Pharmingen, San Diego, EUA). Os dados foram obtidos utilizando o citômetro de fluxo FACSVerse (Becton Dickinson, EUA)

e a análise das amostras foi realizada com o auxílio do *software* BD FCAP Array 3.0 (Becton Dickinson, EUA). A concentração dos marcadores foi determinada por meio de curvas padrão, e os resultados foram expressos em picogramas por mililitro (pg/mL). As dosagens desses marcadores foram realizadas, em 2014, em alíquotas a -80°C. A coleta de sangue para esses exames foi realizada durante o inquérito da linha de base da coorte.

A escolha de potenciais variáveis de confusão para o estudo seguiu o marco teórico de Andersen & Newman⁵, anteriormente mencionado. Os fatores predisponentes e facilitadores do uso de serviço de saúde considerados neste estudo foram a idade, o sexo e a escolaridade (categorizada como < 4 e 4 anos). As necessidades em saúde foram definidas pelos níveis de pressão sistólica e do colesterol total e pela presença da doença coronariana (infarto do miocárdio ou *angina pectoris*), do acidente vascular cerebral, da insuficiência cardíaca, do diabetes e da limitação funcional. A pressão sistólica foi definida pela média de duas entre três medidas da pressão arterial, descartando-se a primeira medida. A doença coronariana foi determinada por meio do questionário de Rose⁸. O infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral foram definidos pela história de diagnóstico médico para cada uma dessas doenças. A insuficiência cardíaca foi atribuída àqueles com níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B superiores a 100 pg/mL, conforme recomendação do fabricante (AxSYM MEIA; Abbott Laboratories, Inc., Abbott Park, Illinois). O diabetes mellitus foi definido pela glicemia de jejum > 126 mg/dL e/ou uso de hipoglicemiante oral ou de insulina. A limitação funcional foi definida pelo relato de ter muita dificuldade para realizar as seguintes atividades básicas da vida diária: vestir-se, tomar banho, usar o toalete, alimentar-se, caminhar de um cômodo a outro no mesmo andar e levantar-se da cama para uma cadeira. A coleta de sangue para as dosagens bioquímicas foi realizada no início da manhã, com recomendação de 12 horas de jejum. As dosagens de colesterol e da glicemia foram realizadas por métodos enzimáticos tradicionais (Merck, Darmstadt, Alemanha). Maiores detalhes podem ser vistos em publicação anterior⁶.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as análises não ajustadas, foram utilizados os testes do χ^2 , t de Student e Kruskal-Wallis para examinar a significância estatística das diferenças entre frequências, médias e medianas, respectivamente. Nessas análises, os níveis séricos de IL-10, IL-12, TNF e IL-1 foram considerados como variáveis dicotômicas (detectado *versus* não detectado), uma vez que seus níveis de detecção foram muito baixos. Os demais marcadores foram avaliados como variáveis contínuas, estimando-se a mediana e respectivos quartis.

Aqueles marcadores que apresentaram associações estatisticamente significantes ($p < 0,05$) com o desfecho na análise não ajustada foram selecionados para as análises multivariadas. Estas foram baseadas em razões de prevalência estimadas por meio da regressão de Poisson com variância robusta⁹, considerando-se a distribuição de cada marcador em tercís. Inicialmente, foram estimadas razões de prevalência ajustadas por idade e sexo. A seguir, as demais variáveis (fatores facilitadores e de necessidade) foram incluídas nos modelos. Finalmente, utilizou-se a regressão

logística binária para estimar as probabilidades preditas da ocorrência de hospitalizações nas diferentes idades, de acordo com os níveis séricos (em tercis) dos dois marcadores (IL-6 e CXCL9) que permaneceram associados ao desfecho nas análises anteriores, e esses resultados foram plotados. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico Stata[®] (versão 14.1).

RESULTADOS

Foram incluídos nesta análise 1.393 participantes da coorte de Bambuí que possuíam informações completas para todas as variáveis do estudo. Na Tabela 1, estão apresentadas as características sociodemográficas e de saúde desses participantes, segundo a ocorrência de hospitalizações. A média da idade dos participantes do estudo foi de 69,9 anos (desvio padrão – DP = 7,0), 60,9% eram mulheres e 64,9% possuíam escolaridade inferior a 4 anos. As seguintes variáveis apresentaram associações positivas e estatisticamente significantes ($p < 0,05$)

Tabela 1. Características sociodemográficas e condições de saúde dos participantes da linha de base da coorte de idosos de Bambuí, segundo a ocorrência de hospitalizações nos 12 meses precedentes.

Variáveis	Total (n = 1.393)	Hospitalizações		Valor p
		Sim (n = 289)	Não (n = 1.104)	
Fatores predisponentes				
Idade, média (DP)	69,9 (7,0)	69,9 (7,4)	68,7 (6,9)	0,007
Mulheres	60,9	68,2	59,0	0,004
Fatores facilitadores				
Escolaridade inferior a 4 anos	64,9	69,6	63,0	0,040
Necessidades em saúde				
Pressão sistólica em mmHg, média (DP)	137,2 (22,7)	137,8 (24,6)	137,1 (22,2)	0,623
Colesterol total em mg/dL, média (DP)	233,7 (49,3)	235,1 (51,5)	233,3 (48,8)	0,586
Acidente vascular cerebral ^a	3,6	6,2	2,9	0,007
Doença coronariana (infarto ¹ ou <i>angina pectoris</i> ^b)	12,4	19,2	10,6	< 0,001
Insuficiência cardíaca ^c	40,6	49,3	38,3	0,001
Diabetes (glicemia de jejum > 126 mg/dL e/ou tratamento)	14,6	17,7	13,9	0,105
Limitação funcional ^d	5,9	10,0	4,8	0,001

Todos os valores estão expressos em percentagens, exceto quando especificado; DP: desvio padrão; valor p: testes do χ^2 de Pearson e t de Student para diferenças entre frequências e médias; ^ahistória de diagnóstico médico para a doença; ^bquestionário de Rose (Organização Mundial da Saúde); ^cpeptídeo natriurético tipo B > 100 pg/mL; ^dmuita dificuldade ou incapacidade para realizar atividades básicas da vida diária (vestir-se, tomar banho, usar o toalete, alimentar-se, caminhar de um cômodo a outro no mesmo andar e levantar-se da cama para uma cadeira).

com a ocorrência de hospitalizações: idade, sexo, escolaridade, acidente vascular cerebral, doença coronariana, insuficiência cardíaca e limitação funcional.

Na Tabela 2, estão apresentadas as distribuições dos níveis séricos dos marcadores inflamatórios, de acordo com a ocorrência de hospitalizações. Em comparação aos idosos não hospitalizados, aqueles que foram internados nos últimos 12 meses apresentavam níveis séricos mais elevados da IL-6 (mediana = 1,31 pg/mL entre hospitalizados e 0,98 pg/mL entre não hospitalizados; $p = 0,003$), da CXCL9 (mediana = 2973 pg/mL e 2135 pg/mL, respectivamente; $p < 0,001$) e CXCL10 (mediana = 3336 pg/mg e 2956 pg, respectivamente; $p = 0,033$). As demais citocinas e quimiocinas não apresentaram associações estatisticamente significantes com o desfecho ($p > 0,05$ para todas).

Como pode ser visto na Tabela 3, níveis séricos elevados da IL-6 apresentaram associações significantes com a ocorrência de hospitalizações na análise ajustada por sexo e idade (razão de prevalência — RP = 1,48; intervalo de confiança — IC95% 1,09 – 1,99 e RP = 1,52; IC95% 1,12 - 2,05 para os tercís intermediário e superior, em comparação ao inferior), assim como na análise subsequentemente ajustada por escolaridade e condições de saúde (RP = 1,38; IC95% 1,02 – 1,87 e RP = 1,38; 1,01 – 1,88, respectivamente). Níveis elevados da CXCL9 também apresentaram associações independentes com o desfecho, tanto na análise ajustada por sexo e idade (RP = 1,38; IC95% 1,02 – 1,83 e RP = 1,55; IC95% 1,14 – 2,10 para os tercís intermediário e superior, respectivamente) quanto na análise subsequentemente ajustada pelas demais covariáveis (RP = 1,38; IC95% 1,01 – 1,89 e RP = 1,46; IC95% 1,07 – 2,00,

Tabela 2. Distribuição dos níveis séricos dos marcadores inflamatórios entre participantes da linha de base coorte de idosos de Bambuí, segundo a ocorrência de hospitalizações nos 12 meses precedentes.

Marcador	Total (n = 1.393)	Hospitalizações		Valor p
		Sim (n = 289)	Não (n = 1.104)	
IL-6	1,04 (0,45 – 2,11)	1,31 (0,66 – 2,24)	0,98 (0,41 – 2,04)	0,003
CXCL8	3,05 (1,60 – 5,63)	3,35 (1,71 – 6,24)	2,93 (1,58 – 5,44)	0,086
CCL2	38,4 (25,3 – 57,6)	39,0 (23,8 – 59,5)	38,4 (25,4 – 57,3)	0,800
CXCL9	2.305 (1225 – 4.091)	2.973 (1.178 – 3.895)	2.135 (1.178 – 3.805)	< 0,001
CCL5	870 (548 – 1.638)	844 (509 – 1.662)	888 (562 – 1.635)	0,226
CXCL10	3.039 (2.007 – 4.789)	3.336 (2.088 – 5.134)	2.956 (1.980 – 4.667)	0,033
Marcador	Porcentagem acima do valor detectável	Porcentagem acima do valor detectável	Porcentagem acima do valor detectável	Valor p
IL-10	42,5	45,7	41,7	0,220
IL-12 ^a	7,5	5,5	8,0	0,160
TNF ^b	17,3	18,0	17,1	0,727
IL-1 β ^c	22,3	24,9	21,6	0,222

P25-P75: percentis 25 e 75. Todos os valores estão apresentados em medianas em pg/ml (percentil 25-75), exceto quando especificados.

respectivamente). Com relação à CXCL10, a associação anteriormente observada na análise não ajustada perdeu significância estatística após ajustamentos por idade e sexo, e essa ausência da associação persistiu no modelo ajustado pelas demais covariáveis.

A Figura 1 mostra as probabilidades previstas da ocorrência de hospitalizações, segundo a idade e os níveis séricos da IL-6 e da CXCL9 em tercís. Em todas as idades, aqueles com níveis séricos da IL-6 nos tercís intermediário e superior apresentavam probabilidades de hospitalizações claramente mais altas, em comparação aos seus pares com valores no tercil inferior. Com referência à CXCL9, observou-se uma associação graduada, ou seja, as probabilidades de hospitalizações em todas as idades aumentaram gradativamente do tercil inferior e deste para o intermediário e o superior, respectivamente.

DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho, conduzido em uma grande base populacional de idosos, mostram que, dentre 10 marcadores inflamatórios, somente a IL-6 e a CXCL9 apresentaram associações estatisticamente significantes com a ocorrência de hospitalizações nos 12 meses precedentes.

Tabela 3. Resultados da análise multivariada da associação entre marcadores inflamatórios selecionados e a ocorrência de hospitalizações nos 12 meses precedentes entre participantes da linha de base coorte de idosos de Bambuí.

Marcadores em tercís (pg/mL)	Porcentagem de hospitalizações	RP (IC95%) ajustada por sexo e idade	RP (IC95%) ajustada por sexo, idade, escolaridade e condições de saúde ^a
IL-6			
Inferior (< 0,63)	15,2	1,0	1,0
Intermediário (0,63 – 1,62)	23,3	1,48 (1,09 – 1,99)	1,38 (1,02 – 1,87)
Superior (³ 1,63)	23,9	1,52 (1,12 – 2,05)	1,38 (1,01 – 1,88)
CXCL9			
Inferior (< 1.536)	15,3	1,0	1,0
Intermediário (1.536 – 3.349)	21,3	1,38 (1,02 – 1,83)	1,38 (1,01 – 1,89)
Superior (³ 3.350)	25,6	1,55 (1,14 – 2,10)	1,46 (1,07 – 2,00)
CXCL10			
Inferior (< 2.346)	18,5	1,0	1,0
Intermediário (2.347 – 3.961)	18,5	0,96 (0,71 – 1,30)	0,95 (0,70 – 1,29)
Superior (³ 3.962)	25,2	1,27 (0,96 – 1,69)	1,21 (0,91 – 1,62)

RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95% estimado pela regressão de Poisson; ^apressão sistólica, colesterol total, acidente vascular cerebral, doença coronariana, insuficiência cardíaca, diabetes e limitação funcional como especificado na Tabela 1.

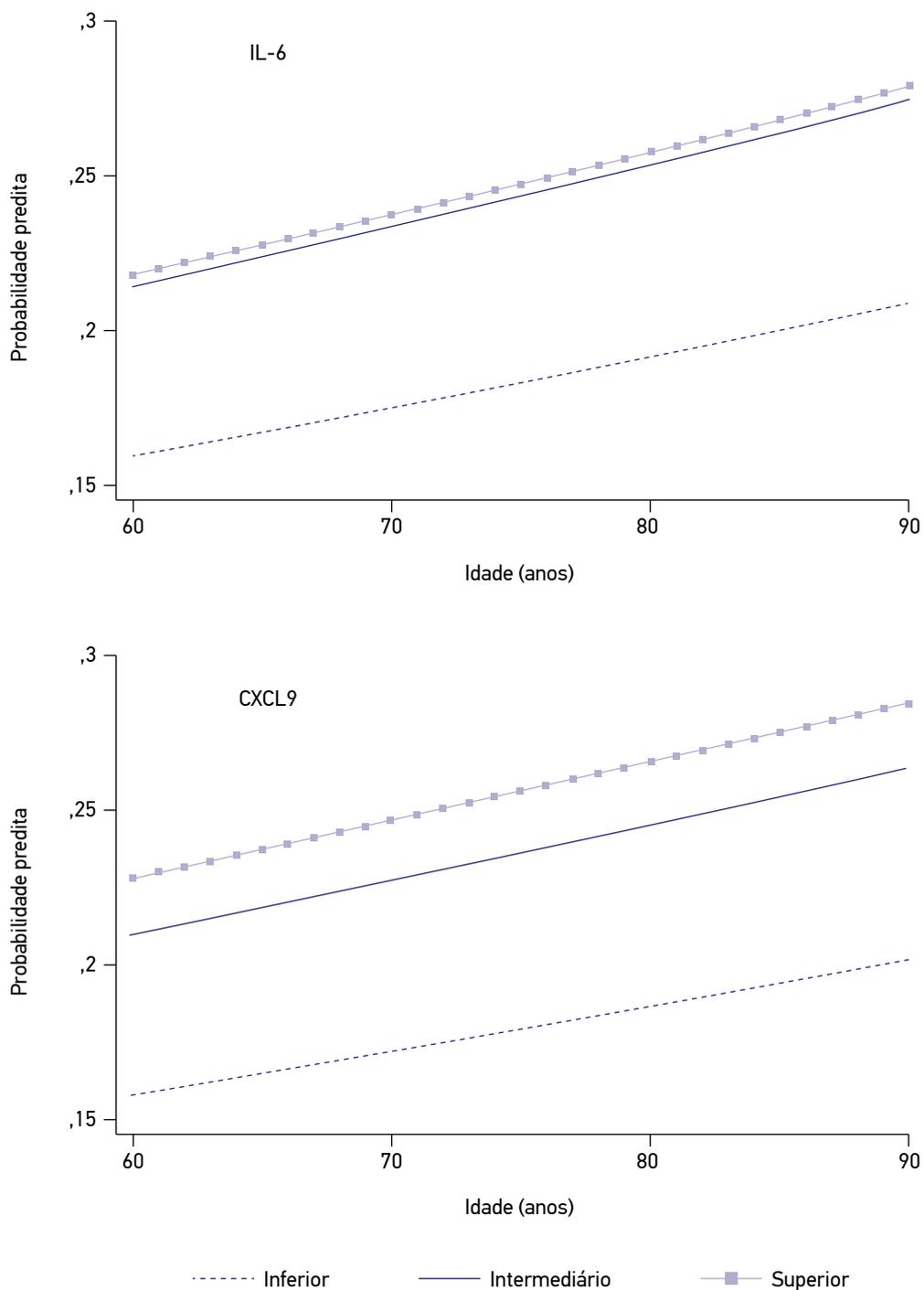


Figura 1. Probabilidade predita da ocorrência de hospitalizações nos 12 meses precedentes entre participantes da linha de base coorte de idosos de Bambuí, segundo a idade e o nível sérico do marcador inflamatório em tercís.

As associações observadas foram independentes de fatores predisponentes e facilitadores do uso de serviços de saúde, assim como de indicadores das condições de saúde e da capacidade funcional.

A IL-6 é uma glicoproteína produzida principalmente por leucócitos, adipócitos e células endoteliais em resposta a diferentes estímulos inflamatórios, como a presença de toxinas, infecções e outras citocinas¹⁰. Diversos estudos demonstraram que a concentração sérica desse marcador aumenta com a idade e que ele está envolvido no desenvolvimento do estado inflamatório crônico característico do envelhecimento¹⁰. Níveis elevados da IL-6 estão associados também à redução do desempenho cognitivo, a alterações da função respiratória, ao aumento da fragilidade física e ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, metabólicas e neoplásicas¹⁰⁻¹².

Como comentado anteriormente, dois estudos longitudinais mostraram que a IL-6 tem valor prognóstico para a ocorrência de hospitalizações entre idosos^{3,4}. Portanto, a sua associação com a maior ocorrência de hospitalizações na população deste estudo não é inesperada. Nossos resultados acrescentam aos estudos anteriores por mostrar que ajustamentos por importantes indicadores das condições de saúde diminuem a força dessa associação, mas ela permanece estatisticamente significativa. Cabe também observar que valores relativamente baixos da IL-6 ($> 0,63$ pg/mL) apresentaram-se associados ao desfecho.

Ao nosso conhecimento, não existem estudos anteriores examinando a associação entre níveis séricos da CXCL9 e a ocorrência de hospitalizações entre idosos. Na presente análise, esse marcador apresentou forte associação graduada com o desfecho. A CXCL9 faz parte de um grupo de quimiocinas induzidas pelo interferon gama (INF-gama) com a CXCL10 e a CXCL11, que apresentam importante papel no recrutamento de leucócitos para sítios de inflamação e infecção e na inibição da angiogênese¹³. Estudos demonstraram que níveis elevados dessas quimiocinas estão presentes em algumas doenças neurológicas e reumatológicas, como a esclerose múltipla, a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico. Isso sugere que essas quimiocinas poderiam contribuir para a indução e exacerbação de uma resposta inflamatória crônica associada a doenças autoimunes¹³. Portanto, a associação entre elevados níveis séricos da CXCL9 com a ocorrência de hospitalizações observada neste trabalho é biologicamente plausível.

Este estudo apresenta vantagens e limitações. As principais vantagens são a grande base populacional e o uso de indicadores robustos das condições de saúde que poderiam confundir as associações examinadas. Outro benefício é a análise de várias citocinas e quimiocinas, que se tornou viável só mais recentemente, com a disponibilização de *kits* com boa confiabilidade para a realização dessas dosagens. A principal limitação deste estudo é a sua natureza transversal, que não permite estabelecer relações temporais entre os marcadores inflamatórios e o desfecho. Em outras palavras, não é possível saber se a inflamação precedeu ou foi consequente à hospitalização, uma situação que caracteriza a causalidade reversa¹⁴. Finalmente, tanto as hospitalizações quanto a dosagem dos marcadores inflamatórios foram realizadas na linha de base da coorte, ou seja, há cerca de 20 anos. Embora as prevalências ou incidências dessas medidas possam ter sofrido variações ao longo do tempo, é pouco provável que essas mudanças tenham ocorrido de forma diferencial, afetando as magnitudes das associações observadas.

CONCLUSÃO

Nossos resultados mostram que idosos hospitalizados nos 12 meses precedentes apresentam níveis elevados de dois marcadores inflamatórios (IL-6 e CXCL9) que, por sua vez, estão associados a um aumento do risco de desenvolvimento de diversas doenças, condições crônicas e outros eventos adversos, como demonstrado na literatura sobre o tema^{2-4,10-13}. Nossos resultados são limitados para permitir inferências acerca do valor prognóstico desses marcadores para a ocorrência de hospitalizações. Análises longitudinais estão em andamento para um melhor entendimento dessas relações, com o intuito de se determinar se o aumento nos níveis séricos desses marcadores antecede ou são consequência da hospitalização.

REFERÊNCIAS

1. Franceschi C, Valensin S, Lecai F, Olivieri F, Licastro F, Grimaldi LM, et al. Neuroinflammation and the genetics of Alzheimer's disease: the search for a pro-inflammatory phenotype. *Aging (Milano)* 2001; 13(3): 163-70.
2. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev* 2011; 10(3): 319-29.
3. Salanito AH, Ritchie CS, Hovater M, Roth DL, Sawyer P, Locher JL, et al. Inflammatory biomarkers as predictors of hospitalization and death in community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54(3): e387-91.
4. Adriaensens W, Matheï C, Vaes B, van Pottelbergh G, Wallemacq P, Degryse JM. Interleukin-6 as a first-rated serum inflammatory marker to predict mortality and hospitalization in the oldest old: A regression and CART approach in the BELFRAIL study. *Exp Gerontol* 2015; 69: 53-61.
5. Andersen R, Newman JF. Societal and individual determinants of medical care utilization in the United States. *Milbank Mem Fund Q Health Soc* 1973; 51(1): 95-124.
6. Lima-Costa MF, Firmo JO, Uchoa E. Cohort profile: the Bambui (Brazil) cohort study of ageing. *Int J Epidemiol* 2011; 40(4): 862-7.
7. Lima-Costa MF, Firmo JOA, Uchoa E. The Bambui Cohort Study of Aging: methodology and health profile of participants at baseline. *Cad Saúde Pública* 2011; 27(Suppl. 3): S327-35.
8. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ* 1962; 27(6): 645-58.
9. Long S, Freese J. Regression models for categorical dependent variables using Stata. 2nd ed. College Station, TX: StataCorp LP; 2006.
10. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(6): 575-84.
11. Chang SS, Vaz Fragoso CA, Van Ness PH, Fried LP, Tinetti ME. Association between combined interleukin-6 and c-reactive protein levels and pulmonary function in older women: results from the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(1): 113-9.
12. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, Harris TB. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women the women's health and aging stud. *Circulation* 2001; 103(7): 947-53.
13. Lacotte S, Brun S, Muller S, Dumortier H. CXCR3, inflammation, and autoimmune Diseases. *Send to Ann N Y Acad Sci* 2009; 11731(1): 310-7.
14. Szklo M, Javier Nieto E. *Epidemiology: Beyond the Basics*. 2nd ed. Massachusetts : Jones & Bartlett Publishers; 2007.

Recebido em: 03/04/2017

Versão final apresentada em: 26/12/2017

Accepted on: 06/03/2018

Contribuição dos autores: Todos os autores contribuíram na concepção do projeto, na análise e na interpretação dos dados, na redação do artigo, na revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e na aprovação final da versão a ser publicada.

